(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201041870 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：099105373 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 02 月 24 日
(51)Int. Cl.： *C07D401/12 (2006.01)* *C07D405/12 (2006.01)*
A61K31/505 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01)
(30)優先權：2009/02/26 歐洲專利局 09153778.7
(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
德國
(72)發明人：郝爾 諾柏特 HAUEL, NORBERT (DE)；賽西 安傑羅 CECI, ANGELO (IT)；杜茲 亨利 DOODS, HENRI (NL)；柯奈茲奇 英葛 KONETZKI, INGO (DE)；馬克吉爾金 MACK, JUERGEN (DE)；普利珀柯 漢寧 PRIEPKE, HENNING (DE)；史丘勒 梅茲 安妮特 SCHULER-METZ, ANNETTE (DE)；華特 雷尼爾 WALTER, RAINER (DE)；威登梅爾 戴特 WIEDENMAYER, DIETER (DE)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 506 頁

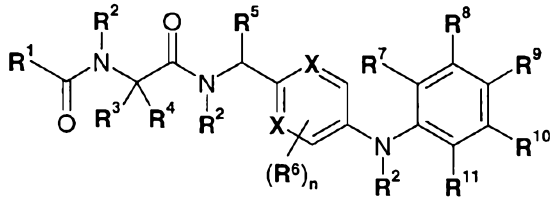
(54)名稱

新穎化合物

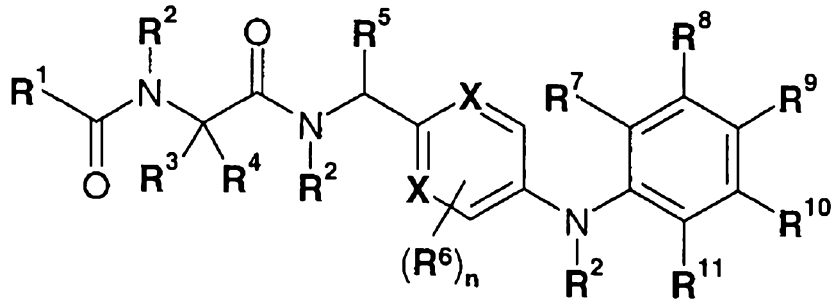
NEW COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於通式 I 化合物


, (I)

其中 n,R^1,R^2,R^3,R^4,R^5,R^6,R^7,R^8,R^9,R^{10},R^{11} 及 X 均如後文所述經定義，其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽，其具有有價值之性質，其製備，含有藥理學上有效化合物之藥劑，其製備及其用途。


, (I)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201041870 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：099105373 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 02 月 24 日
(51)Int. Cl.： *C07D401/12 (2006.01)* *C07D405/12 (2006.01)*
A61K31/505 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01)
(30)優先權：2009/02/26 歐洲專利局 09153778.7
(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
德國
(72)發明人：郝爾 諾柏特 HAUEL, NORBERT (DE)；賽西 安傑羅 CECI, ANGELO (IT)；杜茲 亨利 DOODS, HENRI (NL)；柯奈茲奇 英葛 KONETZKI, INGO (DE)；馬克吉爾金 MACK, JUERGEN (DE)；普利珀柯 漢寧 PRIEPKE, HENNING (DE)；史丘勒 梅茲 安妮特 SCHULER-METZ, ANNETTE (DE)；華特 雷尼爾 WALTER, RAINER (DE)；威登梅爾 戴特 WIEDENMAYER, DIETER (DE)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 506 頁

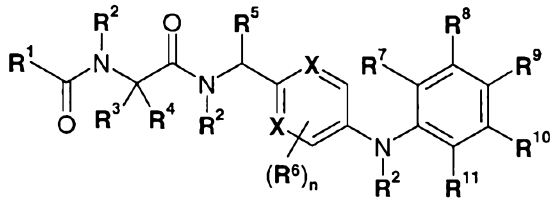
(54)名稱

新穎化合物

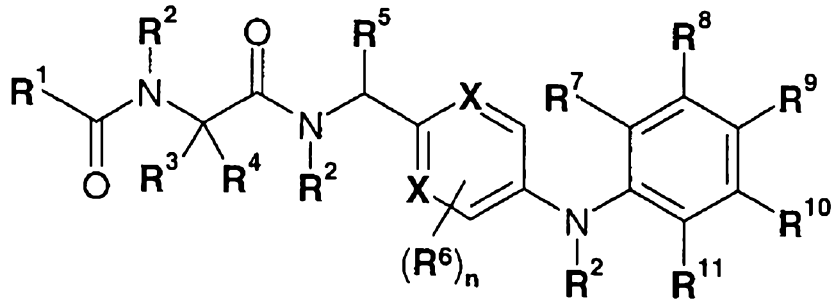
NEW COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於通式 I 化合物


, (I)

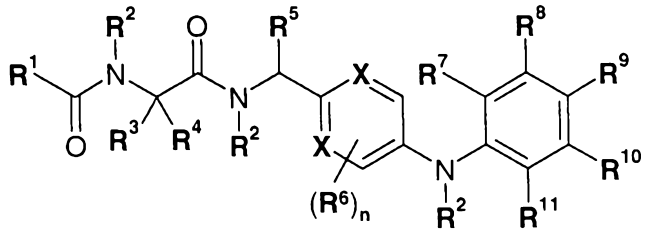
其中 n,R^1,R^2,R^3,R^4,R^5,R^6,R^7,R^8,R^9,R^{10},R^{11} 及 X 均如後文所述經定義，其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽，其具有有價值之性質，其製備，含有藥理學上有效化合物之藥劑，其製備及其用途。


, (I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於通式I化合物



, (I)

其中n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}及X均如後文所定義，其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽，其具有有價值之性質，其製備，含有藥理學上有效化合物之藥劑，其製備及其用途。

【發明內容】

在上文通式I中，於一項具體實施例1中

n 表示數目0, 1或2之一，

R^1 表示

(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$R^{1.1}$取代，

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1, 2或3個氟原子取代，

(c) 經取代之C_{3-6}-環烷基，視情況被基團$R^{1.2}$取代，其中$-CH_2-$單位可被-C(O)-基團置換，

(d) 芳基$-C_{0-2}$-伸烷基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.3}$取代，

(e) 五員雜芳基$-C_{0-2}$-伸烷基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.4}$取代，其含有至少一個N、O或S原

子，且其視情況另外含有一、二或三個其他N-原子，及其可另外經苯并-縮合，

(f) 六員雜芳基-C_{0-2}-伸烷基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，且其可另外經苯并-縮合，

(g) 九-或十-員雜芳基，視情況被1或2個經取代之基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(h) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其中-CH_2-單位可被-C(O)-基團置換，

(i) -O-$R^{1.1.1}$，

(j) -N$R^{1.1.3}R^{1.1.4}$，或

(k) -C(=N$R^{1.5}$)-CN，

$R^{1.1}$ 表示鹵素、-NO_2、-CN、C_{3-6}-環烷基、-O$R^{1.1.1}$、-S$R^{1.1.1}$、-C(O)$R^{1.1.1}$、-$S(O)_2$-$R^{1.1.2}$、-O-$S(O)_2$-$R^{1.1.1}$、-$CO_2R^{1.1.1}$、-O-C(O)-$R^{1.1.1}$、-N$R^{1.1.3}R^{1.1.4}$、-N$R^{1.1.3}$-C(O)-$R^{1.1.1}$、-N$R^{1.1.3}$-C(O)-$R^{1.1.1}$、-N$R^{1.1.3}$-CO_2-$R^{1.1.1}$或-C(O)-N$R^{1.1.3}R^{1.1.4}$，

$R^{1.1.1}$ 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(d) 苯基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.1.1.1}$取代，

(e) C_{3-6}-環烷基，或

(f) 吡啶基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.1.1.2}$取代，

$R^{1.1.1.1}$ 互相獨立表示

(a) 鹵素、$-NO_2$、-CN、-OH、$-O-C_{1-4}$-烷基、C_{3-6}-環烷基、C_{1-4}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

$R^{1.1.1.2}$ 互相獨立表示鹵素或C_{1-4}-烷基，

$R^{1.1.2}$ 表示

(a) C_{1-4}-烷基，

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(c) $-O-C_{1-4}$-烷基，或

(d) 苯基，視情況被1, 2或3個經取代之基團$R^{1.1.1.1}$取代，

$R^{1.1.3}$，

$R^{1.1.4}$ 互相獨立表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.1.4.1}$取代，

(c) 苯基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.1.1.1}$取代，

(d) C_{3-6}-環烷基，或

$R^{1.1.3}$與$R^{1.1.4}$和彼等所連接之N原子一起形成5-或6-員雜環，其可另外含有另一個選自N、O及S之雜原子，或

$R^{1.1.3}$與$R^{1.1.4}$和彼等所連接之N原子一起形成環狀醯亞胺，

$R^{1.1.4.1}$ 互相獨立表示鹵素、$-NH_2$、$-NH(C_{1-4}$-烷基)、$-N(C_{1-4}$-烷基)$_2$或$-SO_2-R^{1.1.2}$，

$R^{1.2}$ 表示鹵素、$-NO_2$、-CN、OH、$-O-CH_3$或苯基，

$R^{1.3}$ 表示

(a) 鹵素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{1.1.1}$、$-SR^{1.1.1}$、$-CO_2R^{1.1.1}$、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) 鹵素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{1.1.1}$、$-SR^{1.1.1}$、$-S(O)-R^{1.1.2}$、$-S(O)_2-R^{1.1.2}$、$-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$、$-N(R^{1.4.1})-C(O)-C_{1-4}$-烷基、$C_{1-6}$-烷基，

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，或

(c) 酮基，

$R^{1.4.1}$ 表示H或C_{1-4}-烷基，

$R^{1.5}$ 表示-OH或$-O-C_{1-3}$-烷基，

R^2 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-4}-烷基-C(O)-，

R^3與R^4和彼等所結合之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，視情況被基團$R^{3.1}$取代，其中$-CH_2-$單位可被雜原子O、N、S或被基團CO、SO或SO_2置換，

$R^{3.1}$ 表示H、-OH，

R^5 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^6 互相獨立表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-O-CF_3、-O-C_{3-6}-環烷基、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C(O)-NH_2、-(SO_2)NH_2、-SO_2-C_{1-3}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^7 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) -O-C_{1-6}-烷基，

(f) -O-C_{3-7}-環烷基，

(g) -NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(h) -C(O)-$R^{7.1}$，

(i) -S-C_{1-4}-烷基、-SO_2-$R^{7.2}$，

(j) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之五員雜芳基，其係選自吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基中，或

(k) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之六員雜芳基，其係選自吡啶基、嘧啶基、吡哄基、嗒哄基及三哄基中，

$R^{7.1}$ 表示-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基、N-嗎福啉基、-OH、-O-C_{1-8}-烷基或-O-C_{3-7}-環烷基，

$R^{7.2}$ 表示-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基或N-嗎福啉基，且

R^8 表示H、鹵素、C_{1-4}-烷基，

R^9 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1, 2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) C_{2-4}-炔基，

(f) -O-C_{1-6}-烷基，

(g) -O-C_{3-7}-環烷基，

(h) $-NH_2$、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(i) -C(O)-$\mathbf{R^{9.1}}$，

(j) -S-C_{1-4}-烷基、-SO-C_{1-4}-烷基、-SO_2-C_{1-4}-烷基，

$\mathbf{R^{9.1}}$ 表示 $-NH_2$、-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基、N-嗎福啉基、-OH、-O-C_{1-8}-烷基或-O-C_{3-7}-環烷基，

$\mathbf{R^{10}}$ 表示H、鹵素、C_{1-4}-烷基，

$\mathbf{R^{11}}$ 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1, 2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) -O-C_{1-6}-烷基，

(f) -O-C_{3-7}-環烷基，

(g) $-NH_2$、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(h) -C(O)-$\mathbf{R^{11.1}}$，

(i) -S-C_{1-3}-烷基、-SO_2-$\mathbf{R^{11.2}}$，

(j) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之五員雜芳基，其係選自吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基中，或

(k) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之六員雜芳基，其係選自吡啶基、嘧啶基、吡哄基、嗒哄基及三哄基中，

$R^{11.1}$ 表示$-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$-烷基)、$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基、N-嗎福啉基、-OH、$-O-C_{1-8}$-烷基或$-O-C_{3-7}$-環烷基，

$R^{11.2}$ 表示$-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$-烷基)、$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基或N-嗎福啉基，且

X 互相獨立表示C-R^6或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之一項具體實施例2係包括上文通式I化合物，其中R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如前文在具體實施例1中所述經定義，且

R^1 表示

(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$R^{1.1}$取代，

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(c) C_{3-6}-環烷基，視情況被基團$R^{1.2}$取代，其中-CH_2-單位可被-C(O)-基團置換，

(d) 苯基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.3}$取代，

(e) 五員雜芳基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.4}$取代，其含有至少一個N、O或S原子，且其視

情況另外含有一、二或三個其他N-原子，

(f) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(g) 九-或十-員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(h) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其中$-CH_2-$單位可被-C(O)-基團置換，

(i) $-O-R^{1.1.1}$，或

(j) $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$，

$R^{1.1}$ 表示-CN、C_{3-6}-環烷基、$-OR^{1.1.1}$、$-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$，

$R^{1.1.1}$ 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

$R^{1.1.3}$，

$R^{1.1.4}$ 互相獨立表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{3-6}-環烷基，或

$R^{1.1.3}$與$R^{1.1.4}$和彼等所連接之N原子一起形成5-或6-員雜環，其可另外含有另一個選自N、O及S之雜原子，或

$R^{1.2}$ 表示鹵素、$-NO_2$、-CN、-OH、$-O-CH_3$或苯基，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) 鹵素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{1.1.1}$、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) 鹵素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{1.1.1}$、$-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$、$-N(R^{1.4.1})$-C(O)-C_{1-4}-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4.1}$ 表示H或C_{1-4}-烷基，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例3係包括上文通式I化合物，其中R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如前文在具體實施例1中所述經定義，且

R^1 表示

(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$R^{1.1}$取代，

(b) 苯基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.3}$取代，

(c) 五員雜芳基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.4}$取代，其含有至少一個N、O或S原子，且其視情況另外含有一、二或三個其他N-原子，

(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(e) 九-或十-員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其中$-CH_2-$單位可被-C(O)-基團置換，

$R^{1.1}$ 表示-CN、C_{3-6}-環烷基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NHC_{2-3}$-烷基、$-N(C_{2-3}$-烷基$)_2$、-NH-C(O)-C_{1-4}-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

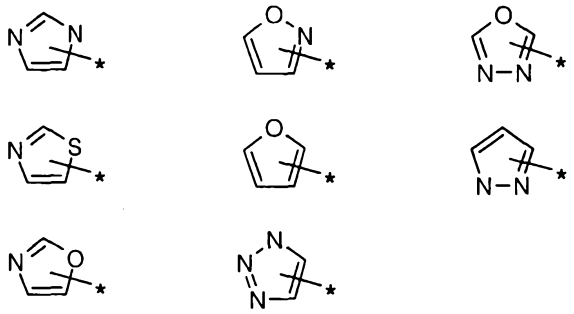
本發明之具體實施例4係包括上文通式I化合物，其中R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如前文在具體實施例1中所述經定義，且

R^1 表示

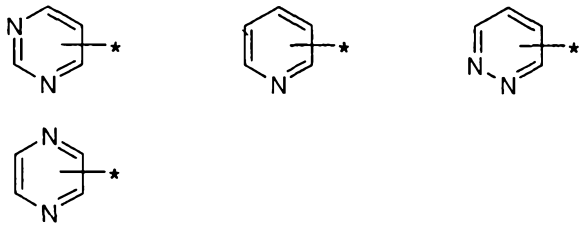
(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$R^{1.1}$取代，

(b) 苯基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.3}$取代，

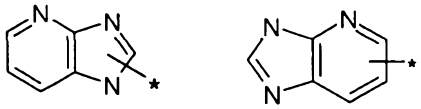
(c) 五員雜芳基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.4}$取代，其係選自以下之中



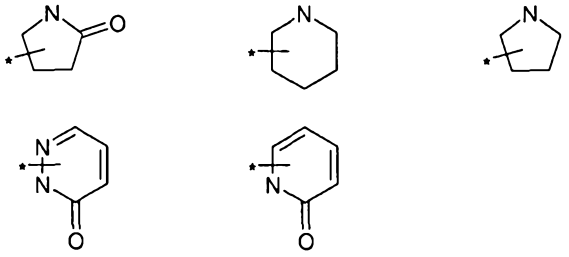
(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其係選自以下之中



(e) 九-員雜芳基，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其係選自以下之中



(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其係選自以下之中



$R^{1.1}$ 表示 -CN、環丙基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、C_{1-4}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

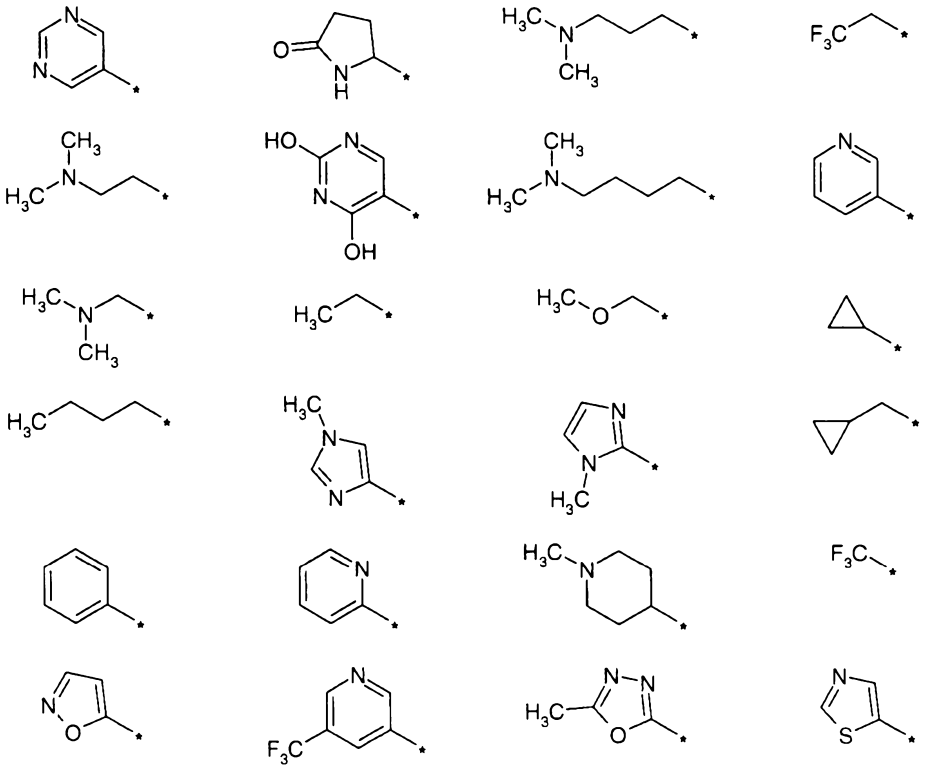
(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、$-NH_2$、-NH-C_{1-4}-烷基、$-N(C_{1-4}$-烷基$)_2$、-NH-C(O)-C_{1-4}-烷基、C_{1-6}-烷基，或

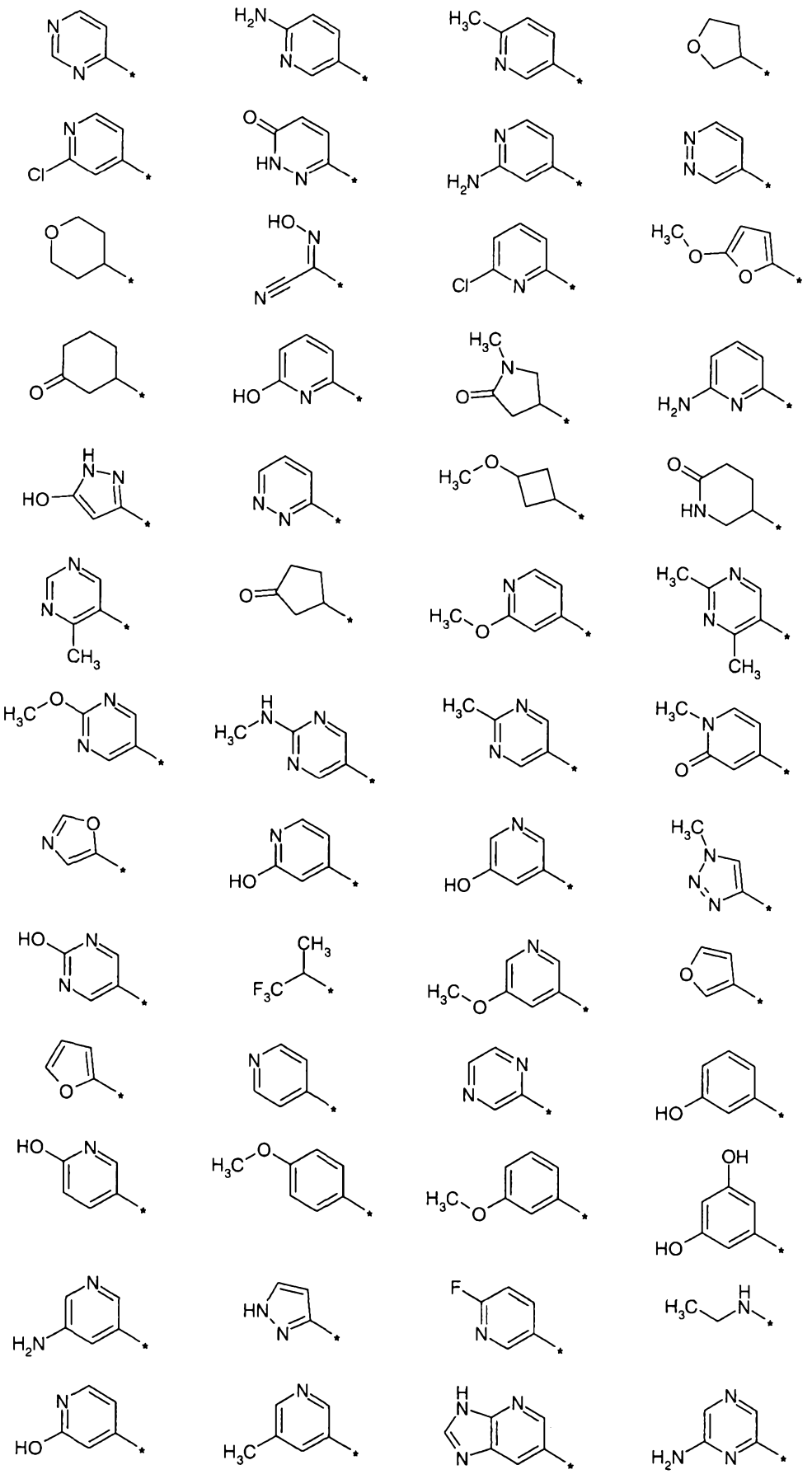
(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

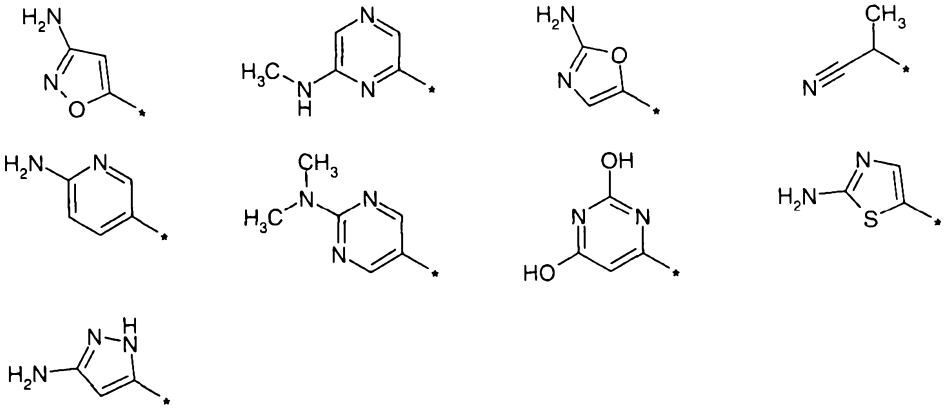
其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例**5**係包括上文通式**I**化合物，其中R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如前文在具體實施例**1**中所述經定義，且

R^1 係選自以下之中



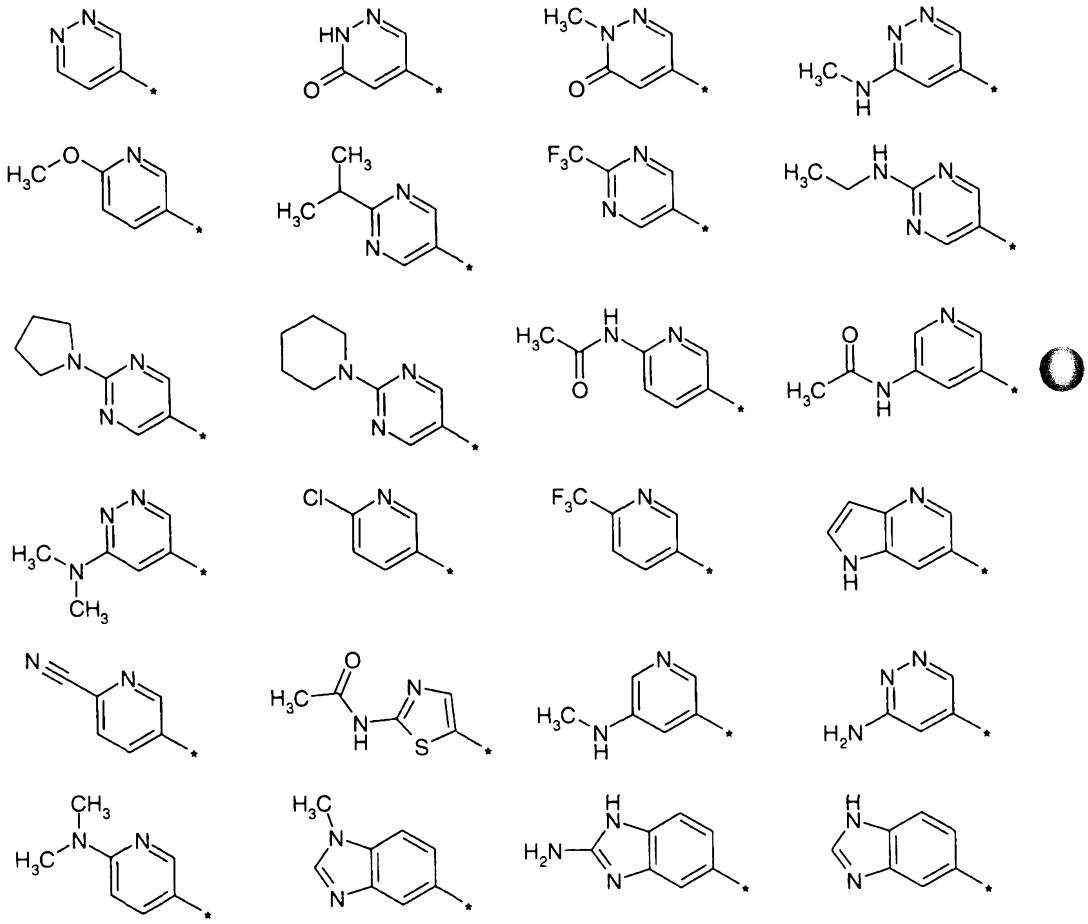


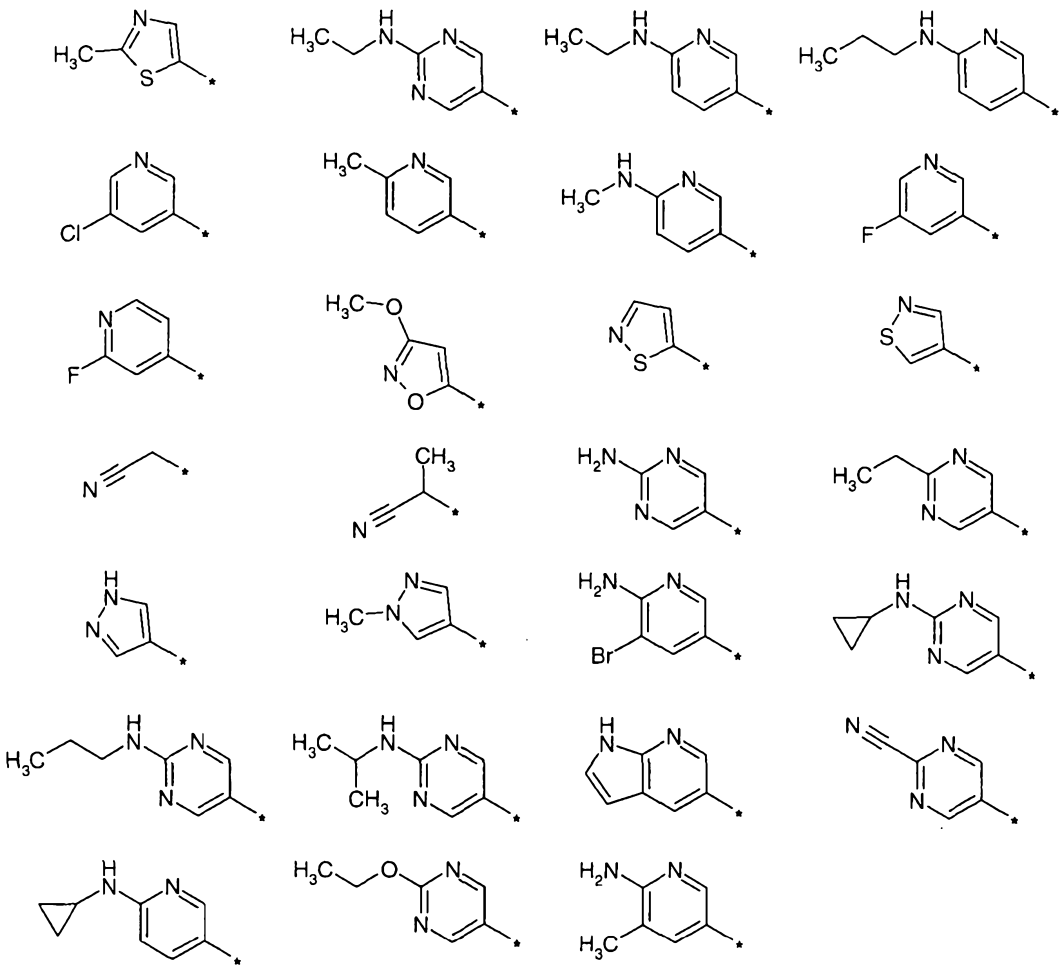


其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例6係包括上文通式I化合物，其中 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如前文在具體實施例1中所述經定義，且

R^1 係選自以下之中





其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例**7**係由上文通式**I**化合物所組成，其中R^1係如前文在具體實施例**1, 2, 3, 4, 5**或**6**中所述經定義，且

n 表示數目0,1或2之一，

R^2 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

R^3與R^4和彼等所結合之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，視情況被基團$R^{3.1}$取代，其中-CH_2單位可被雜原子O、N、S

或被基團CO、SO或SO_2置換，

$R^{3.1}$ 表示H、-OH，

R^5 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^6 互相獨立表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-O-CF_3、-O-C_{3-6}-環烷基、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C(O)-NH_2、-(SO_2)NH_2、-SO_2-C_{1-3}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^7 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) -O-C_{1-6}-烷基，

(f) -O-C_{3-7}-環烷基，

(g) -NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(h) -C(O)-$R^{7.1}$，

(i) -S-C_{1-4}-烷基，

$R^{7.1}$ 表示-NH_2、-OH、-O-C_{1-8}-烷基，

R^8 表示H、鹵素、C_{1-4}-烷基，

R^9 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1, 2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) C_{2-4}-炔基，

(f) -O-C_{1-6}-烷基，

(g) -O-C_{3-7}-環烷基，

(h) $-NH_2$、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(i) -C(O)-$R^{9.1}$，

(j) -S-C_{1-4}-烷基、-SO-C_{1-4}-烷基、-SO_2-C_{1-4}-烷基，

$R^{9.1}$ 表示-NH_2、-OH、-O-C_{1-8}-烷基，

R^{10} 表示H、鹵素、C_{1-4}-烷基，

R^{11} 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1, 2或3個氟

原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) -O-C_{1-6}-烷基，

(f) -O-C_{3-7}-環烷基，

(g) $-NH_2$、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(h) -C(O)-$\mathbf{R^{11.1}}$，

(i) -S-C_{1-3}-烷基，

$\mathbf{R^{11.1}}$ 表示 $-NH_2$、-OH、-O-C_{1-8}-烷基，且

X 互相獨立表示 C-$\mathbf{R^6}$ 或 N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例**8**係包括上文通式**I**化合物，其中 $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^7}$, $\mathbf{R^8}$, $\mathbf{R^9}$, $\mathbf{R^{10}}$, $\mathbf{R^{11}}$, **n** 及 **X** 均如前文在具體實施例**1, 2, 3, 4, 5** 或 **6** 中所述經定義，且

$\mathbf{R^2}$ 表示 H 或 CH_3，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例**8**係包括上文通式**I**化合物，其中 $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^7}$, $\mathbf{R^8}$, $\mathbf{R^9}$, $\mathbf{R^{10}}$, $\mathbf{R^{11}}$, **n** 及 **X** 均如前文在具體實施例**1, 2, 3, 4, 5, 6** 或 **7** 中所述經定義，且

$\mathbf{R^2}$ 表示 H 或 CH_3，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例**9**係包括上文通式**I**化合物，其中

R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如前文在具體實施例1, 2, 3, 4, 5, 6或7中所述經定義，且

R^2 表示H，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

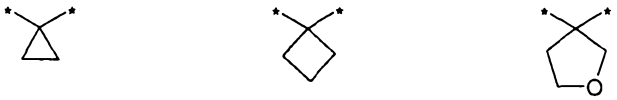
本發明之具體實施例10係包括上文通式I化合物，其中R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如前文在具體實施例1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8或9中所述經定義，且

R^3與R^4和彼等所結合之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，其中$-CH_2-$單位可被氧原子置換，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例11係包括上文通式I化合物，其中R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如前文在具體實施例1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8或9中所述經定義，且

R^3與R^4和彼等所結合之碳原子一起表示選自以下之基團



其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例12係包括上文通式I化合物，其中R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如前文在具體實施例1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10或11中所述經定義，且

R^5 表示H或CH_3，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例13係包括上文通式I化合物，其中R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如前文在具體實施例1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11或12中所述經定義，且

R^6　表示H、F、Cl或甲基，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例14係包括上文通式I化合物，其中R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n及X均如前文在具體實施例1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12或13中所述經定義，且

R^7　表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^8　表示H，

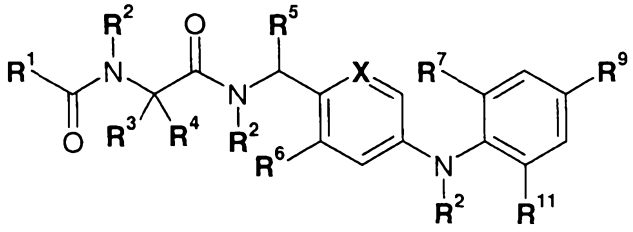
R^9　表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

R^{10}　表示H，且

R^{11}　表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例15係包括通式Ia化合物



, (Ia)

其中

R^1 表示

(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團 $R^{1.1}$ 取代，

(b) 苯基，視情況被1,2或3個基團 $R^{1.3}$ 取代，

(c) 五員雜芳基，視情況被1,2或3個基團 $R^{1.4}$ 取代，其含有至少一個N、O或S原子，且其視情況另外含有一、二或三個其他N-原子，

(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其含有一、二或三個N-原子，

(e) 九-或十-員雜芳基，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其含有一、二或三個N-原子，

(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其中 $-CH_2-$ 單位可被-C(O)-基團置換，

$R^{1.1}$ 表示-CN、C_{3-6}-環烷基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NH-C(O)-C_{1-4}$-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^2 表示H或CH_3，

R^3與R^4和彼等所結合之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，其中$-CH_2$單位可被氧原子置換，

R^5　表示H或C_{1-4}-烷基，

R^6　表示H、F、Cl、Br或C_{1-4}-烷基，

R^7　表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9　表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

R^{11}　表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

X　表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

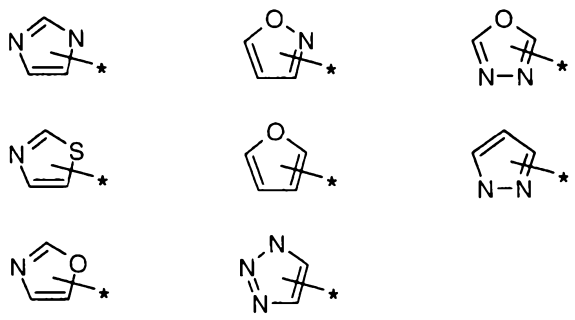
本發明之具體實施例**16**係包括通式**Ia**化合物，其中

R^1　表示

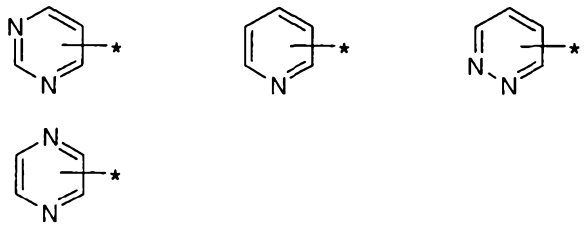
(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$R^{1\cdot1}$取代，

(b) 苯基，視情況被1,2或3個基團$R^{1\cdot3}$取代，

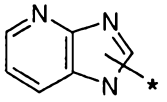
(c) 五員雜芳基，視情況被1,2或3個基團$R^{1\cdot4}$取代，其係選自以下之中



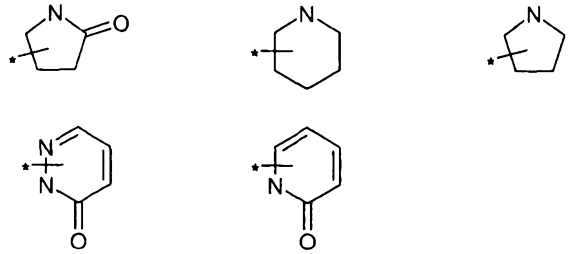
(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1\cdot4}$取代，其係選自以下之中



(e) 九-員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其係選自以下之中



(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其係選自以下之中



$R^{1.1}$ 表示-CN、環丙基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、C_{1-4}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、$-NH_2$、-NH-C_{1-4}-烷基、$-N(C_{1-4}$-烷基$)_2$、-NH-C(O)-C_{1-4}-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^2 表示H或CH_3，

R^3與**R^4**和彼等所結合之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，其中$-CH_2$單位可被氧原子置換，

R^5 表示H或CH_3，

R^6 表示H、F、Cl或甲基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、$-O-C_{1-4}$-烷基、$-S-C_{1-4}$-烷基，

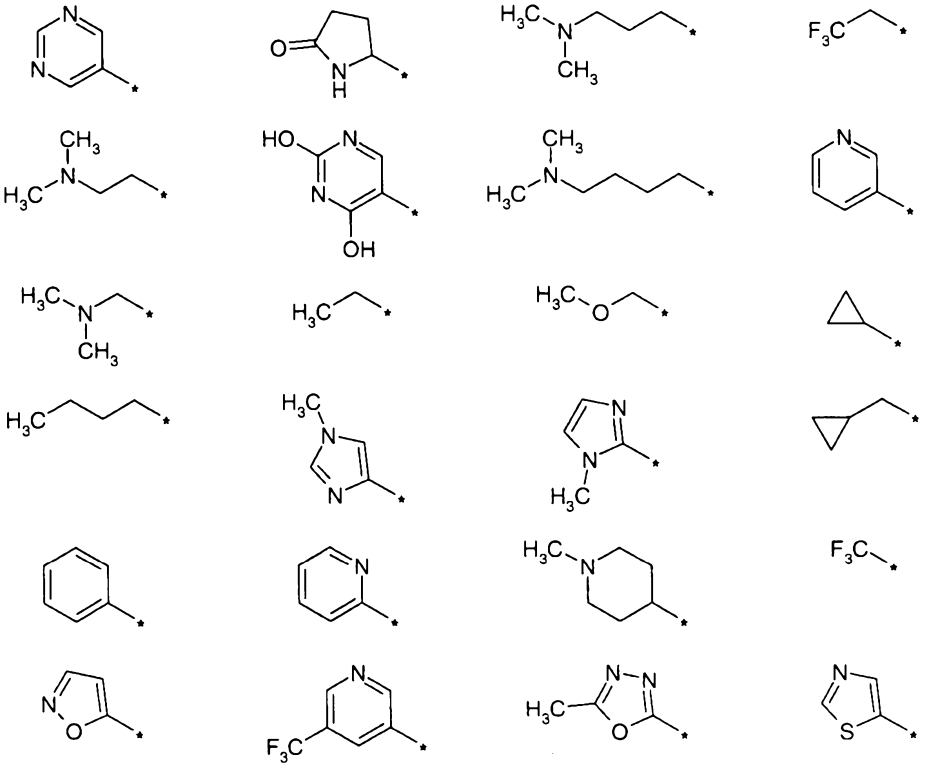
R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

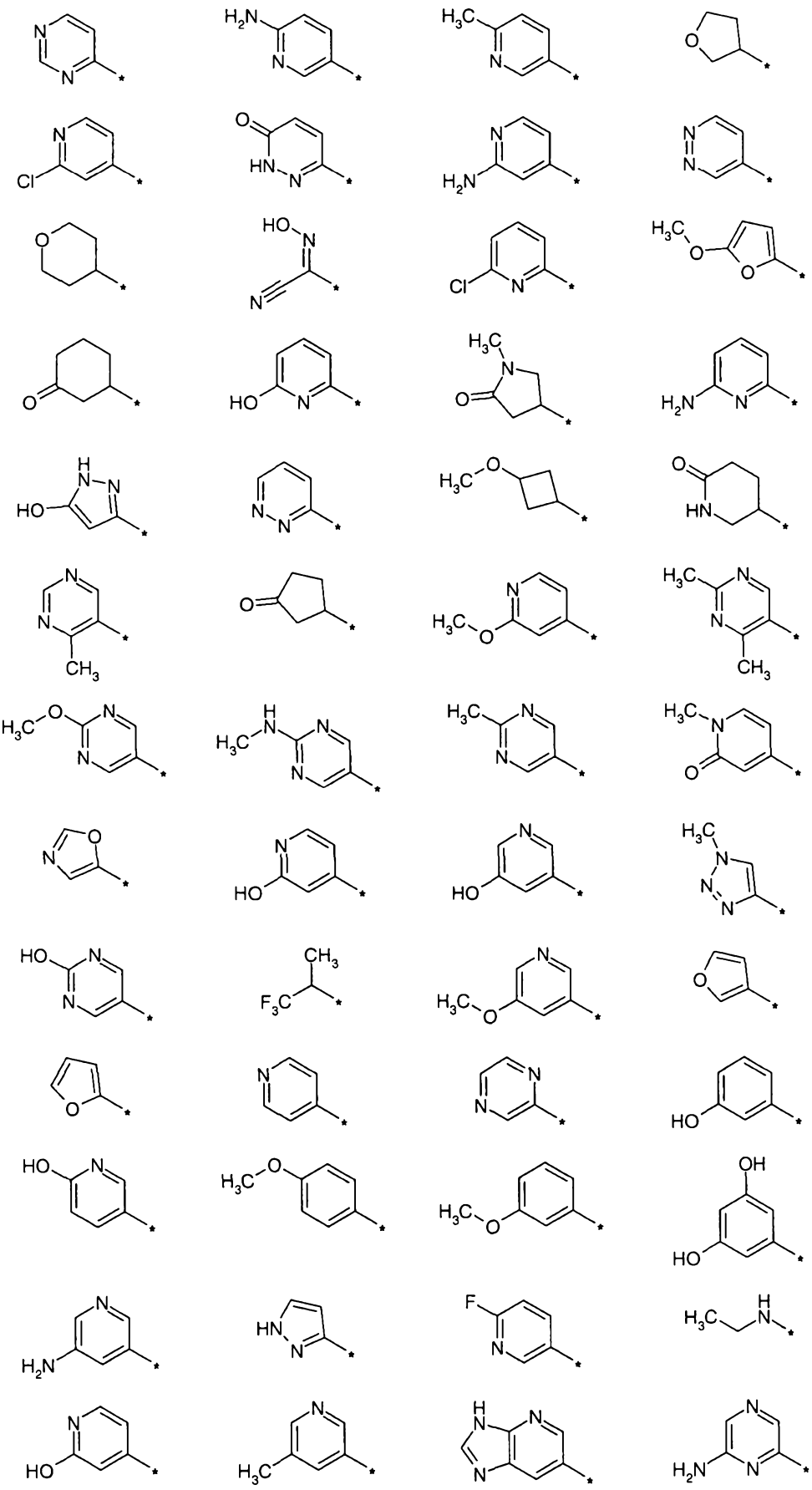
X 表示CH或N，

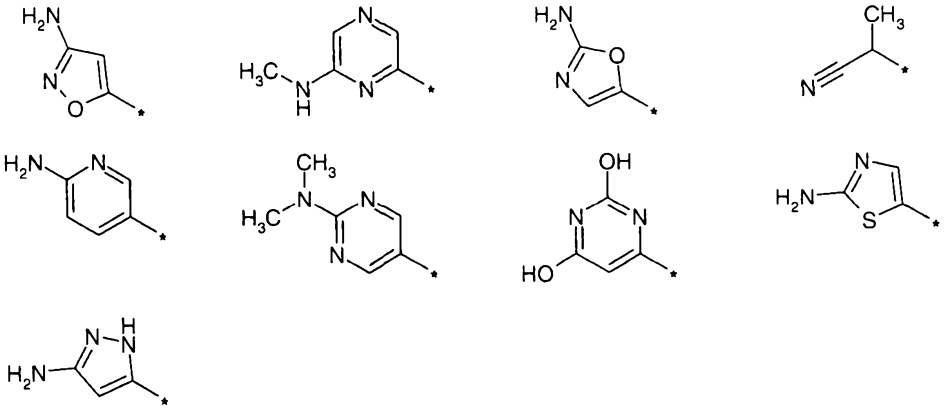
其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例**17**係包括通式**Ia**化合物，其中

R^1 表示一種基團，選自







R² 表示H或CH_3，

R³與**R⁴**和彼等所結合之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，其中$-CH_2$單位可被氧原子置換，

R⁵ 表示H或CH_3，

R⁶ 表示H、F、Cl或甲基，

R⁷ 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R⁹ 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

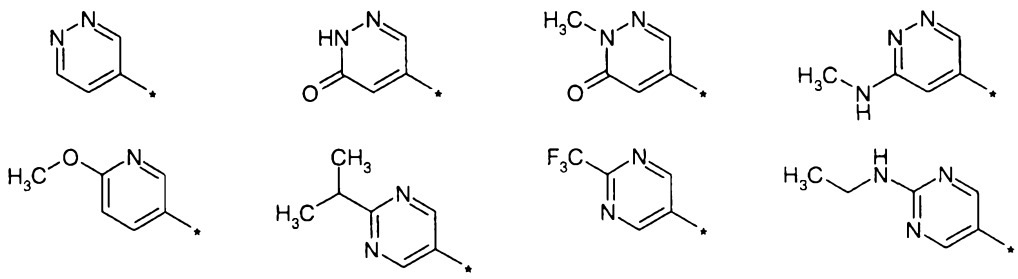
R¹¹ 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

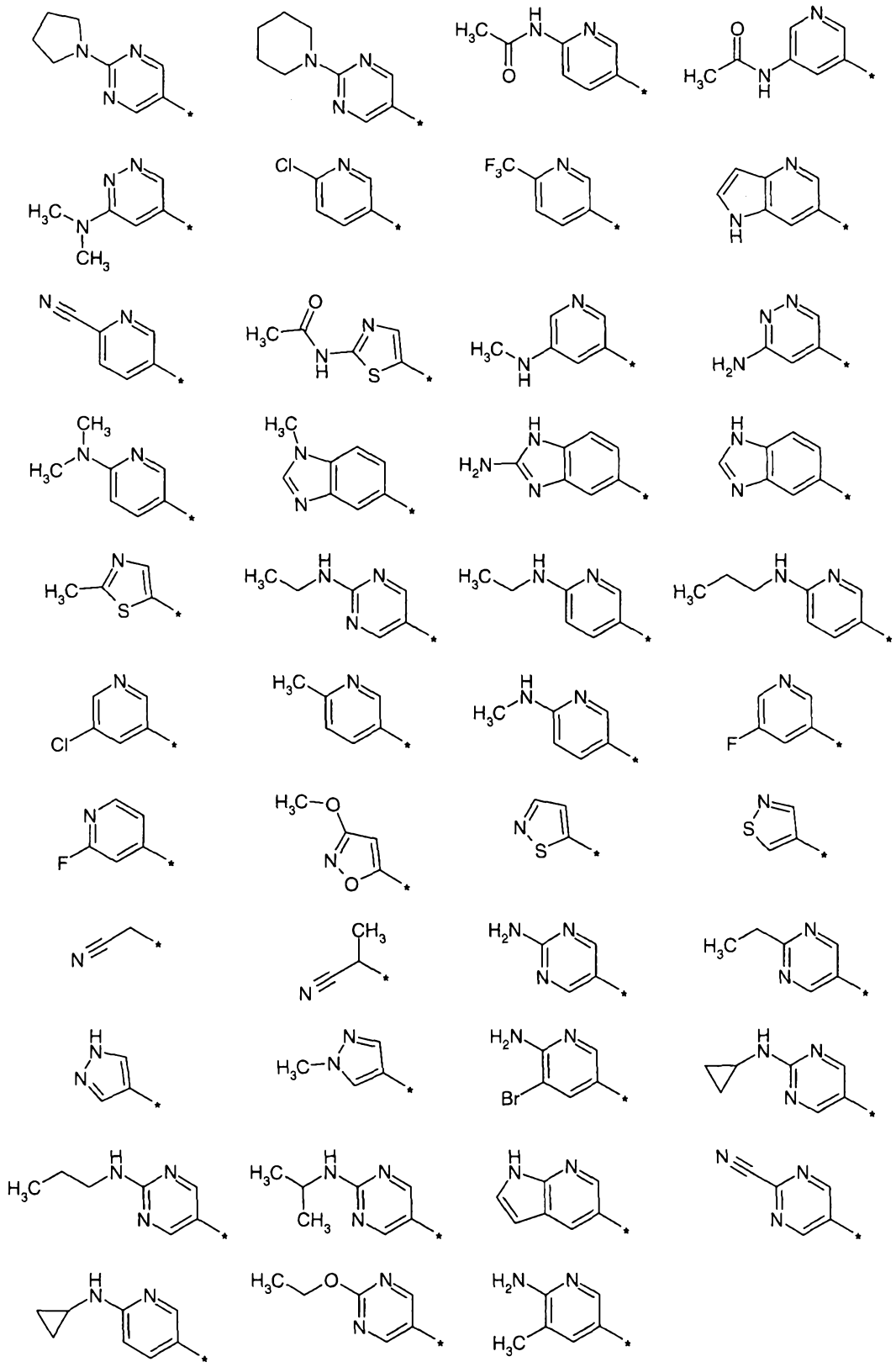
X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例**18**係包括通式**Ia**化合物，其中

R¹ 表示一種基團，選自





R^2 表示H或CH_3，

R^3與R^4和彼等所結合之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，其中$-CH_2$單位可被氧原子置換，

R5 表示H或CH_3，

R6 表示H、F、Cl或甲基，

R7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

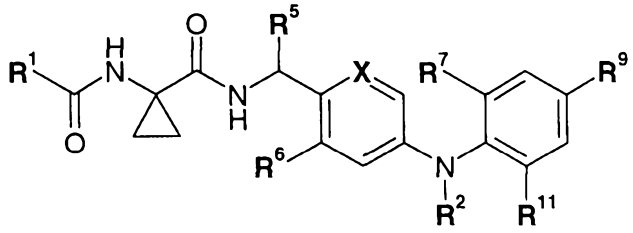
R9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

R11 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例**19**係包括通式**Ib**化合物



, **(Ib)**

其中

R1 表示

(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$\mathbf{R^{1.1}}$取代，

(b) 苯基，視情況被1,2或3個基團$\mathbf{R^{1.3}}$取代，

(c) 五員雜芳基，視情況被1, 2或3個基團$\mathbf{R^{1.4}}$取代，其含有至少一個N、O或S原子，且其視情況另外含有一、二或三個其他N-原子，

(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團$\mathbf{R^{1.4}}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(e) 九-或十-員雜芳基，視情況被1或2個基團$\mathbf{R^{1.4}}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其中 $-CH_2-$ 單位可被-C(O)-基團置換，

$R^{1.1}$ 表示-CN、C_{3-6}-環烷基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NH-C(O)-C_{1-4}$-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^2 表示H或CH_3，

R^5 表示H或C_{1-4}-烷基，

R^6 表示H、F、Cl、Br或C_{1-4}-烷基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、$-O-C_{1-4}$-烷基、$-S-C_{1-4}$-烷基，

R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

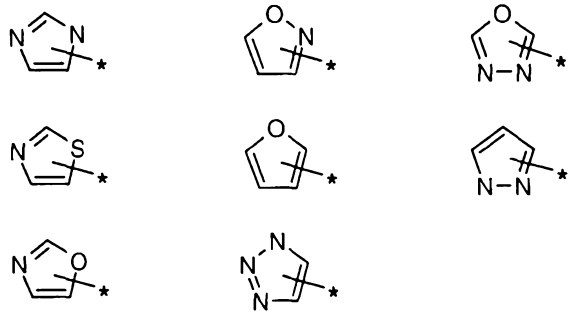
本發明之具體實施例**20**係包括通式**Ib**化合物，其中

R^1 表示

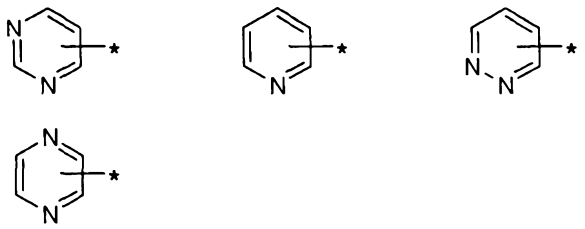
(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團 $R^{1.1}$ 取代，

(b) 苯基，視情況被1, 2或3個基團 $R^{1.3}$ 取代，

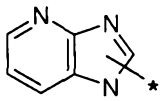
(c) 五員雜芳基，視情況被1, 2或3個基團 $R^{1.4}$ 取代，其係選自以下之中



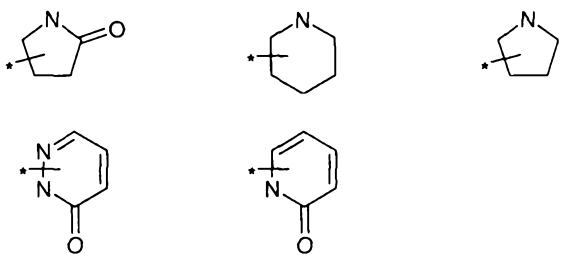
(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其係選自以下之中



(e) 九-員雜芳基，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其係選自以下之中



(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其係選自以下之中



$R^{1.1}$ 表示-CN、環丙基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、C_{1-4}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、$-NH_2$、-NH-C_{1-4}-烷基、$-N(C_{1-4}$-烷基$)_2$、-NH-C(O)-C_{1-4}-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^2 表示H或CH_3，

R^5 表示H或CH_3，

R^6 表示H、F、Cl或甲基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

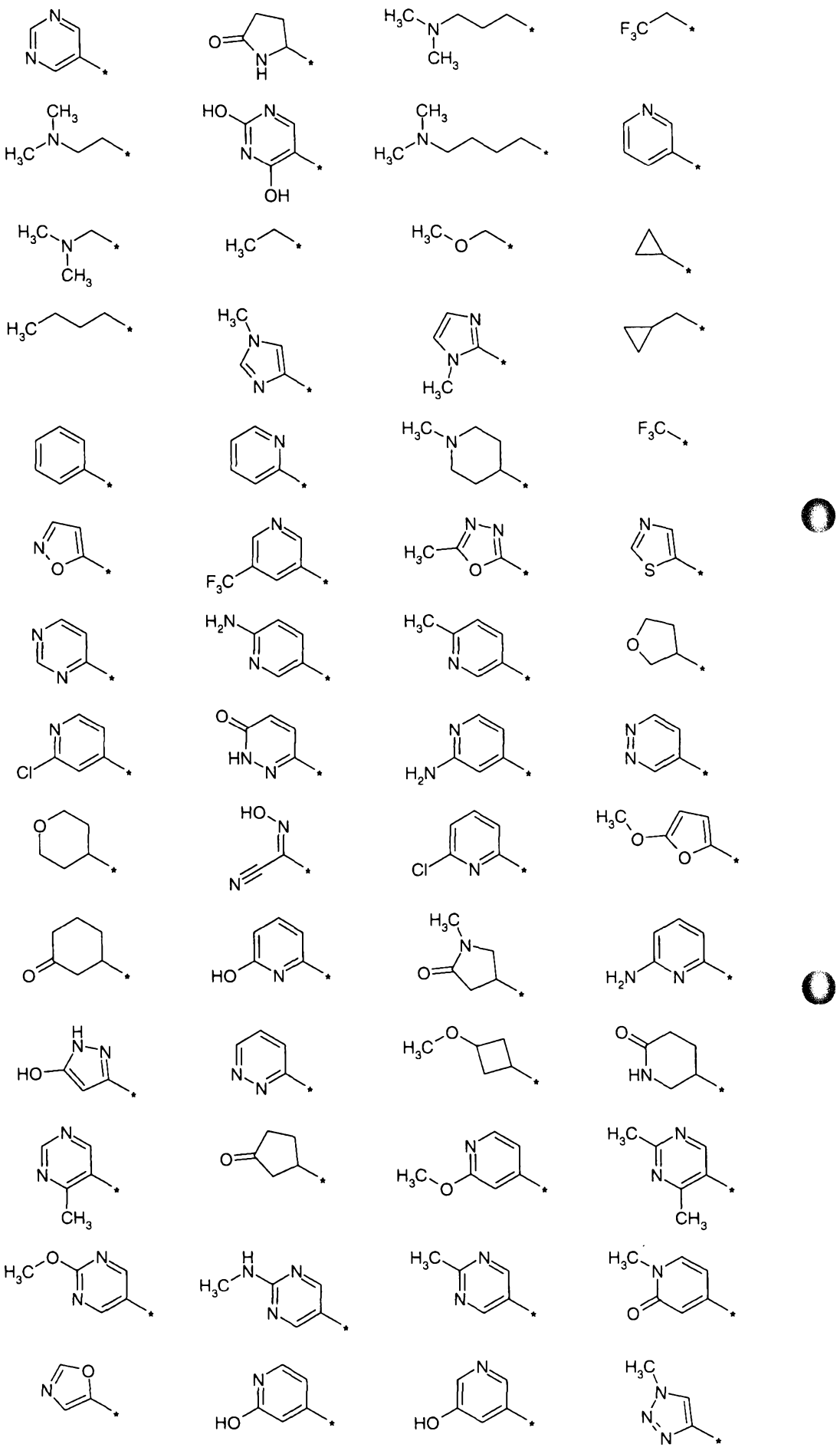
R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

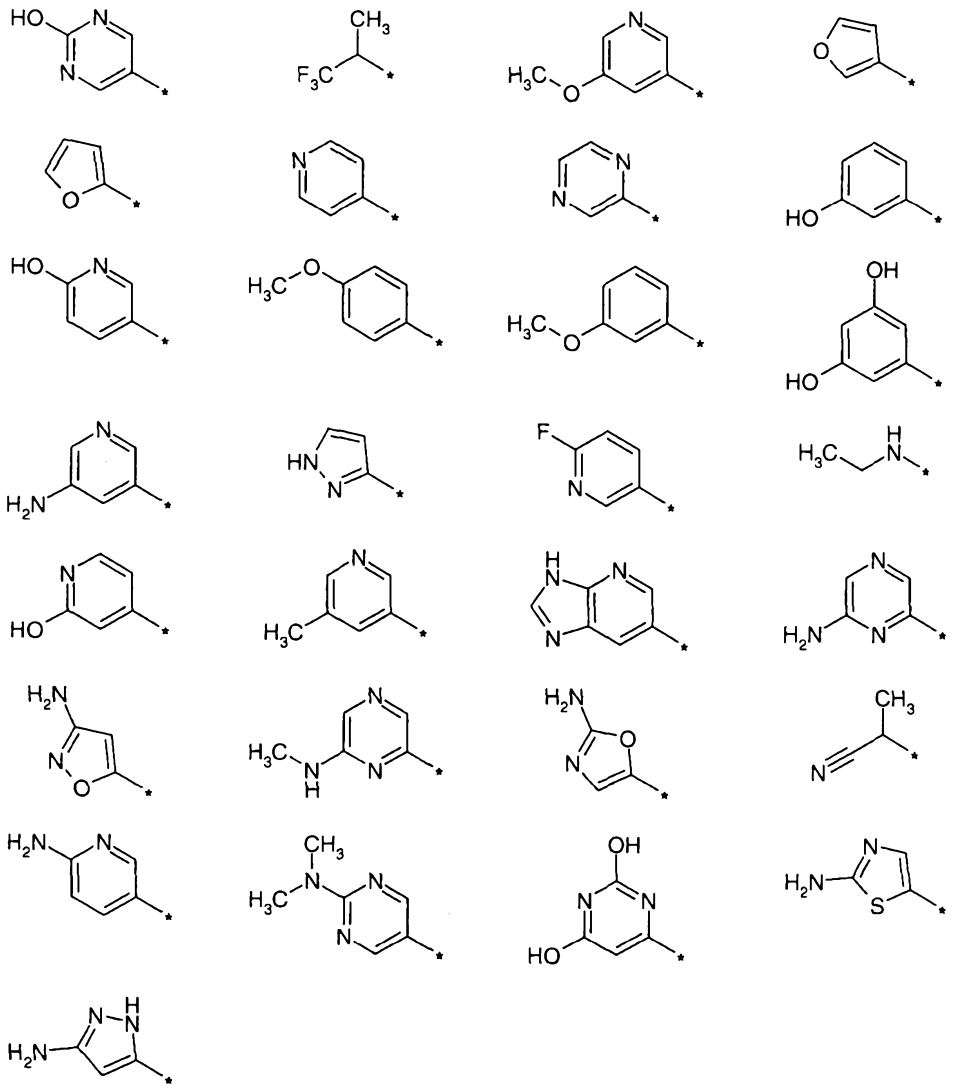
X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例21係包括通式Ib化合物，其中

R^1 表示一種基團，選自





R² 表示 H 或 CH_3，

R⁵ 表示 H 或 CH_3，

R⁶ 表示 H、F、Cl 或甲基，

R⁷ 表示 H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R⁹ 表示 F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

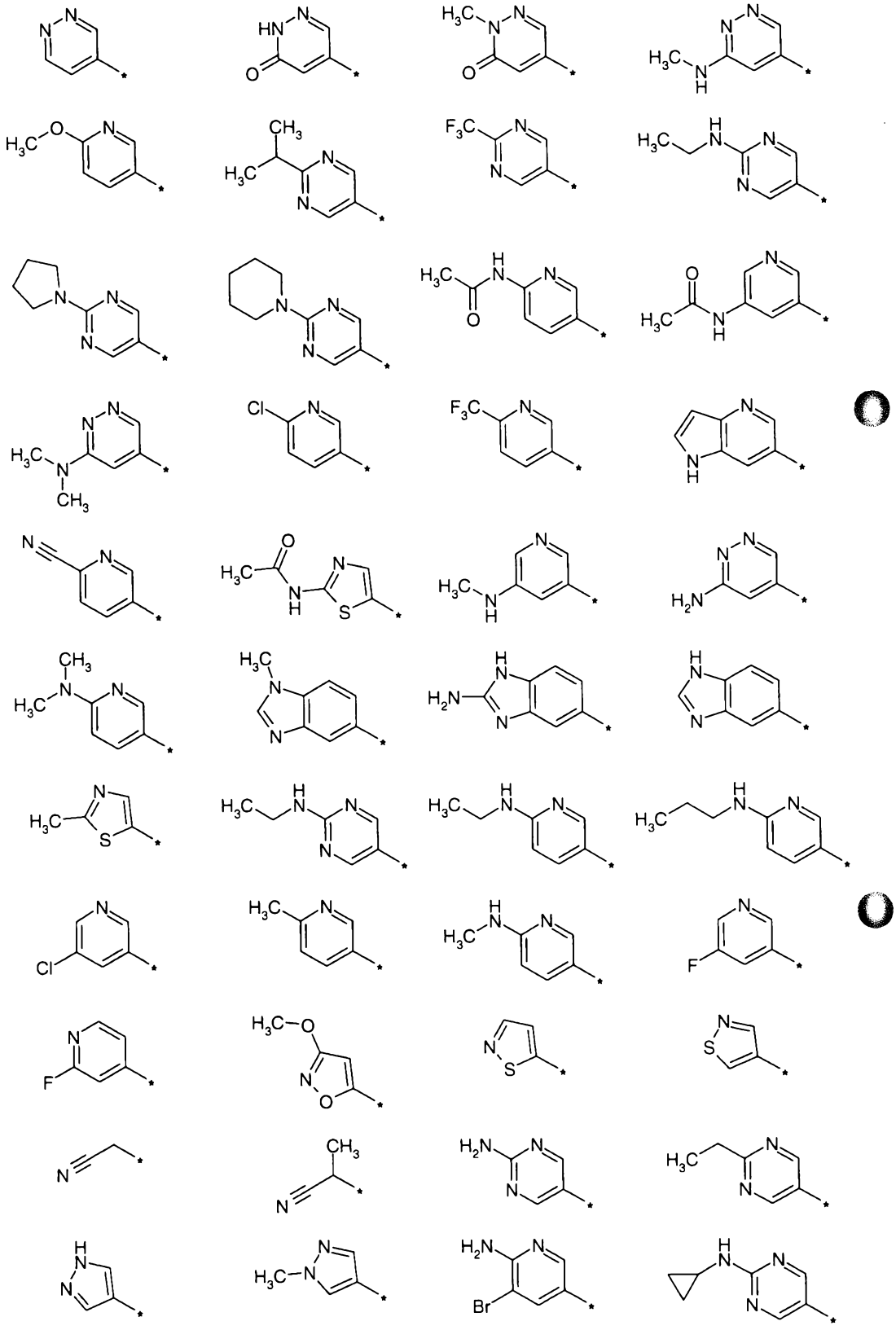
R¹¹ 表示 F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

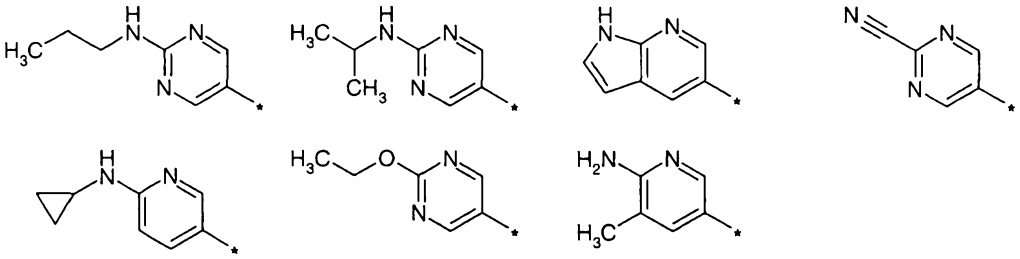
X 表示 CH 或 N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例22係包括通式Ib化合物，其中

R^1 表示一種基團，選自





R² 表示H，

R⁵ 表示H或CH_3，

R⁶ 表示H、F、Cl或甲基，

R⁷ 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

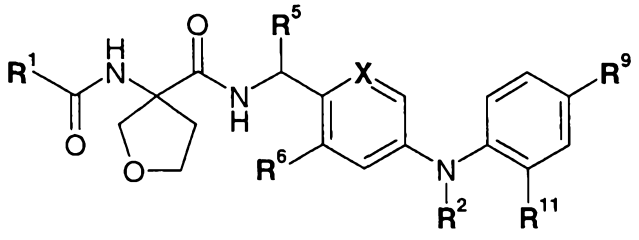
R⁹ 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

R¹¹ 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例**23**係包括通式**Ic**化合物



, **(Ic)**

其中

R¹ 表示

(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$R^{1.1}$取代，

(b) 苯基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.3}$取代，

(c) 五員雜芳基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.4}$取代，其含有至少一個N、O或S原子，且其視情

況另外含有一、二或三個其他N-原子，

(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(e) 九-或十-員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其中$-CH_2-$單位可被-C(O)-基團置換，

$R^{1.1}$ 表示-CN、C_{3-6}-環烷基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NH-C(O)-C_{1-4}$-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^2 表示H或CH_3，

R^5 表示H或C_{1-4}-烷基，

R^6 表示H、F、Cl、Br或C_{1-4}-烷基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、$-O-C_{1-4}$-烷基、$-S-C_{1-4}$-烷基，

R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

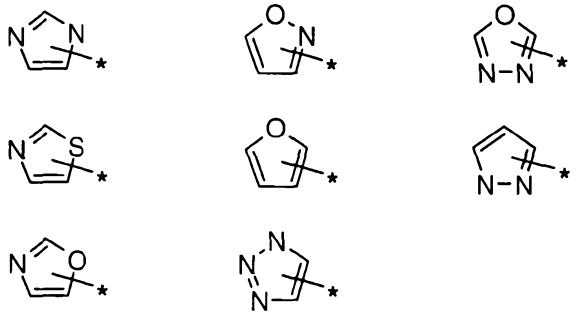
本發明之具體實施例**24**係包括通式**Ic**化合物，其中

R^1 表示

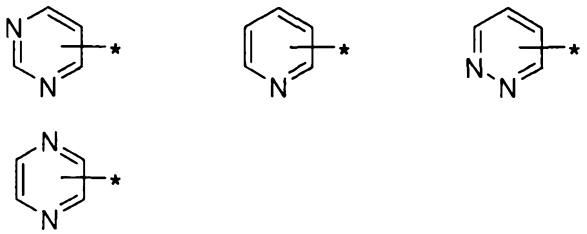
(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團**$R^{1.1}$**取代，

(b) 苯基，視情況被1,2或3個基團**$R^{1.3}$**取代，

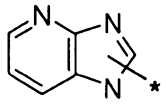
(c) 五員雜芳基，視情況被1,2或3個基團**$R^{1.4}$**取代，其係選自以下之中



(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團**$R^{1.4}$**取代，其係選自以下之中

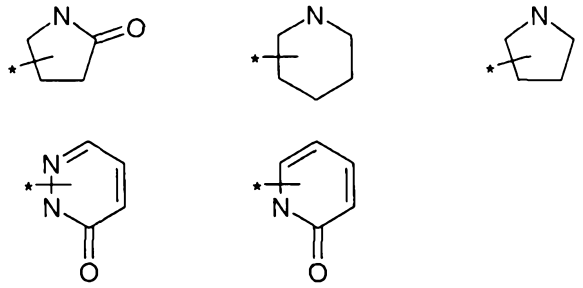


(e) 九-員雜芳基，視情況被1或2個基團**$R^{1.4}$**取代，其係選自以下之中



(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團

$R^{1.4}$取代，其係選自以下之中



$R^{1.1}$ 表示-CN、環丙基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、C_{1-4}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、$-NH_2$、-NH-C_{1-4}-烷基、$-N(C_{1-4}$-烷基$)_2$、-NH-C(O)-C_{1-4}-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^2 表示H或CH_3，

R^5 表示H或CH_3，

R^6 表示H、F、Cl或甲基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

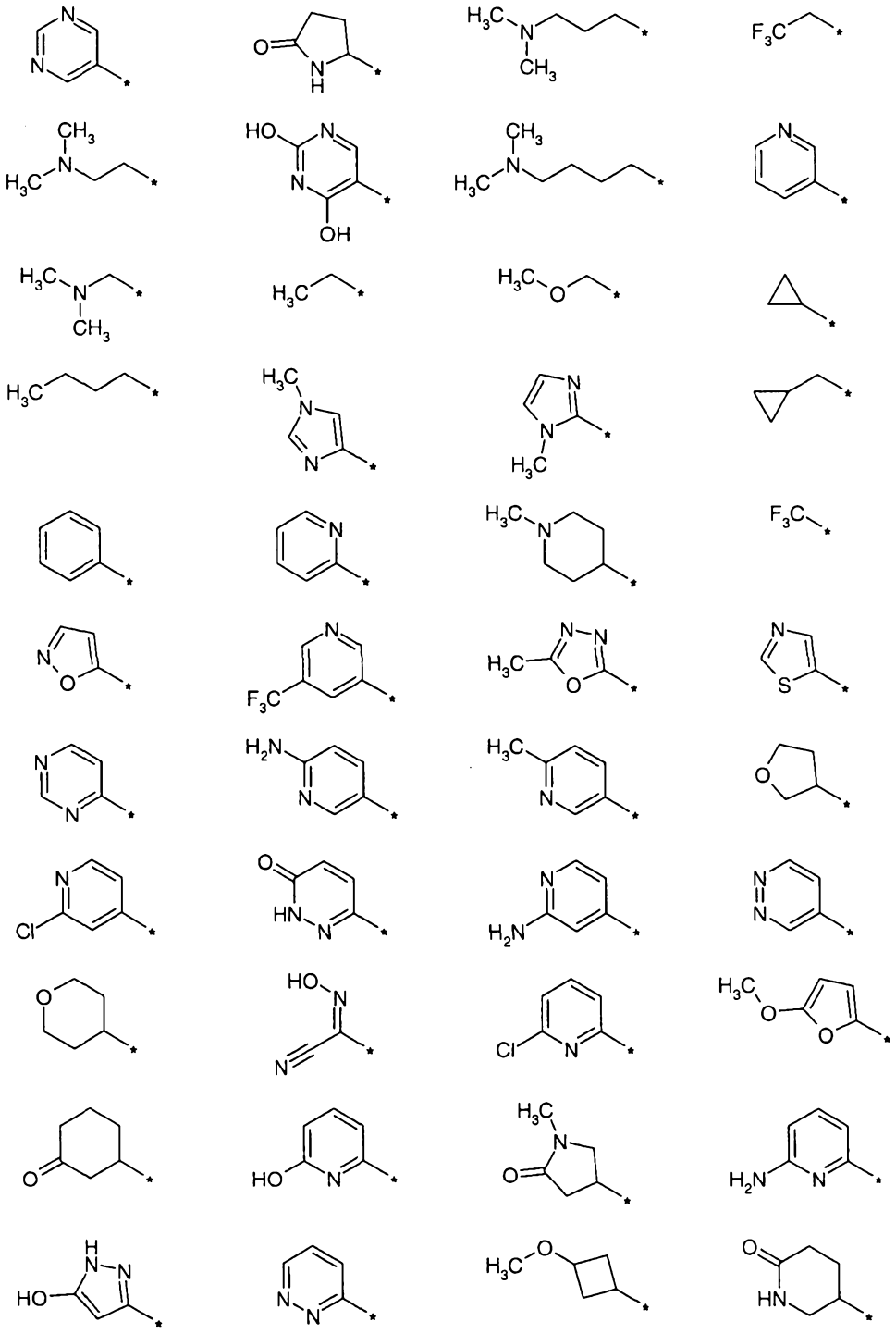
R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

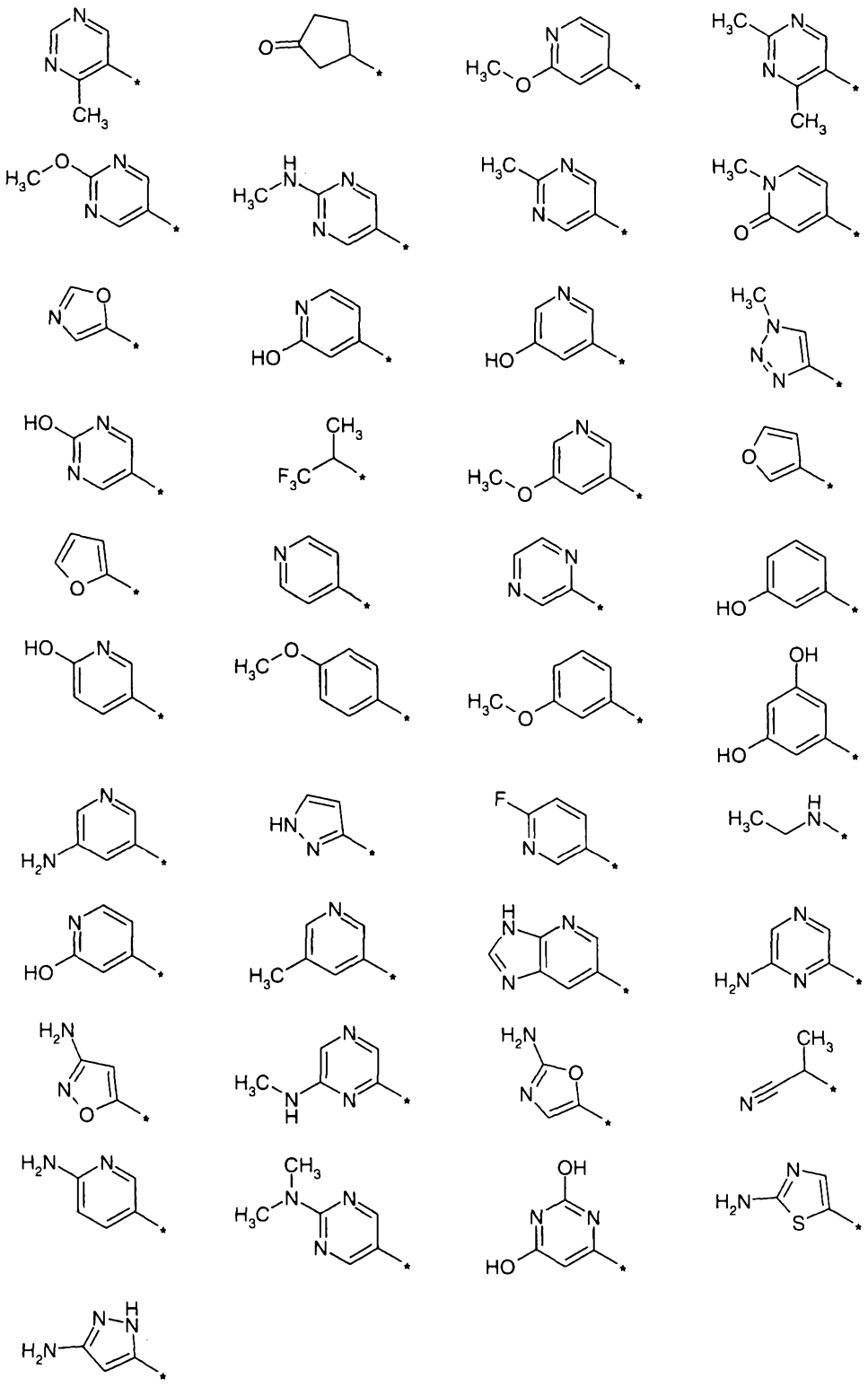
X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例**25**係包括通式**Ic**化合物，其中

R^1 表示一種基團，選自





R² 表示H或CH_3，

R⁵ 表示H或CH_3，

R⁶ 表示H、F、Cl或甲基，

R⁷ 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

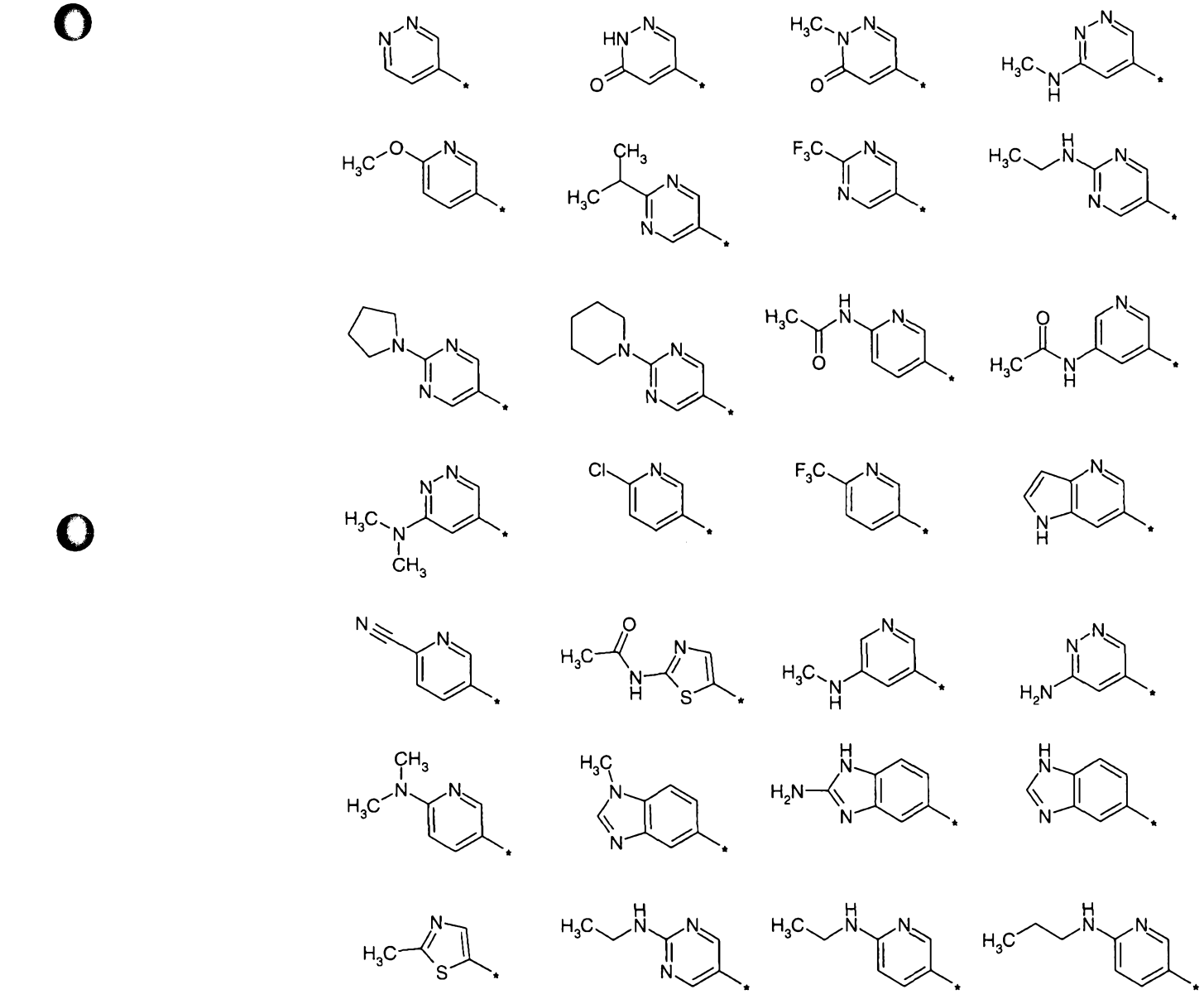
R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

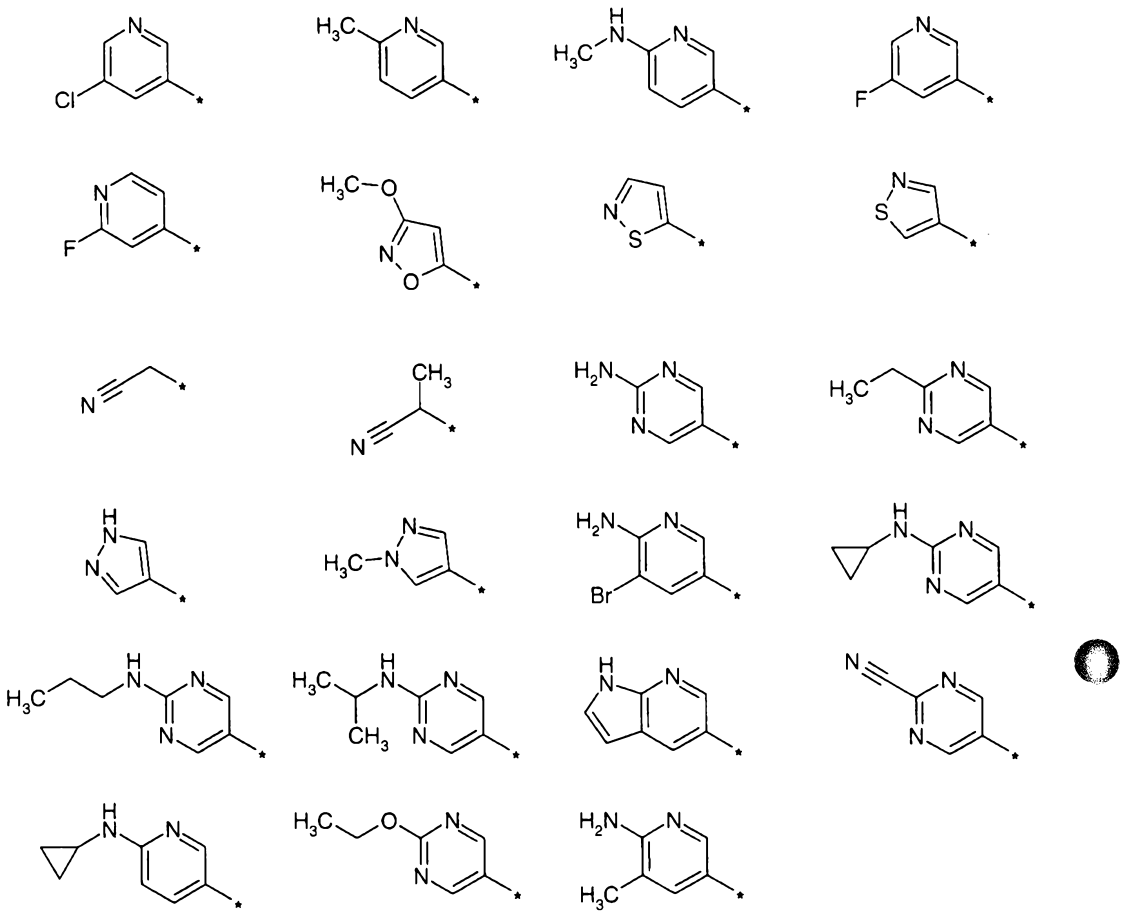
X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之具體實施例**26**係包括通式**Ic**化合物，其中

R^1 表示一種基團，選自





R^2 表示H或CH_3，

R^5 表示H或CH_3，

R^6 表示H、F、Cl或甲基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

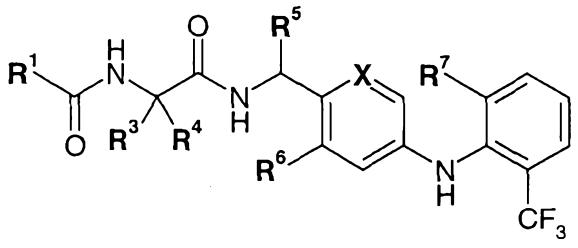
R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

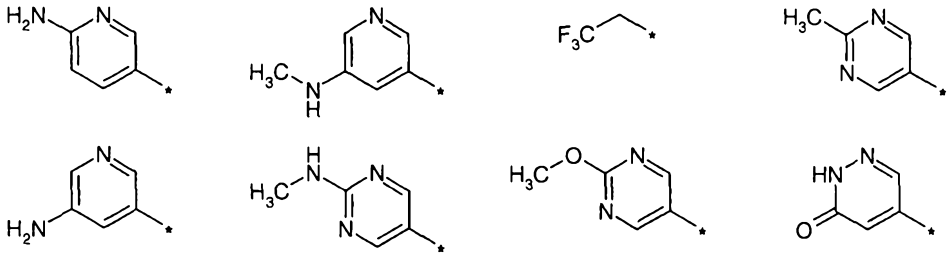
本發明之具體實施例**27**係包括通式**Id**化合物



, (Id)

其中

R1 表示一種基團，選自



R3與**R4**和彼等所連接之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，其中$-CH_2$單位可被氧原子置換，

R5 表示H或CH_3，

R6 表示Cl或CH_3，

R7 表示H或F，

X 表示CH或N，

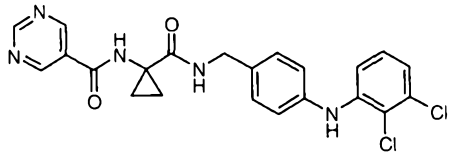
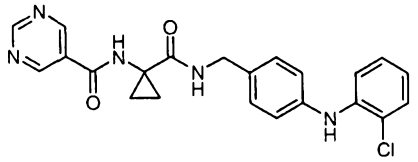
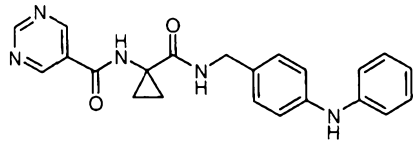
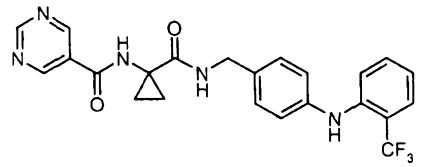
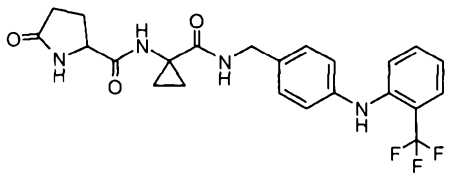
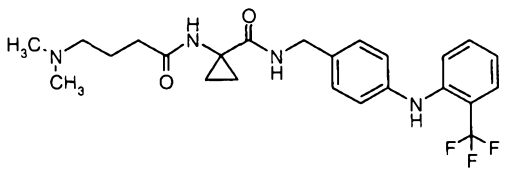
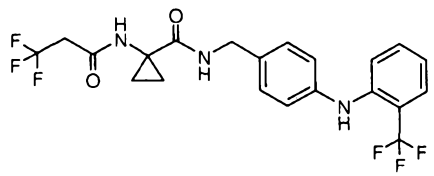
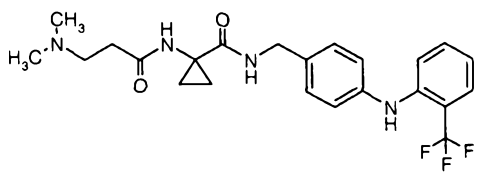
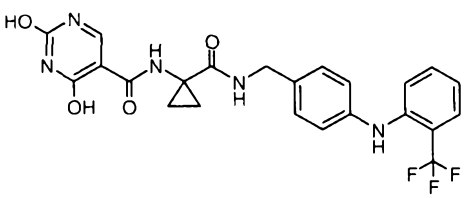
其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

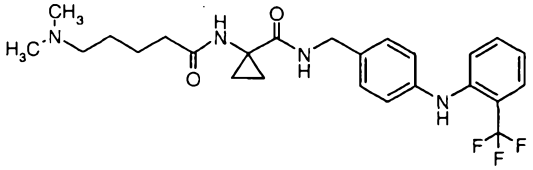
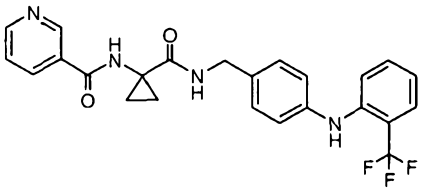
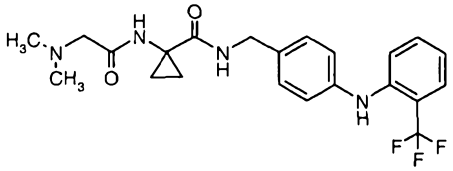
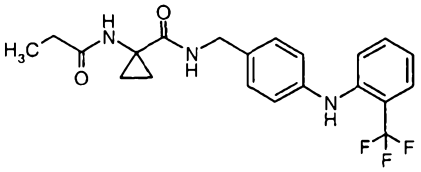
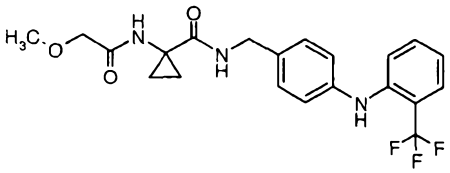
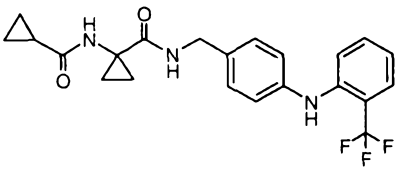
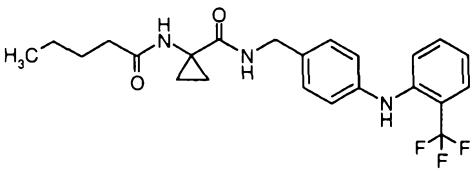
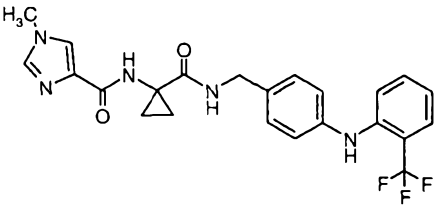
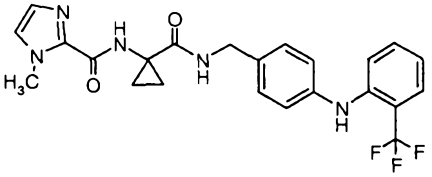
本發明之具體實施例28係包括通式**I**、**Ia**、**Ib**、**Ic**或**Id**化合物，其中**n**, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}及**X**均如前文在具體實施例**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26**或**27**中所述經定義，且

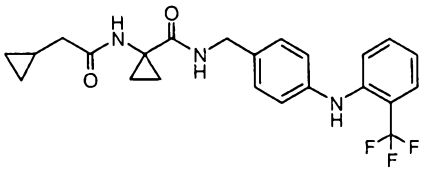
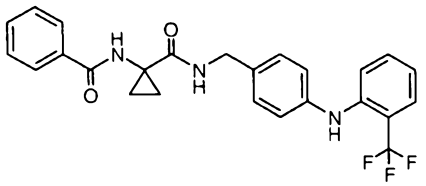
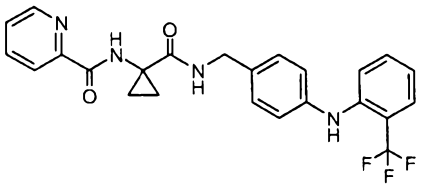
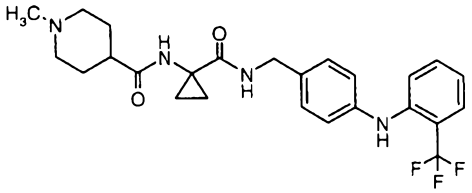
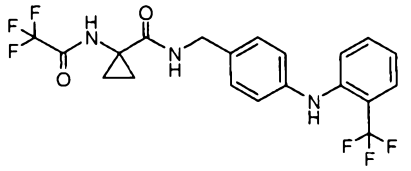
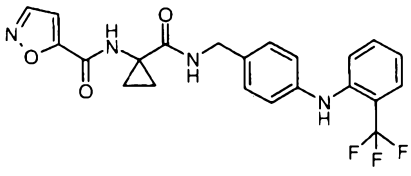
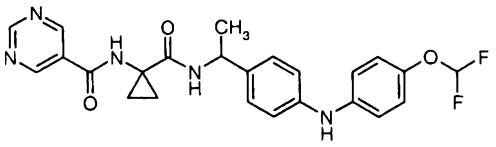
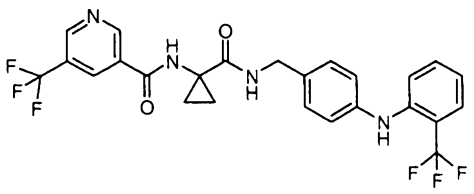
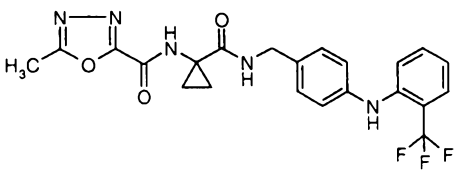
R2 表示H，

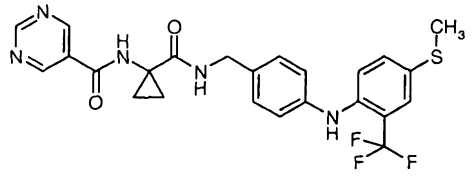
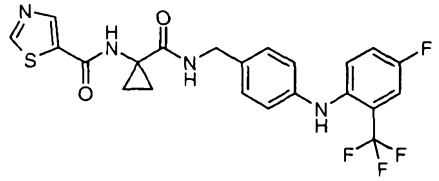
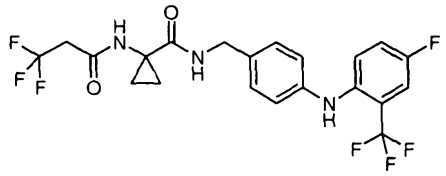
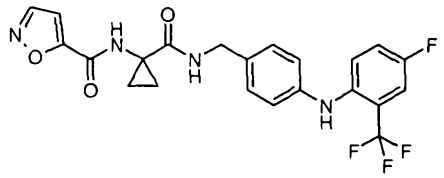
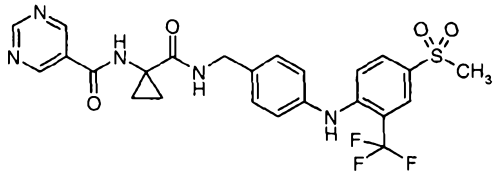
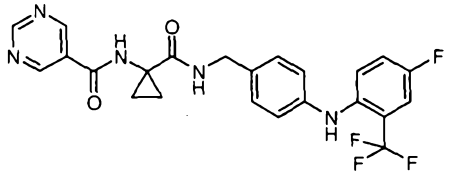
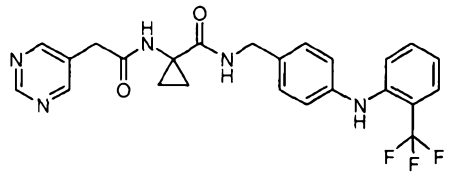
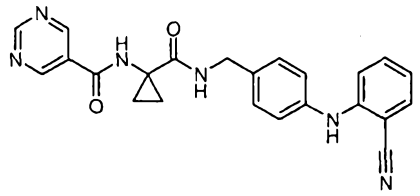
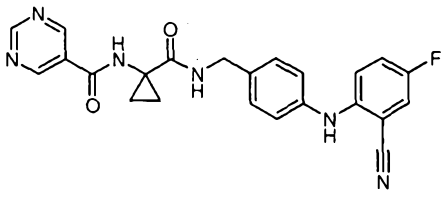
其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

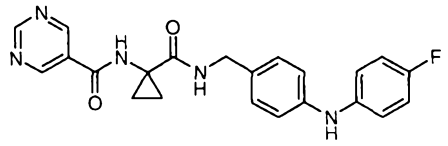
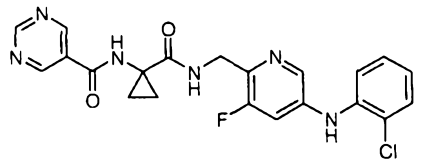
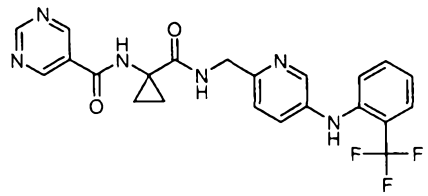
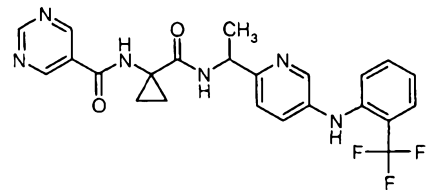
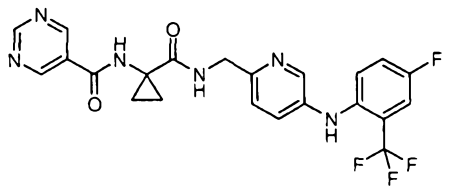
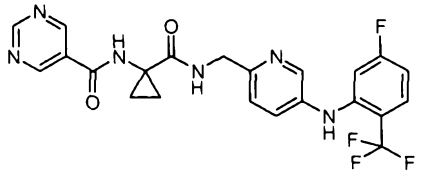
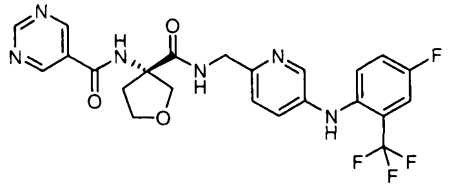
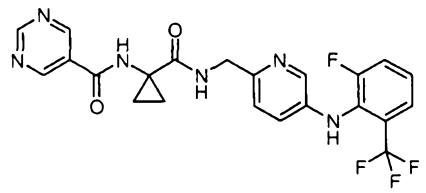
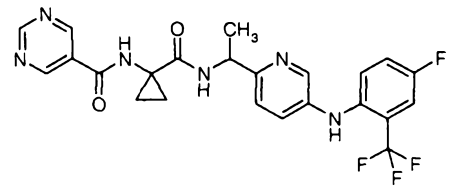
下列係被指出作為上文通式I之最特佳化合物之實例：

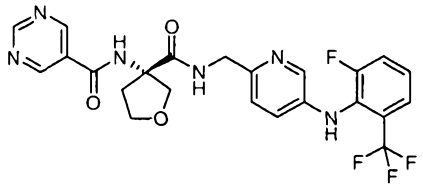
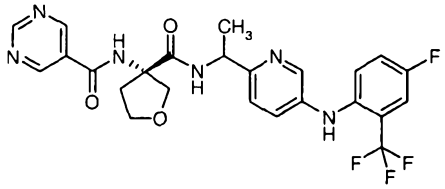
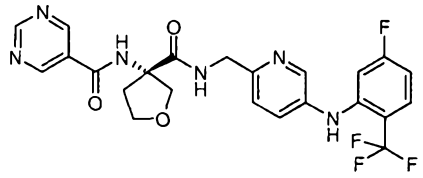
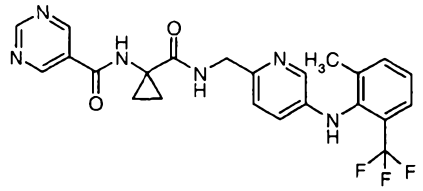
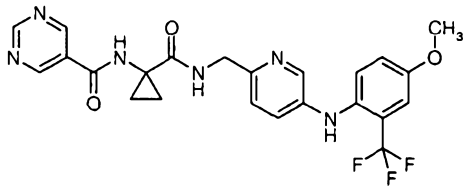
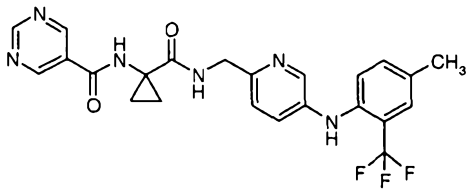
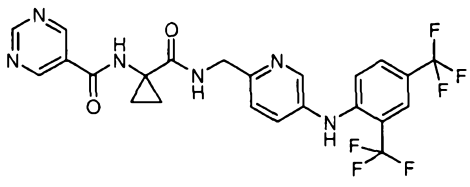
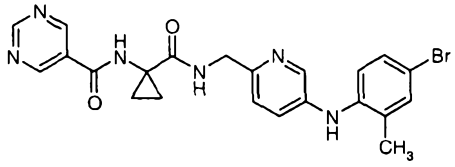
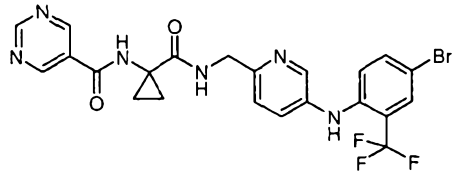
編號	結構
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	

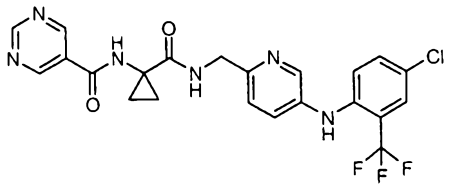
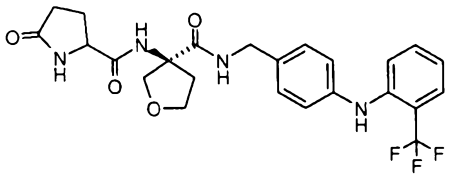
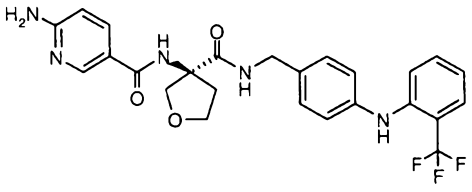
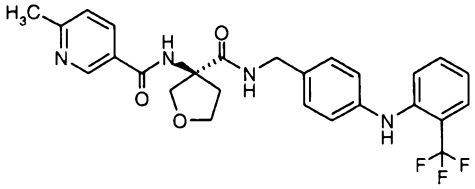
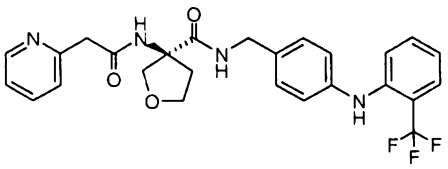
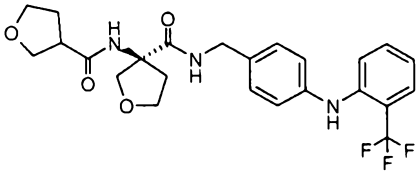
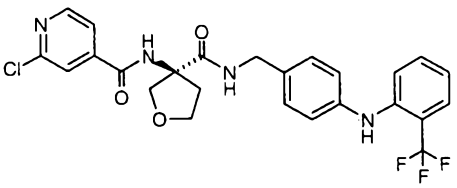
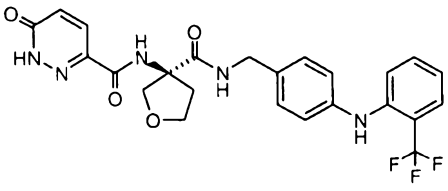
編號	結構
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	

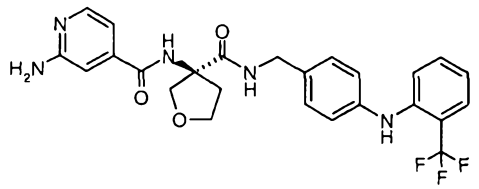
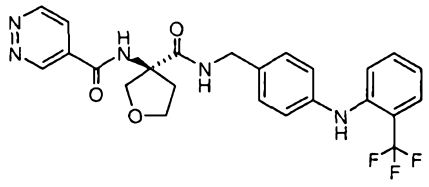
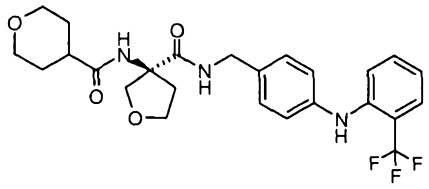
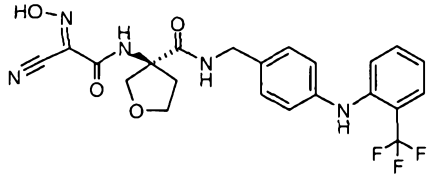
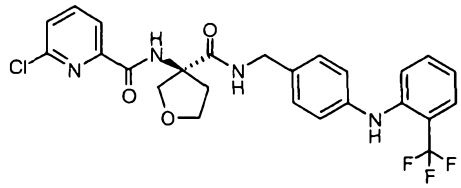
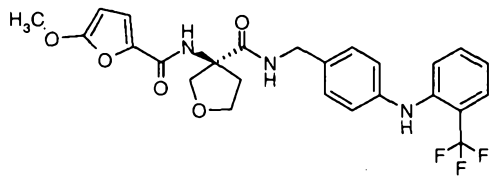
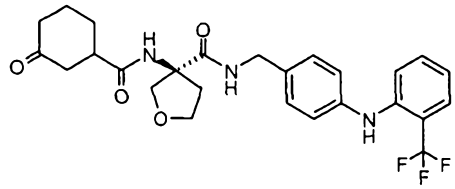
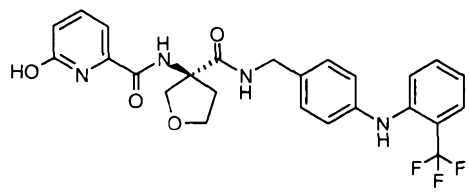
編號	結構
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	

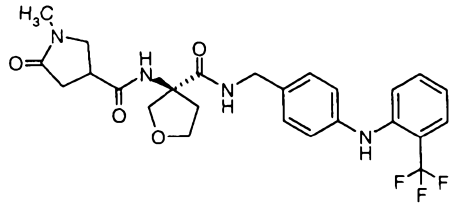
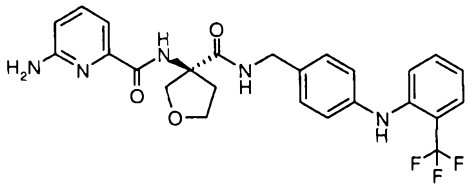
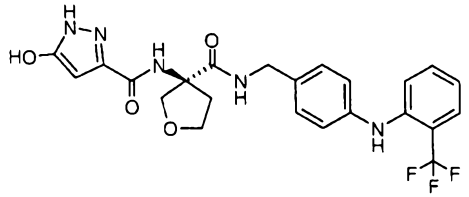
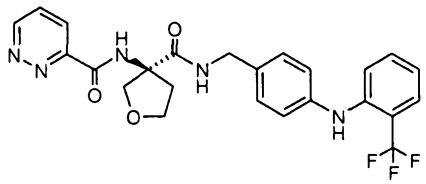
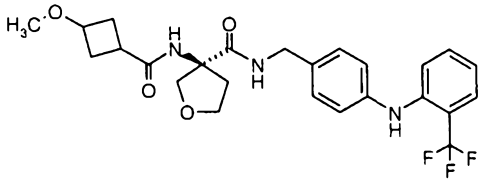
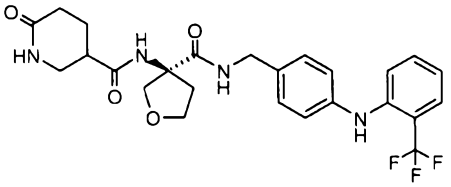
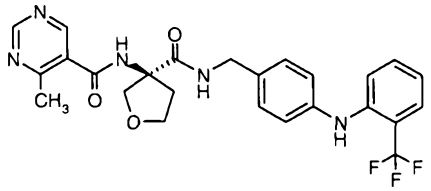
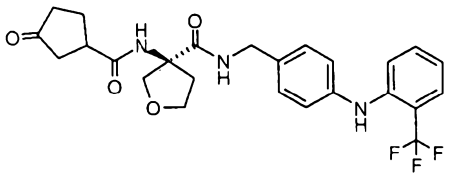
編號	結構
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	

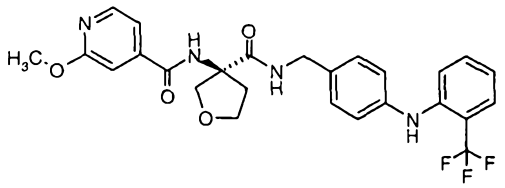
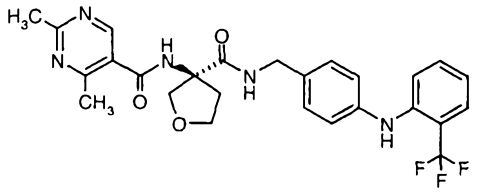
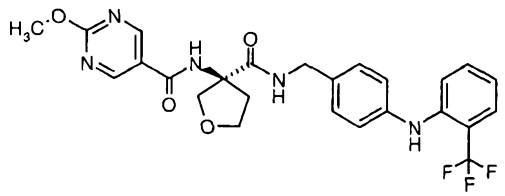
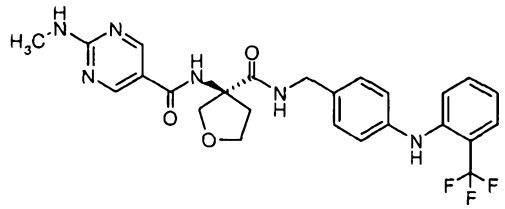
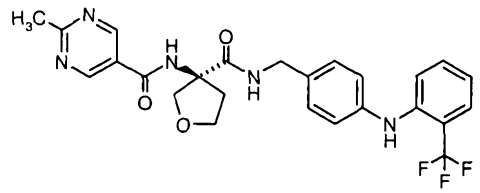
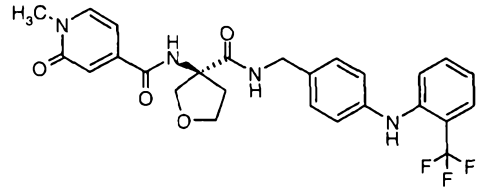
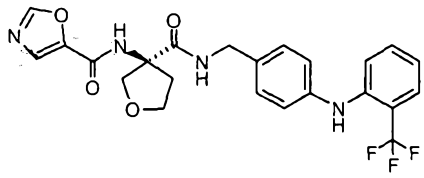
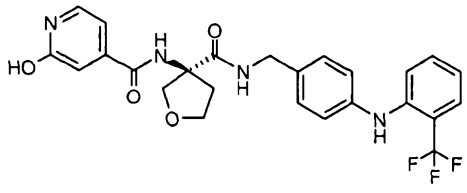
編號	結構
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	

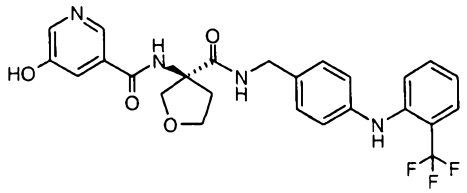
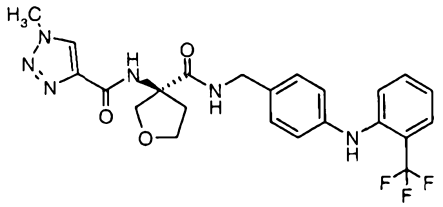
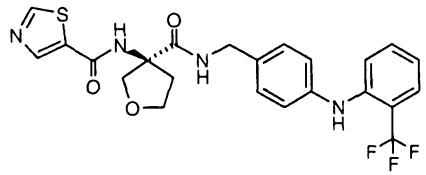
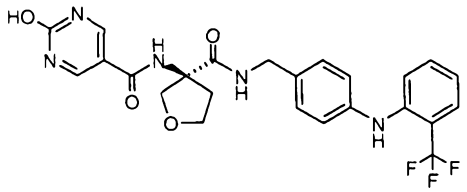
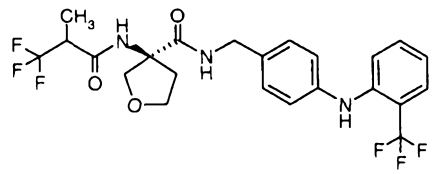
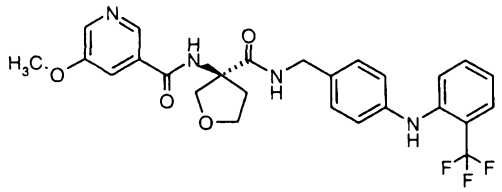
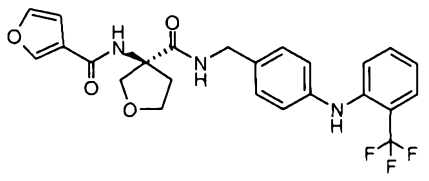
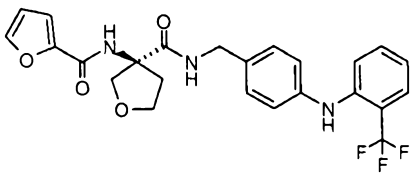
編號	結構
(46)	
(47)	
(48)	
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	

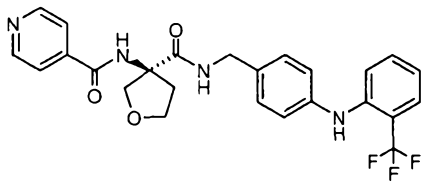
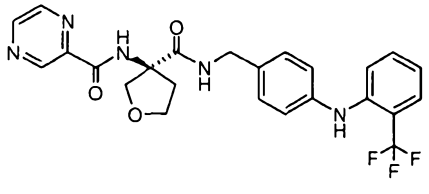
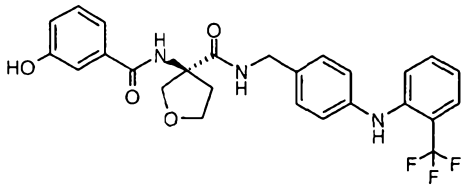
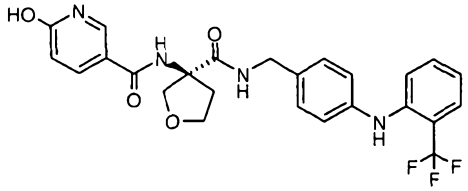
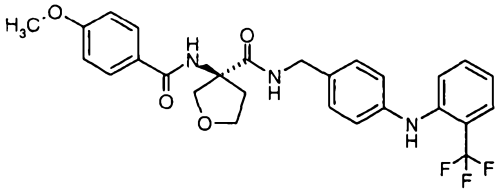
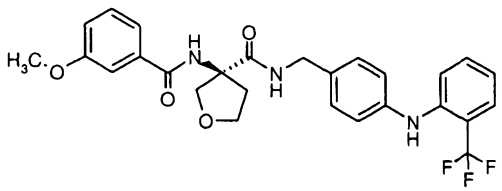
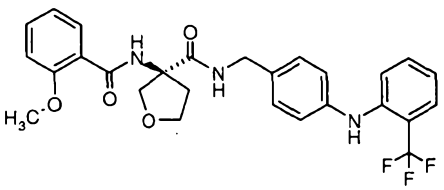
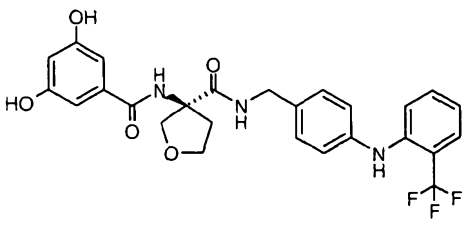
編號	結構
(55)	
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	

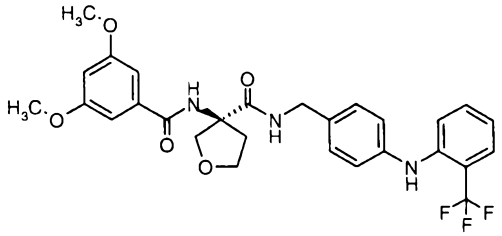
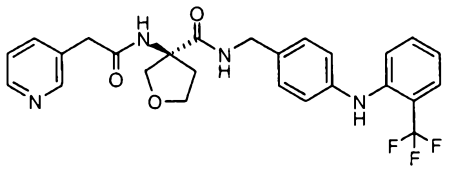
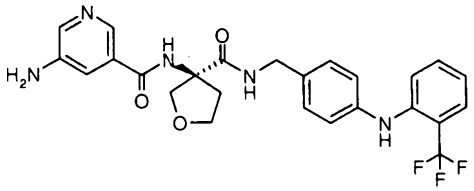
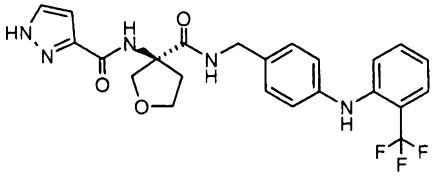
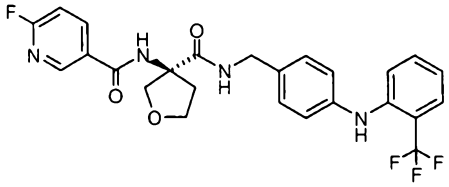
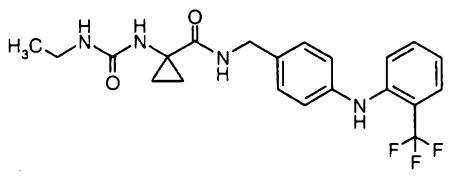
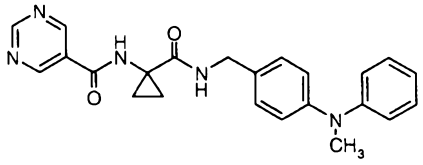
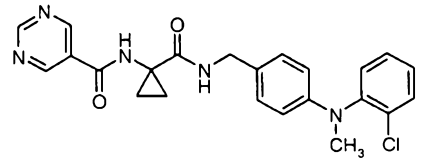
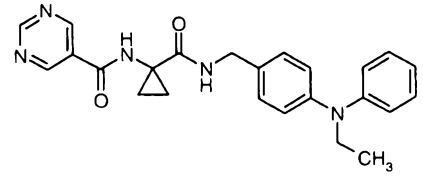
編號	結構
(63)	
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	

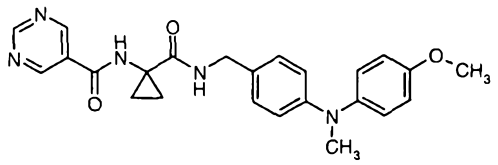
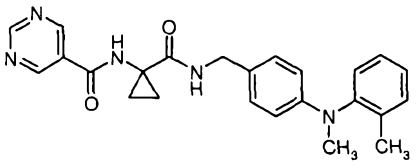
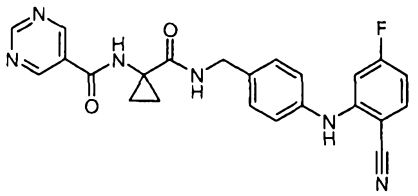
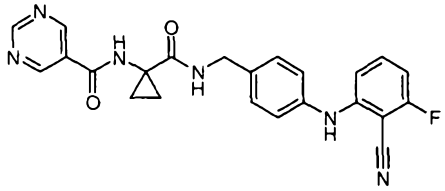
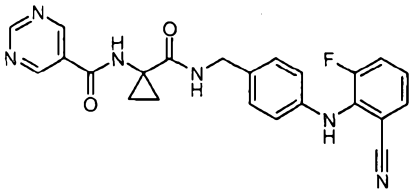
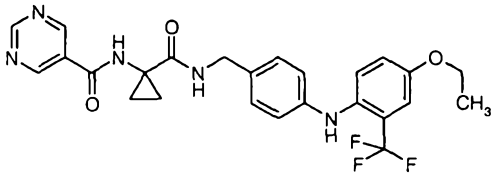
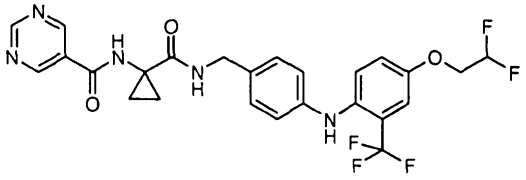
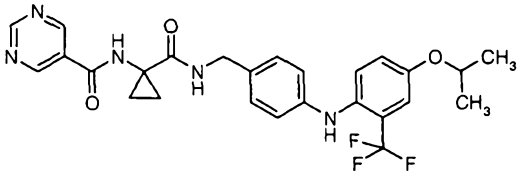
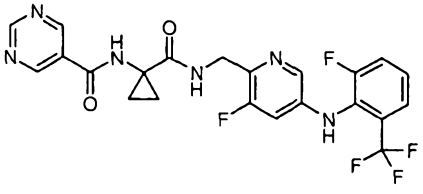
編號	結構
(71)	
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	

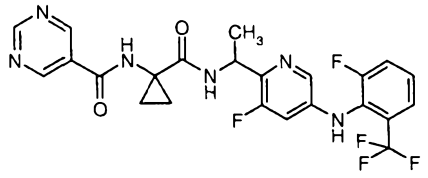
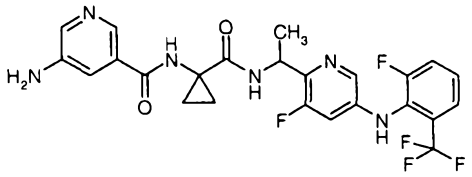
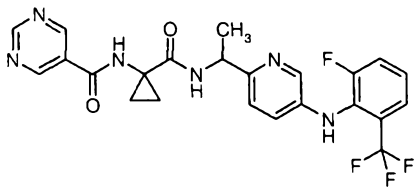
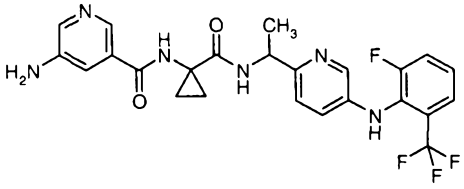
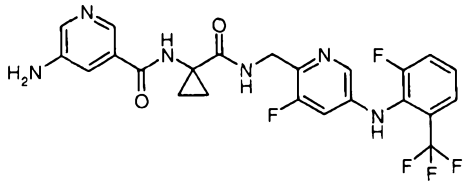
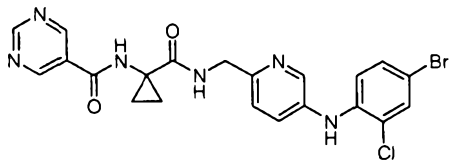
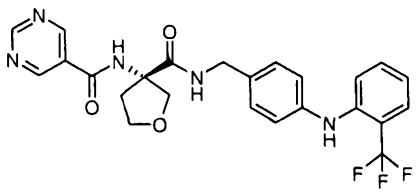
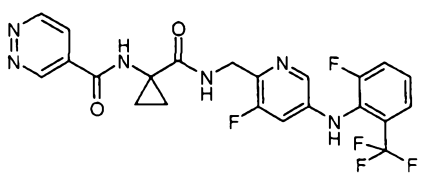
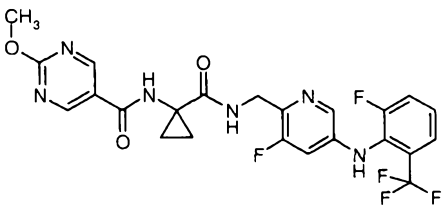
編號	結構
(79)	
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	

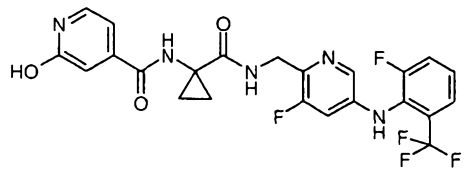
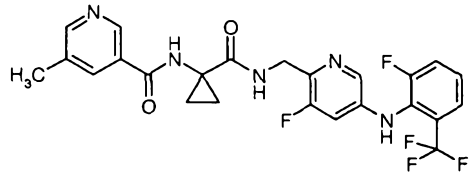
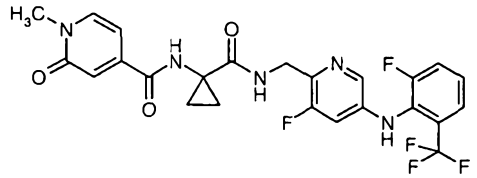
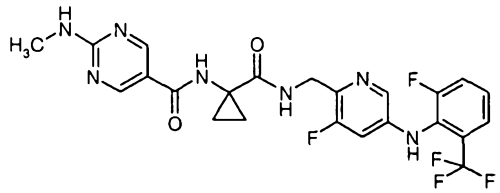
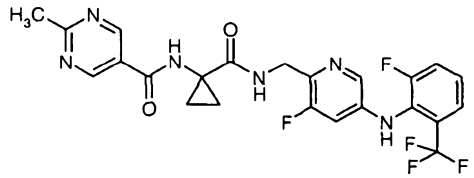
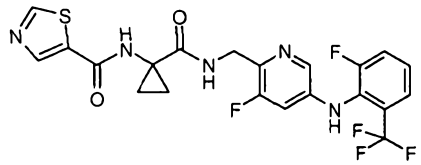
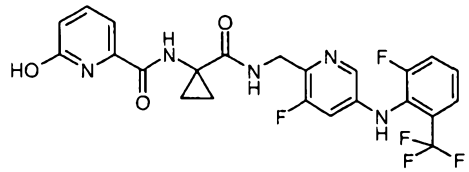
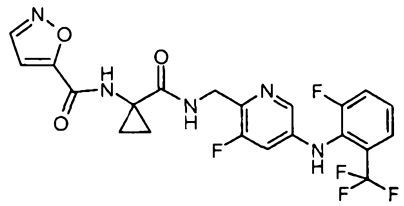
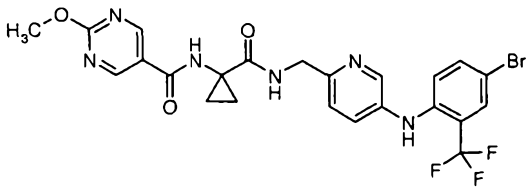
編號	結構
(87)	
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	

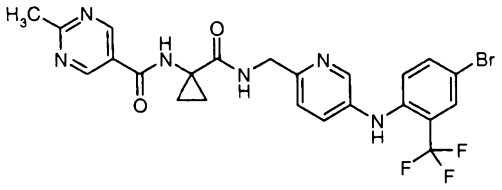
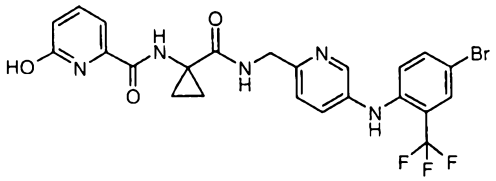
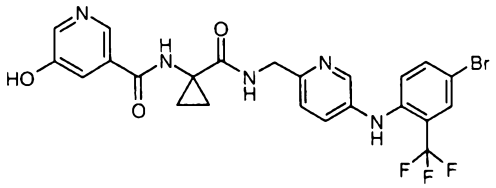
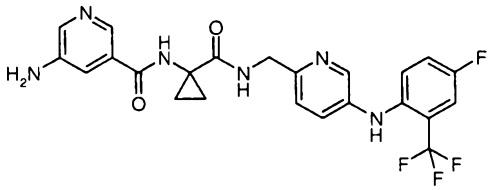
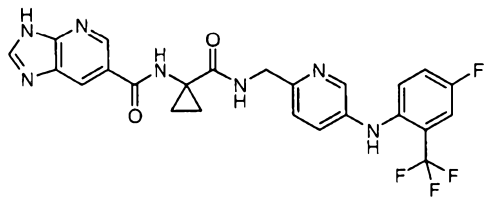
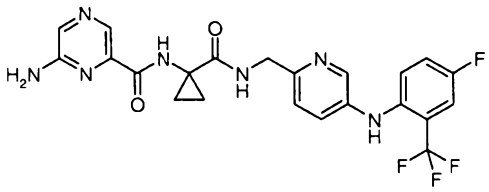
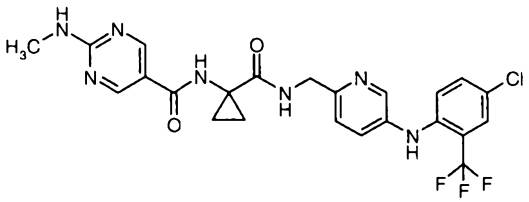
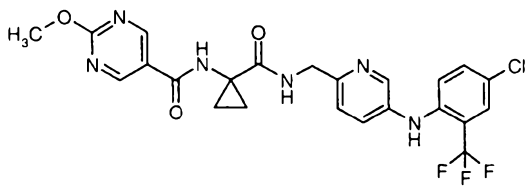
編號	結構
(95)	
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	

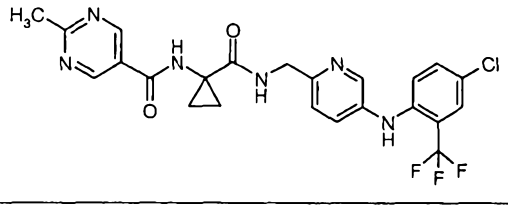
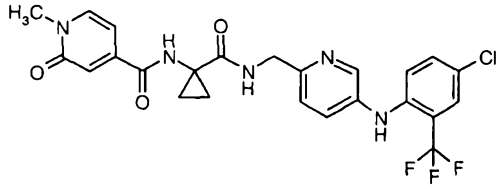
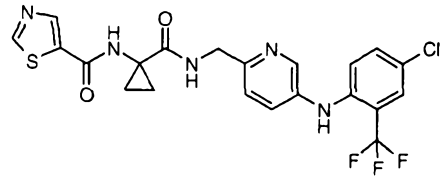
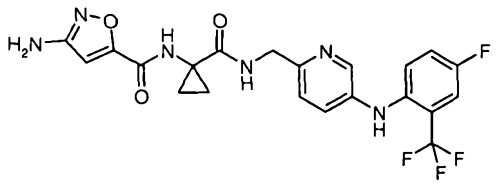
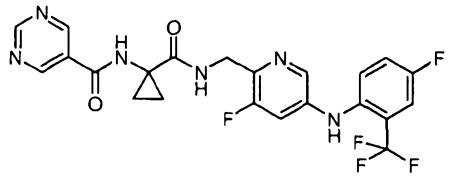
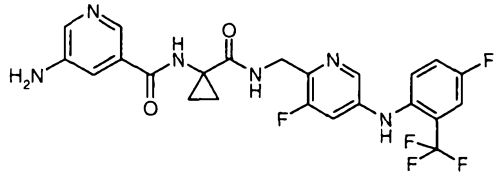
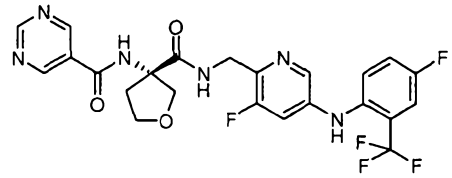
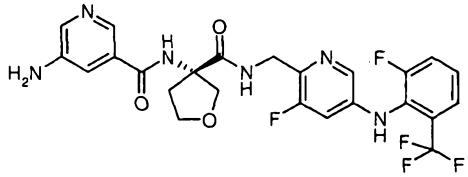
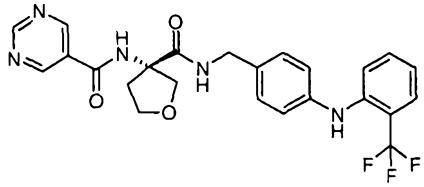
編號	結構
(103)	
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	
(111)	

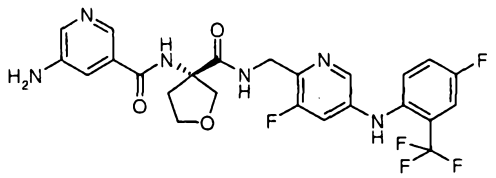
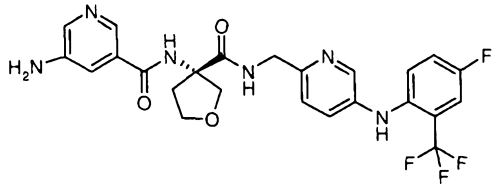
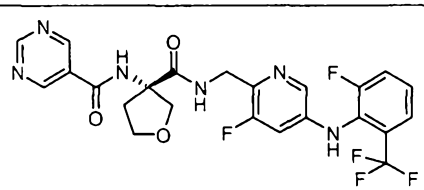
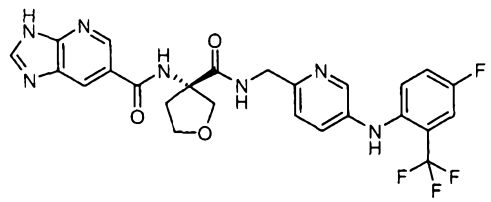
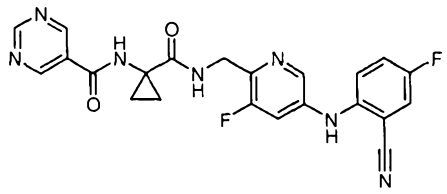
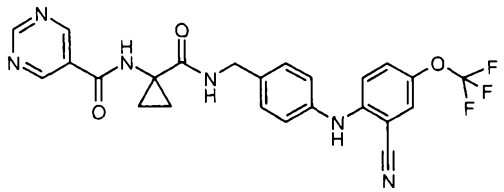
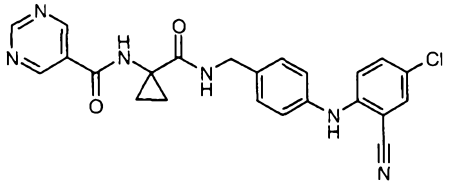
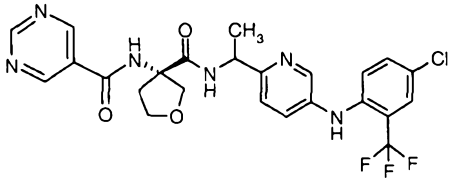
編號	結構
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	
(118)	
(119)	
(120)	

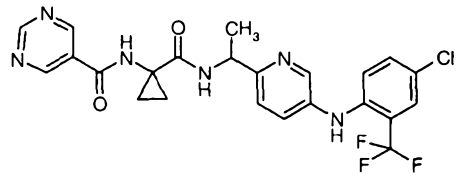
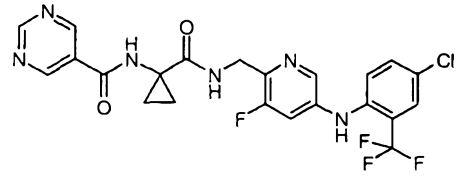
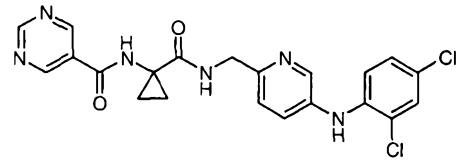
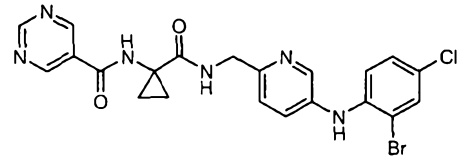
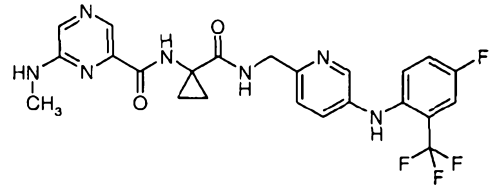
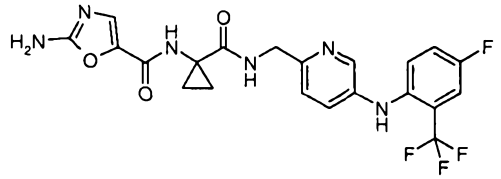
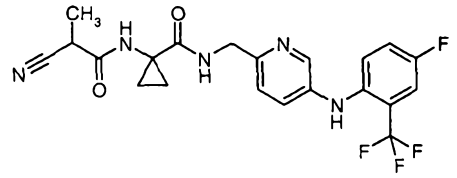
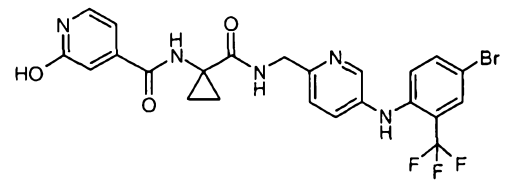
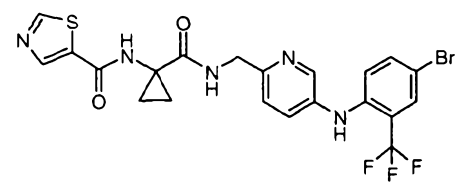
編號	結構
(121)	
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	
(129)	

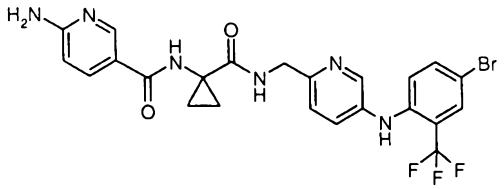
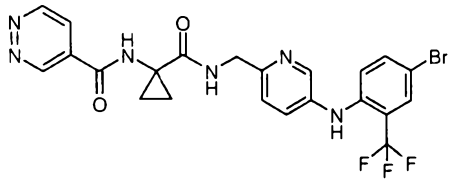
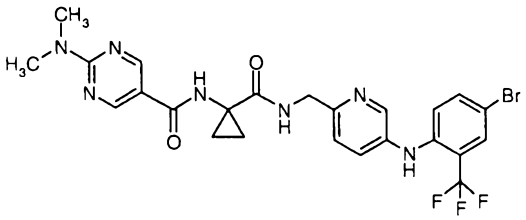
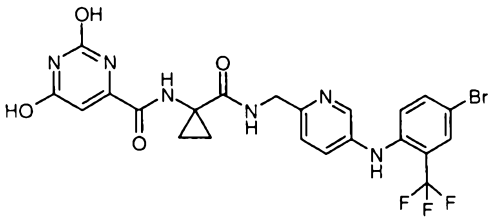
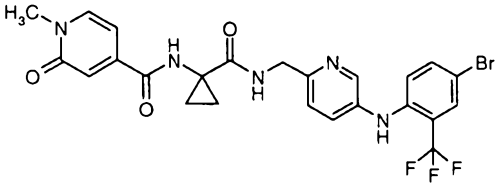
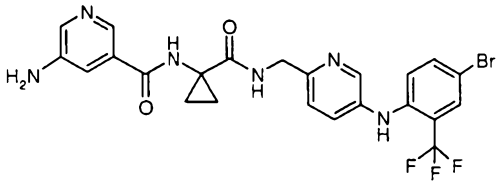
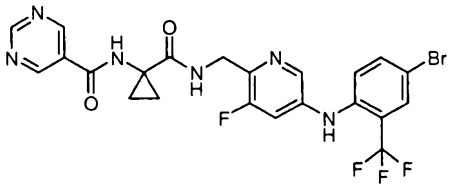
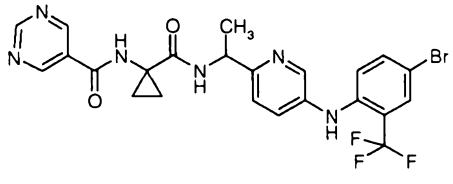
編號	結構
(130)	
(131)	
(132)	
(133)	
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	

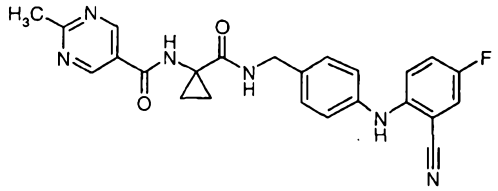
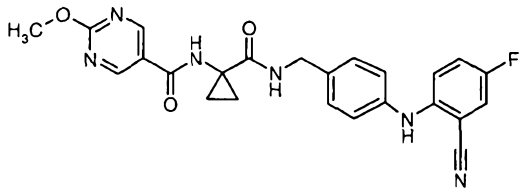
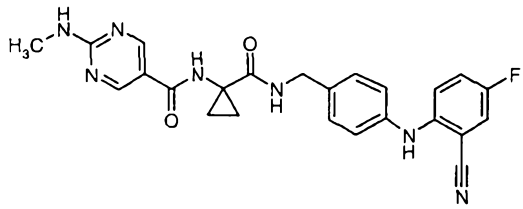
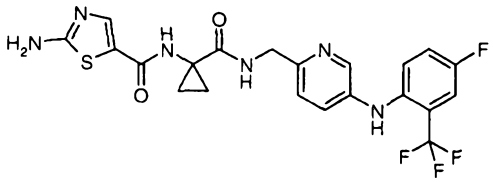
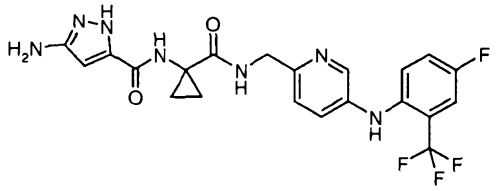
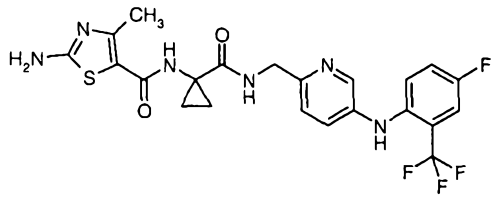
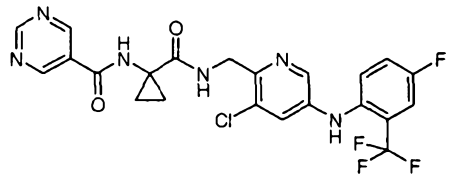
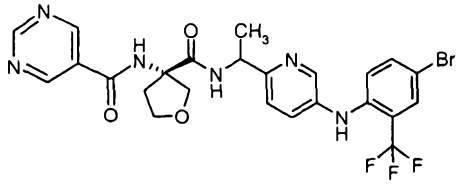
編號	結構
(139)	
(140)	
(141)	
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	

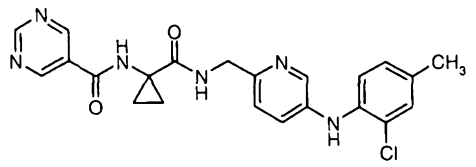
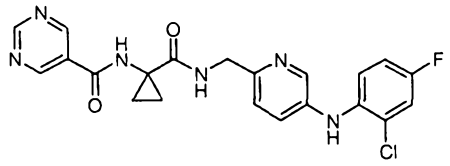
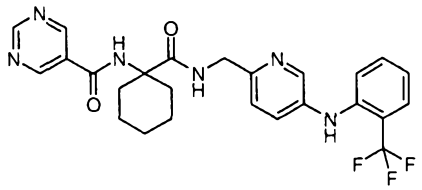
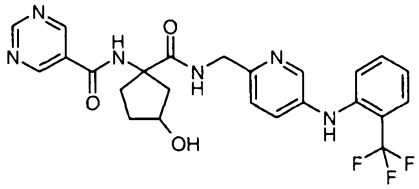
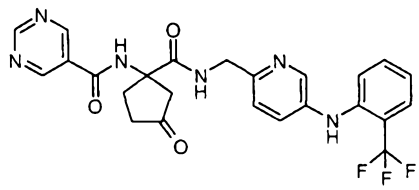
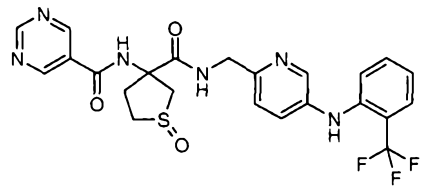
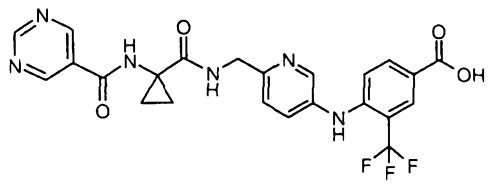
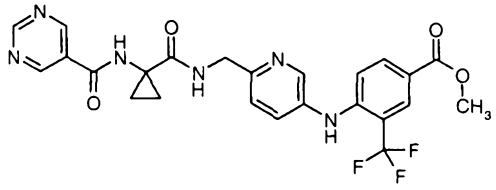
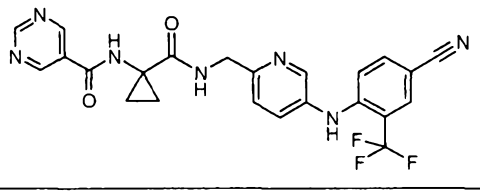
編號	結構
(147)	
(148)	
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	

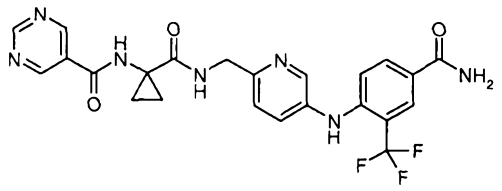
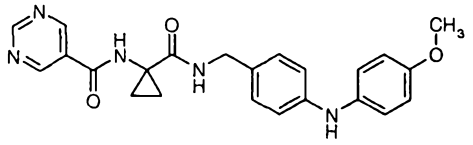
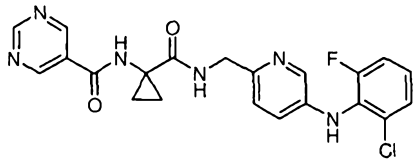
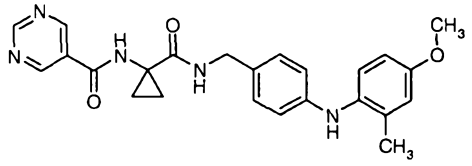
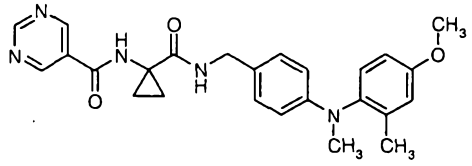
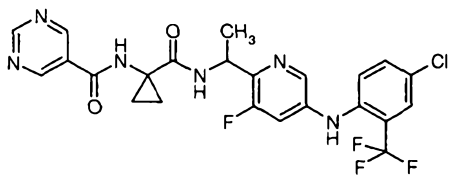
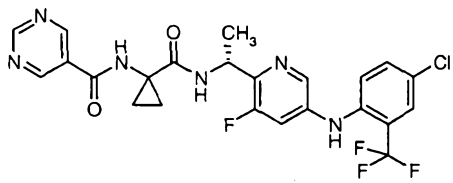
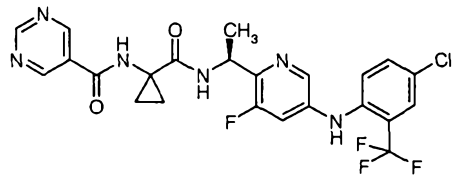
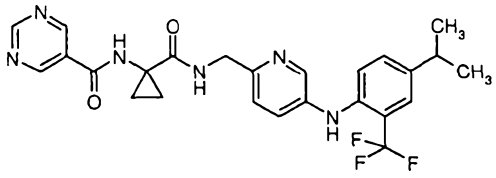
編號	結構
(156)	
(157)	
(158)	
(159)	
(160)	
(161)	
(162)	
(163)	

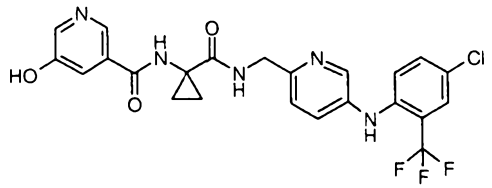
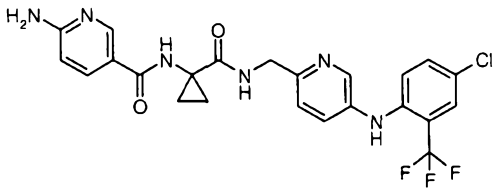
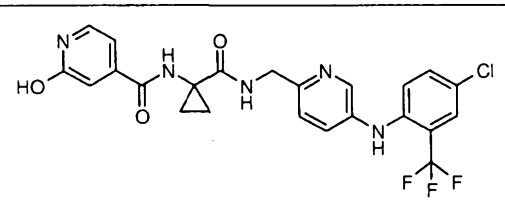
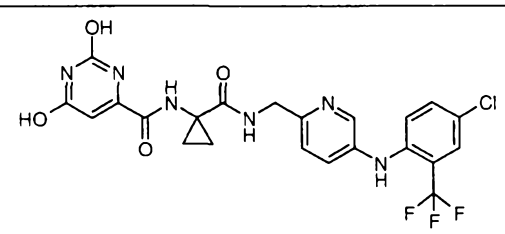
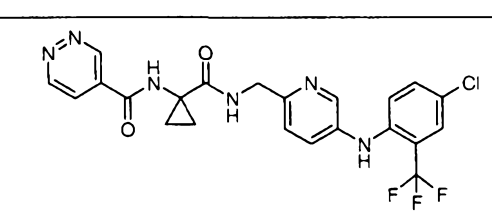
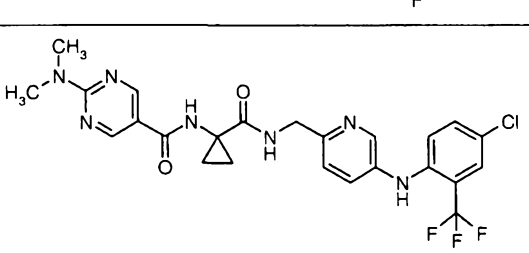
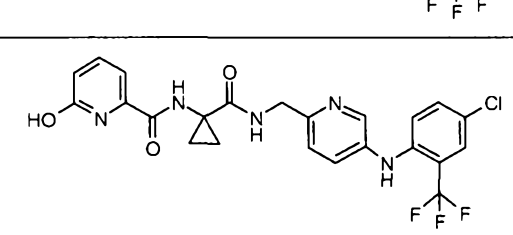
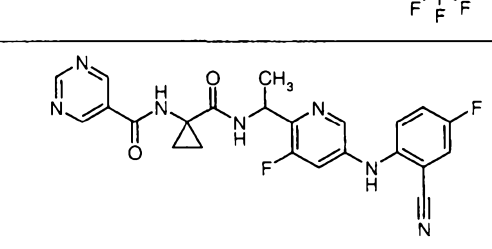
編號	結構
(164)	
(165)	
(166)	
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	
(172)	

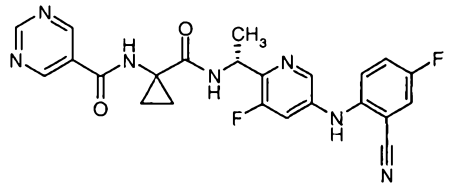
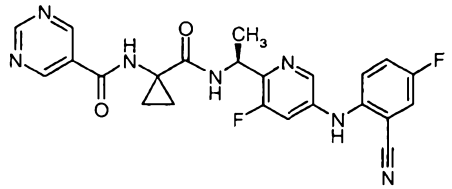
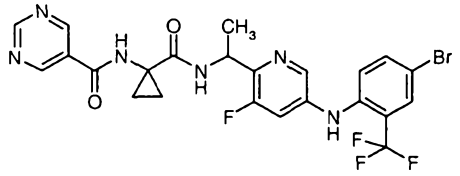
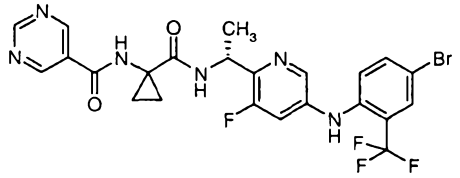
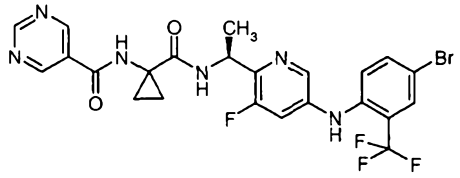
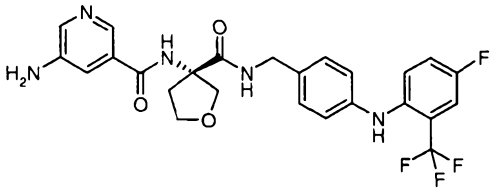
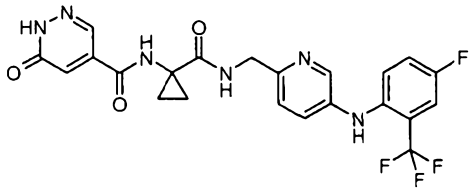
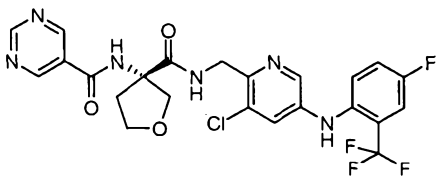
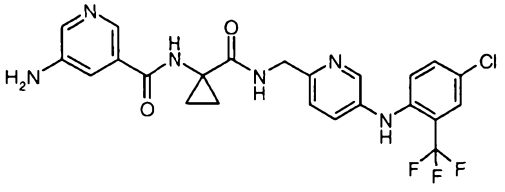
編號	結構
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	
(177)	
(178)	
(179)	
(180)	

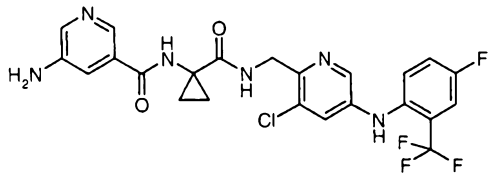
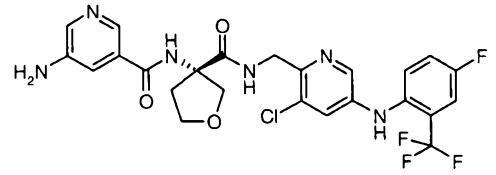
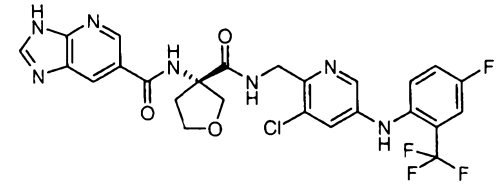
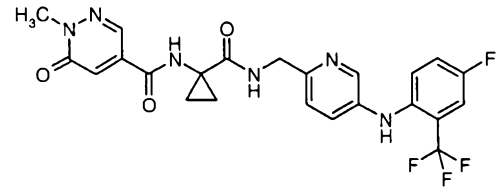
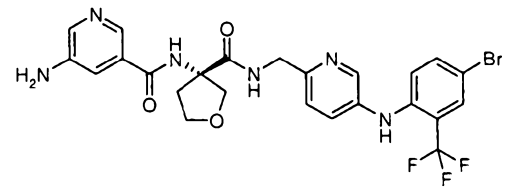
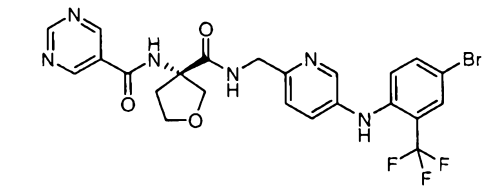
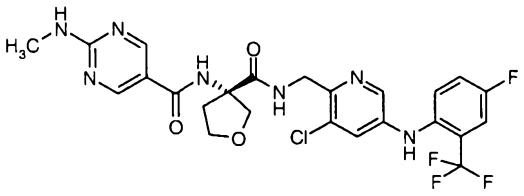
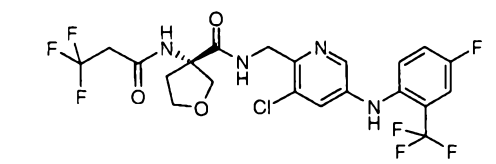
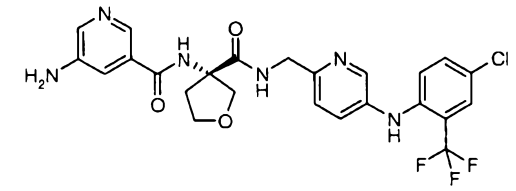
編號	結構
(181)	
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	
(187)	
(188)	

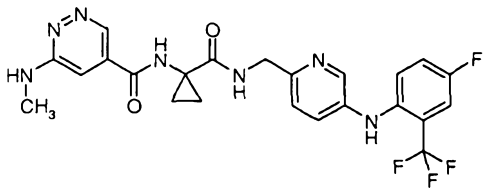
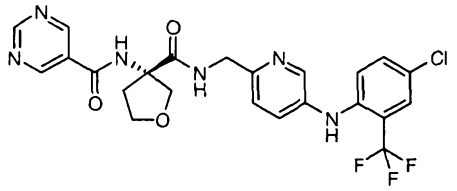
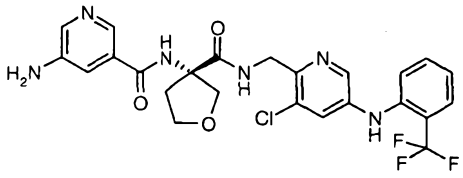
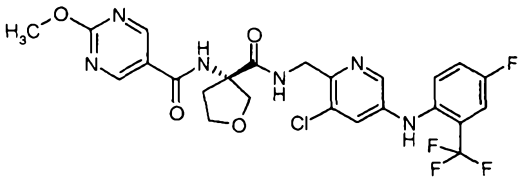
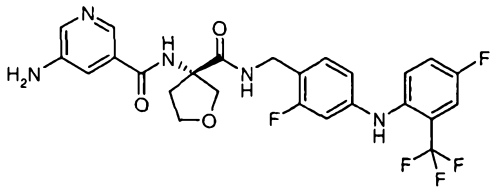
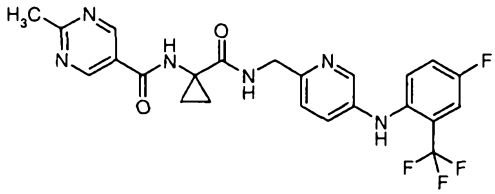
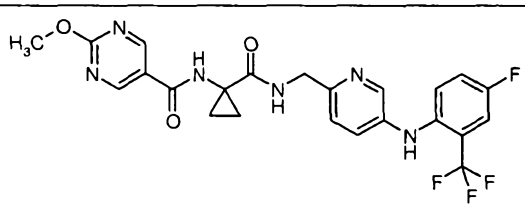
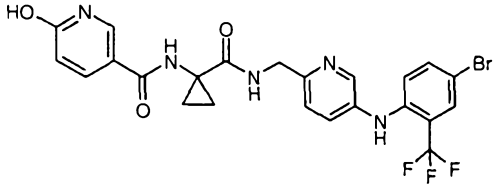
編號	結構
(189)	
(190)	
(191)	
(192)	
(193)	
(194)	
(195)	
(196)	
(197)	

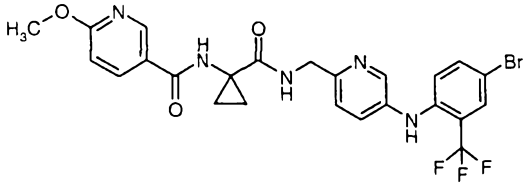
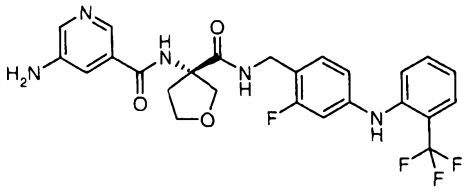
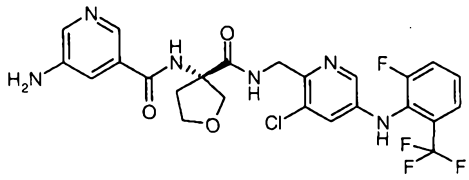
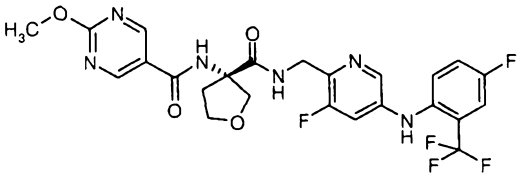
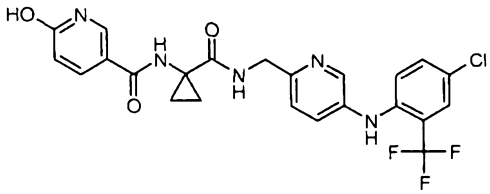
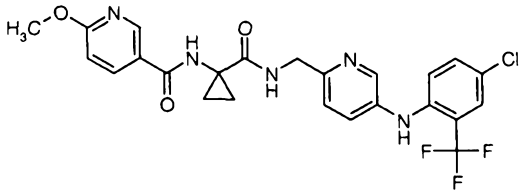
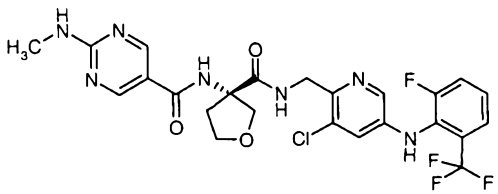
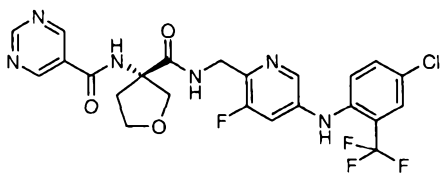
編號	結構
(198)	
(199)	
(200)	
(201)	
(202)	
(203)	
(203a)	
(203b)	
(204)	

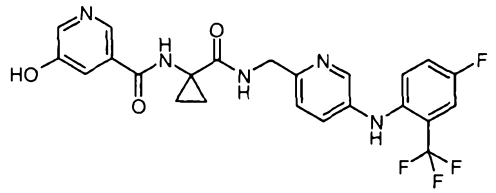
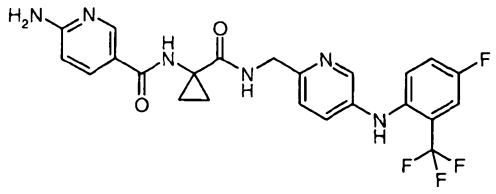
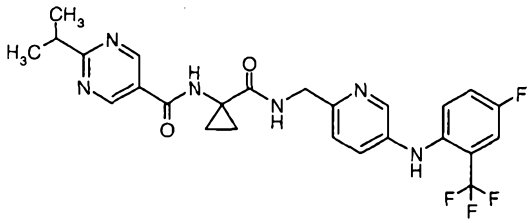
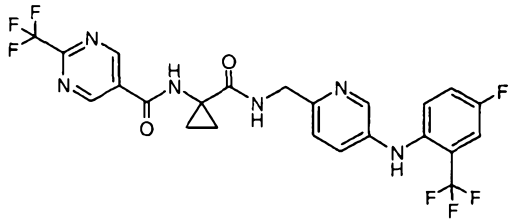
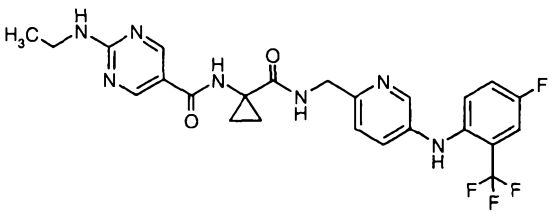
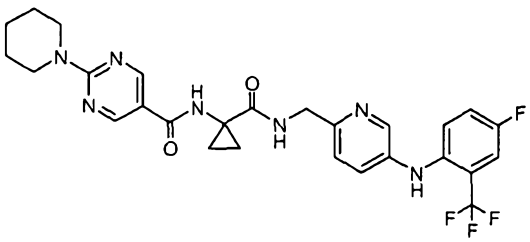
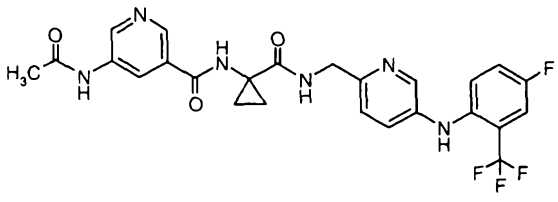
編號	結構
(205)	
(206)	
(207)	
(208)	
(209)	
(210)	
(211)	
(212)	

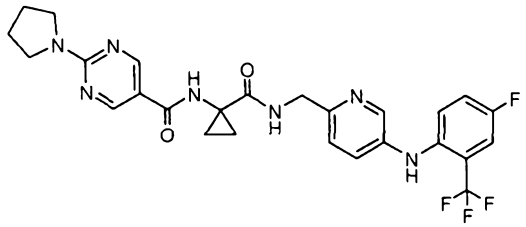
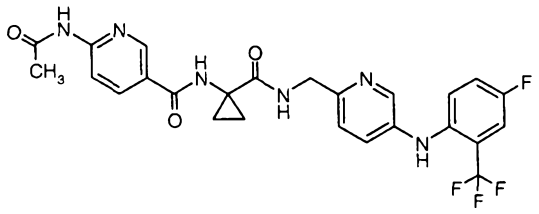
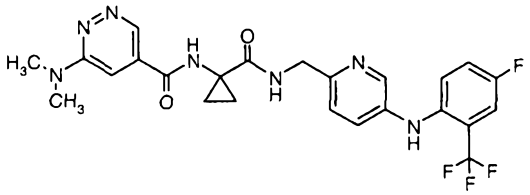
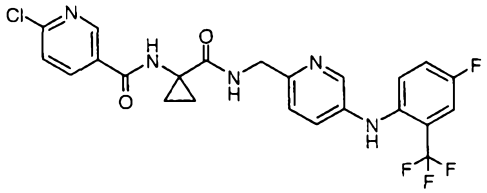
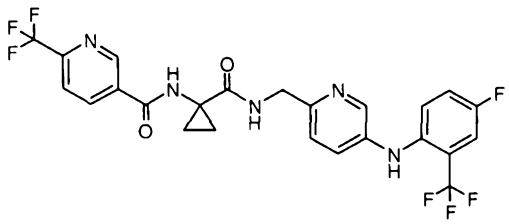
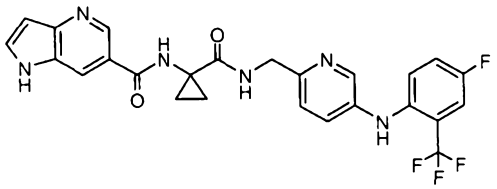
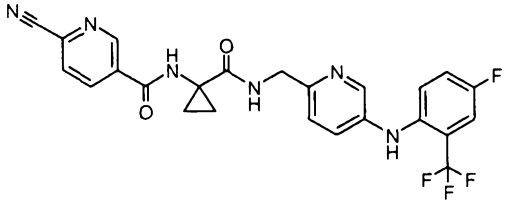
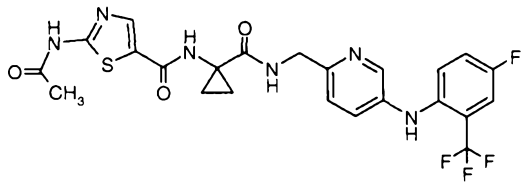
編號	結構
(212a)	
(212b)	
(213)	
(213a)	
(213b)	
(214)	
(215)	
(216)	
(217)	

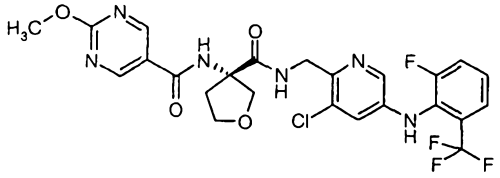
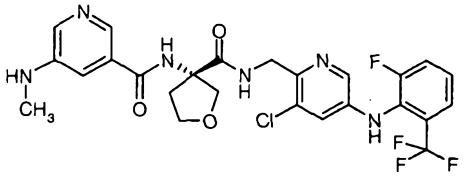
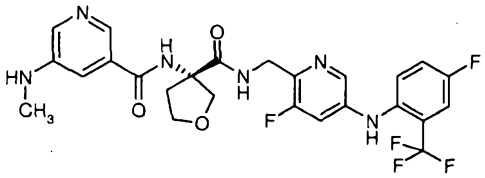
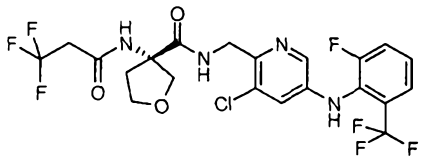
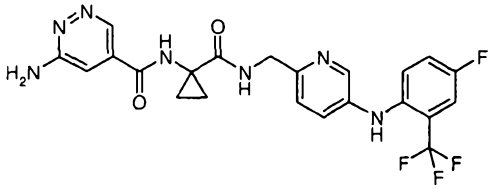
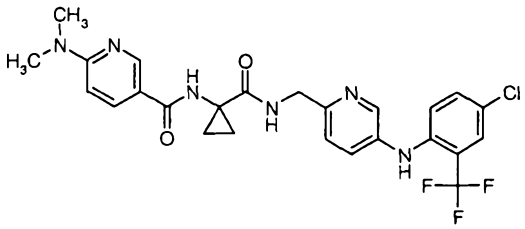
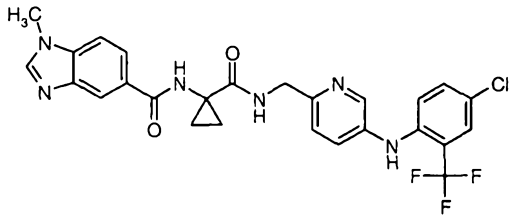
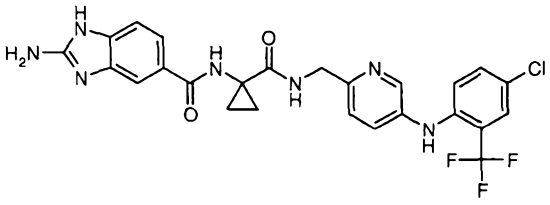
編號	結構
(218)	
(219)	
(220)	
(221)	
(222)	
(223)	
(224)	
(225)	
(226)	

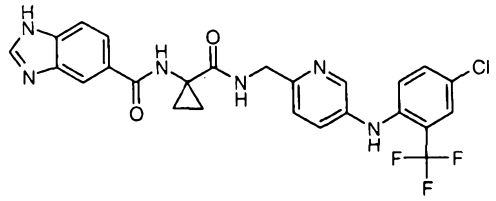
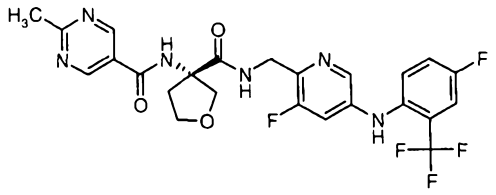
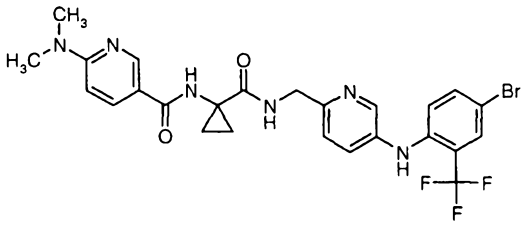
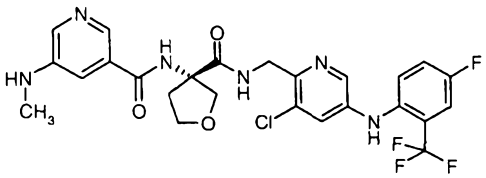
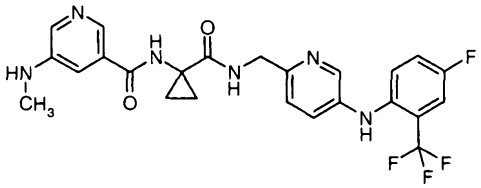
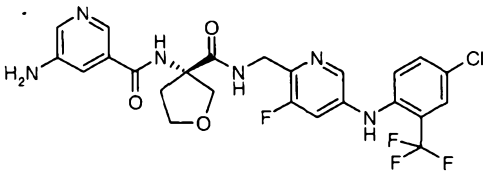
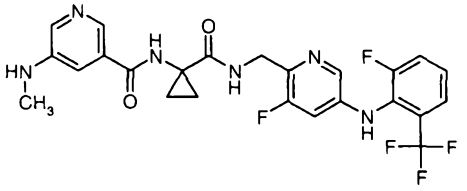
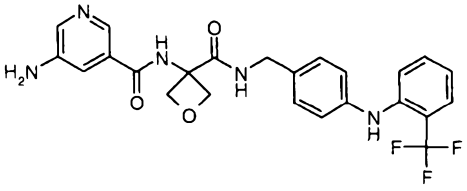
編號	結構
(227)	
(228)	
(229)	
(230)	
(231)	
(232)	
(233)	
(234)	

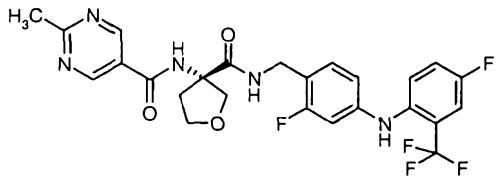
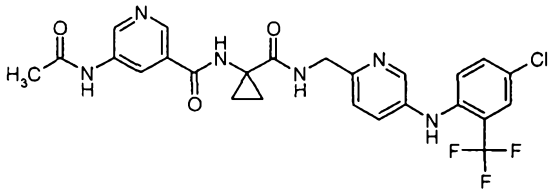
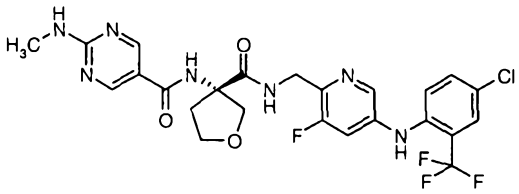
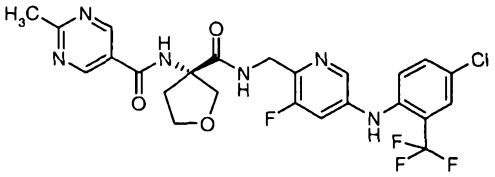
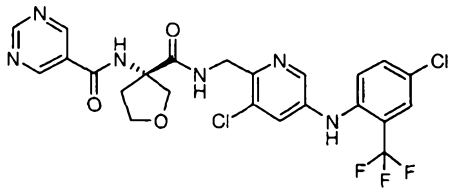
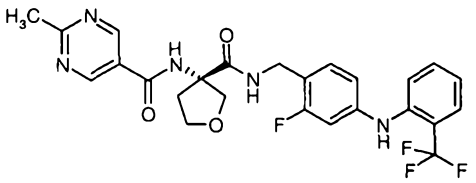
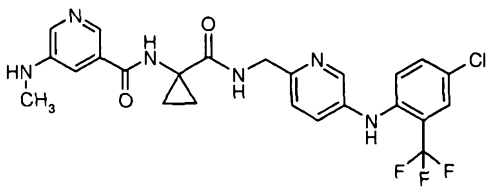
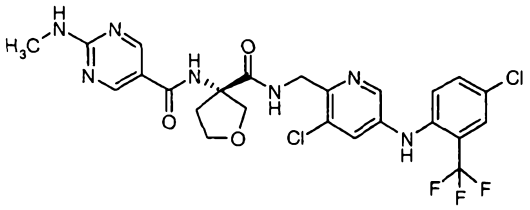
編號	結構
(235)	
(236)	
(237)	
(238)	
(239)	
(240)	
(241)	
(242)	

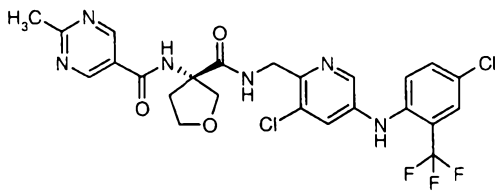
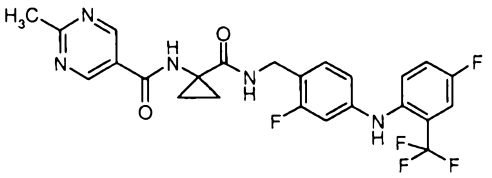
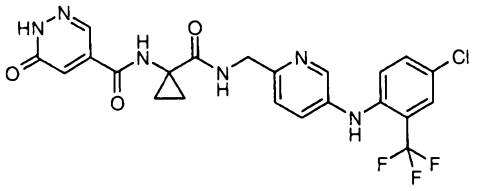
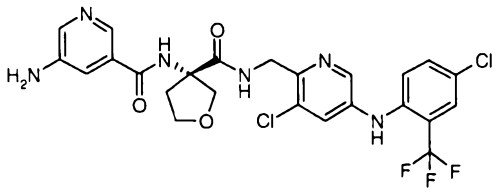
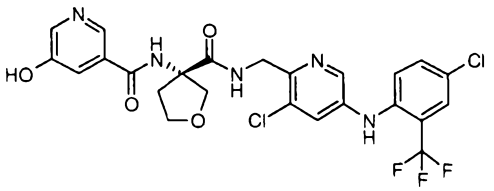
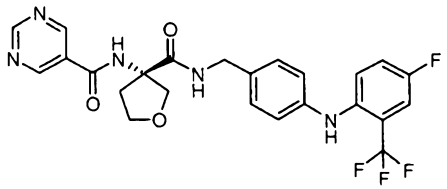
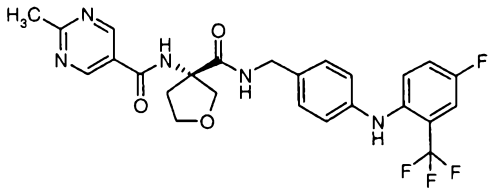
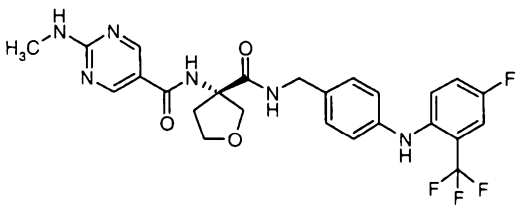
編號	結構
(243)	
(244)	
(245)	
(246)	
(247)	
(248)	
(249)	

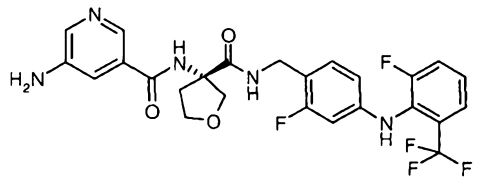
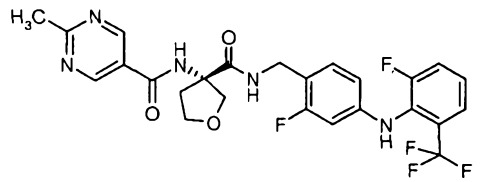
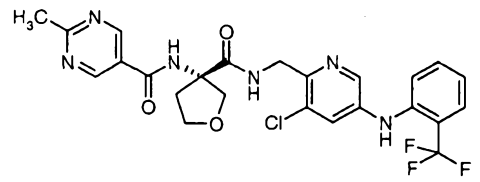
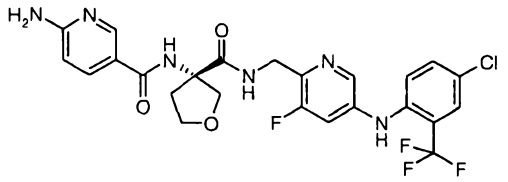
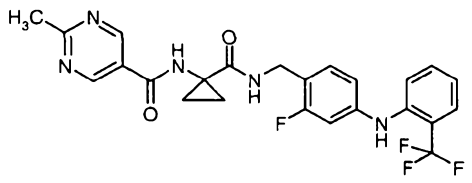
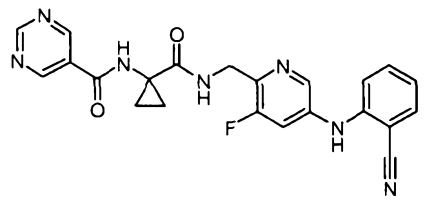
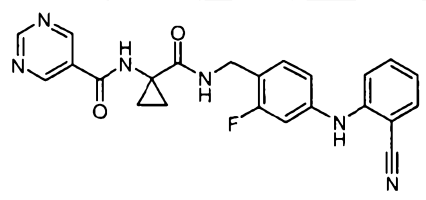
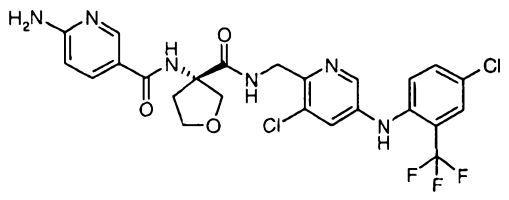
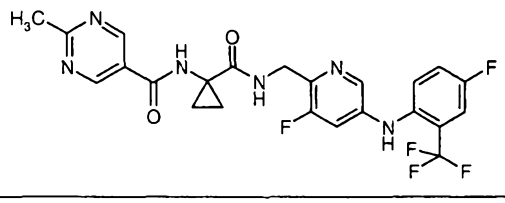
編號	結構
(250)	
(251)	
(252)	
(253)	
(254)	
(255)	
(256)	
(257)	

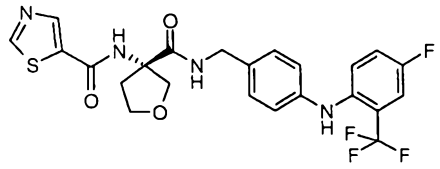
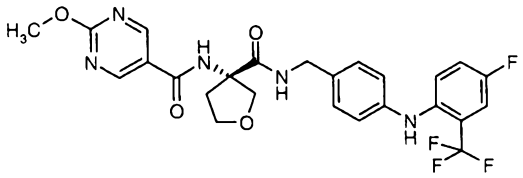
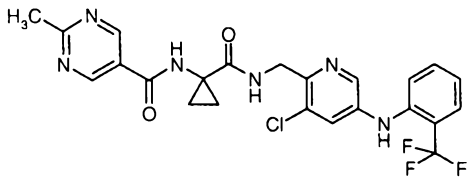
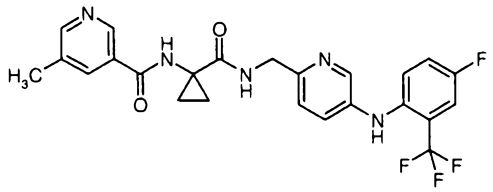
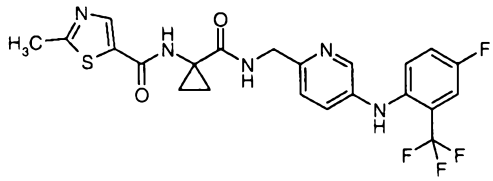
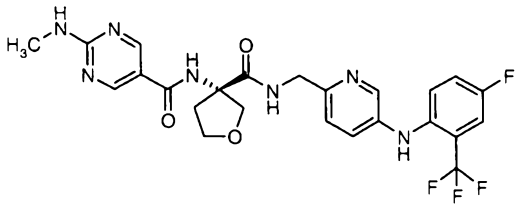
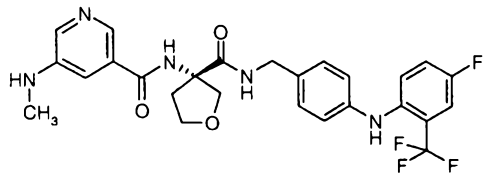
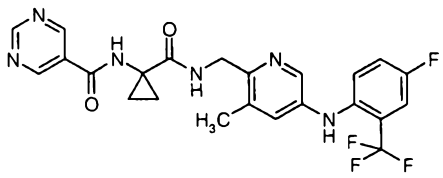
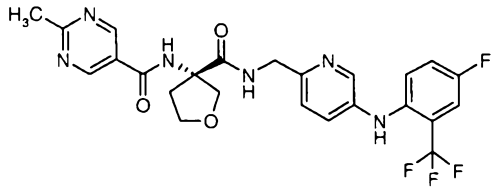
編號	結構
(258)	
(258)	
(260)	
(261)	
(262)	
(263)	
(264)	
(265)	

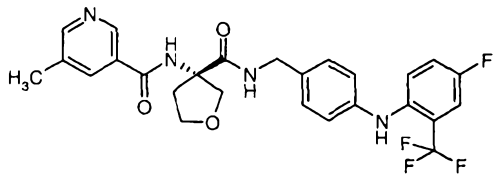
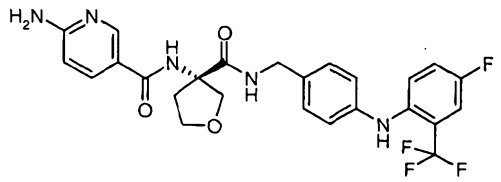
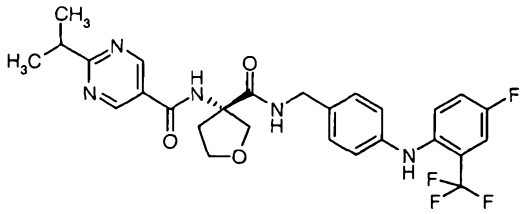
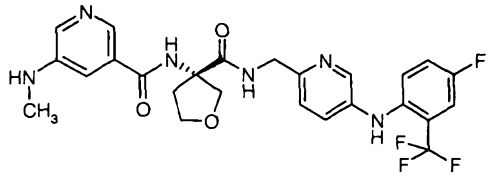
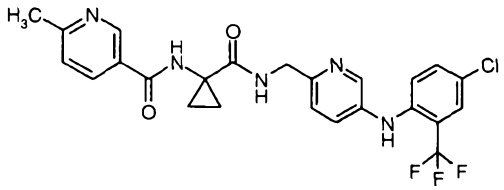
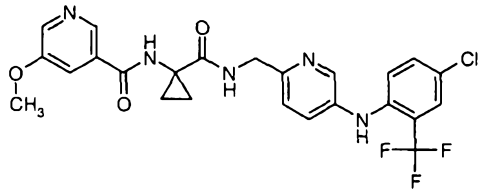
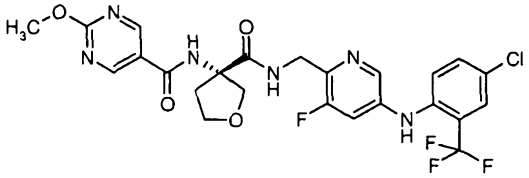
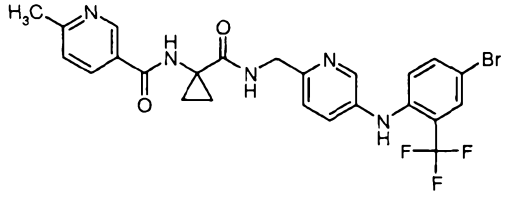
編號	結構
(266)	
(267)	
(268)	
(269)	
(270)	
(271)	
(272)	
(273)	

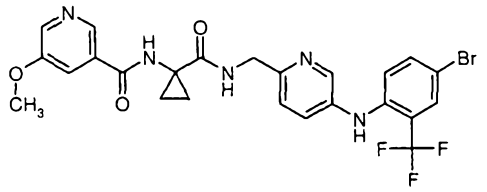
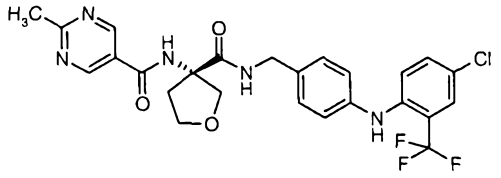
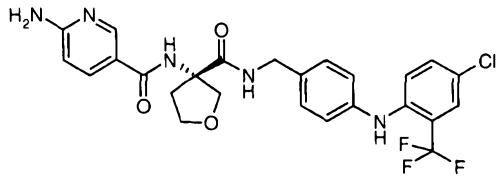
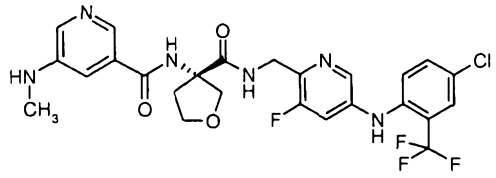
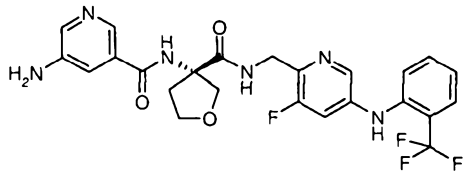
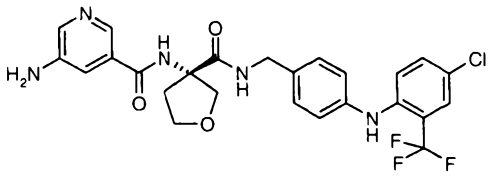
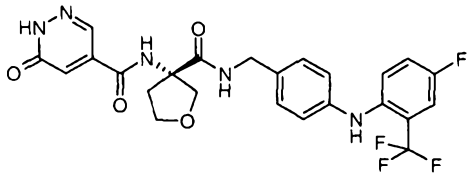
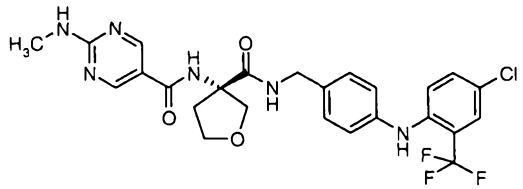
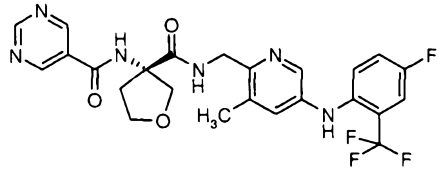
編號	結構
(274)	
(275)	
(276)	
(277)	
(278)	
(279)	
(280)	
(281)	

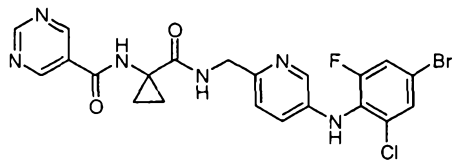
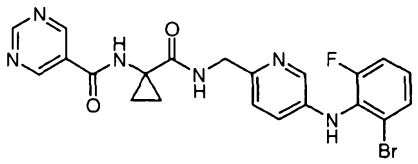
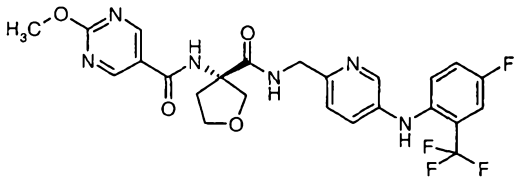
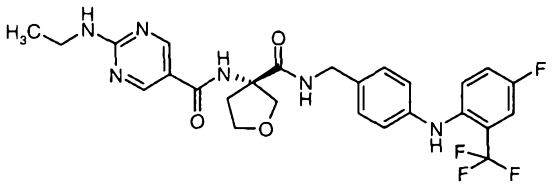
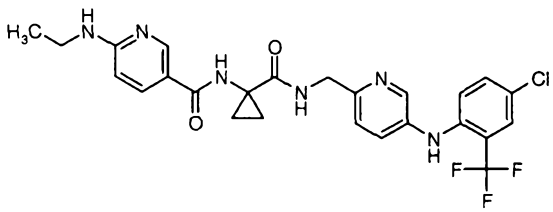
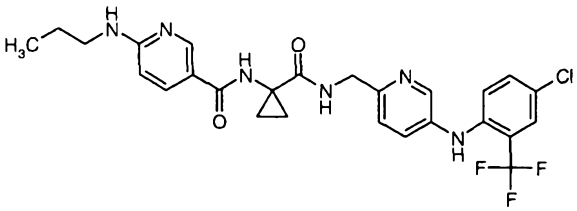
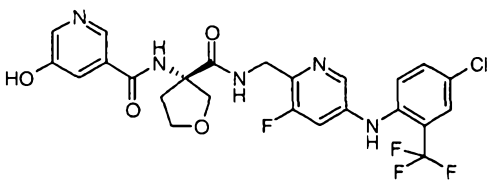
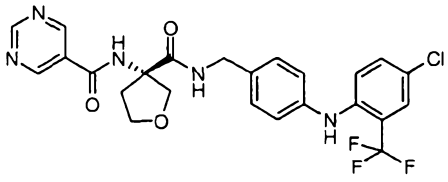
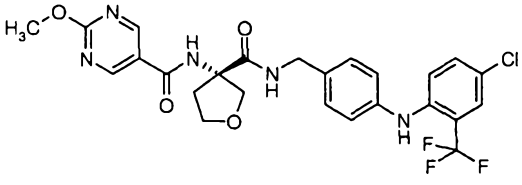
編號	結構
(282)	
(283)	
(284)	
(285)	
(286)	
(287)	
(288)	
(289)	

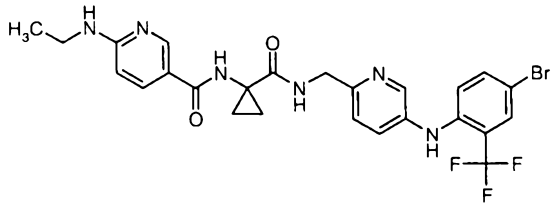
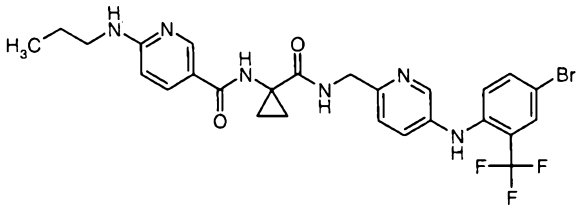
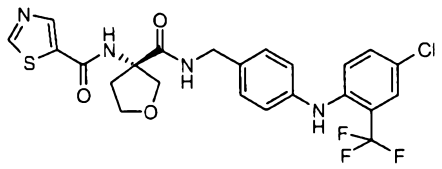
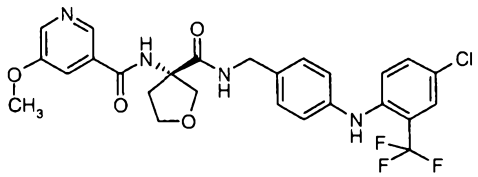
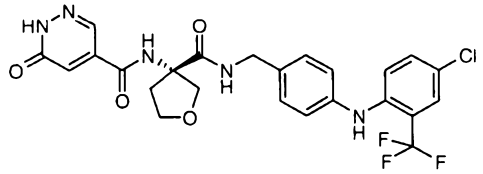
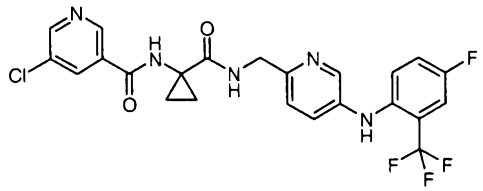
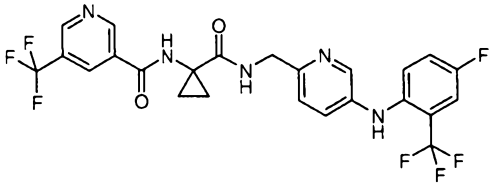
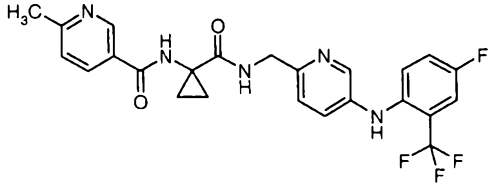
編號	結構
(290)	
(291)	
(292)	
(293)	
(294)	
(295)	
(296)	
(297)	
(298)	

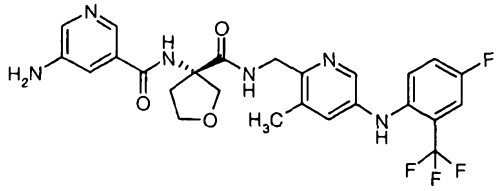
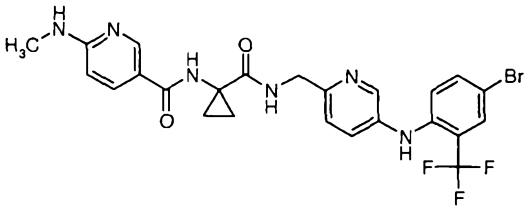
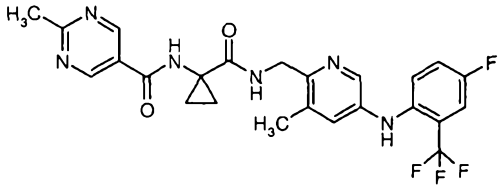
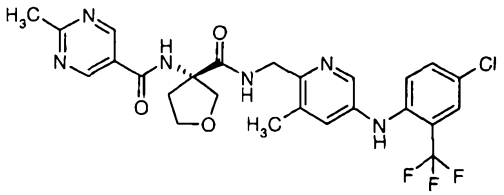
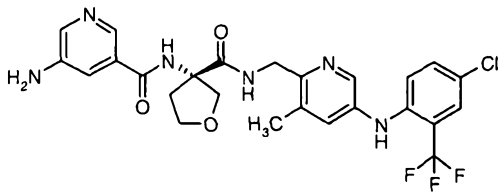
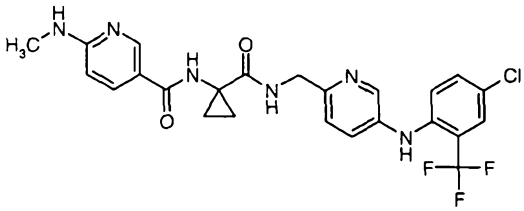
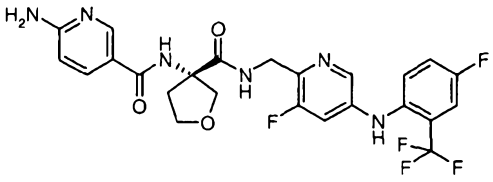
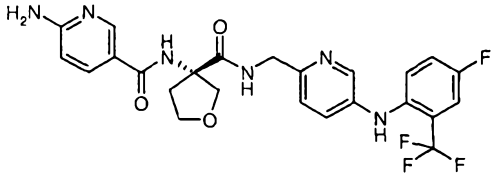
編號	結構
(299)	
(300)	
(301)	
(302)	
(303)	
(304)	
(305)	
(306)	
(307)	

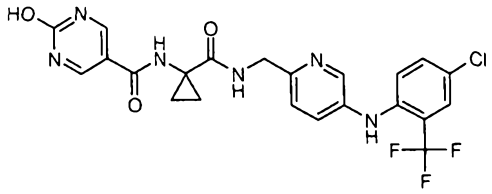
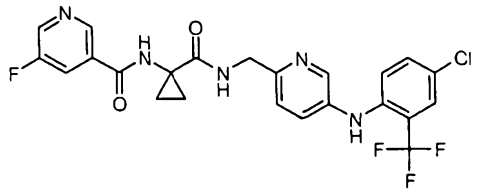
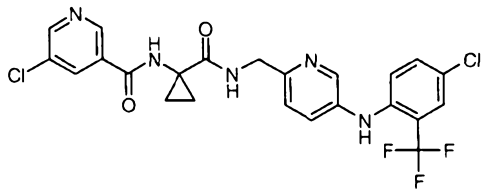
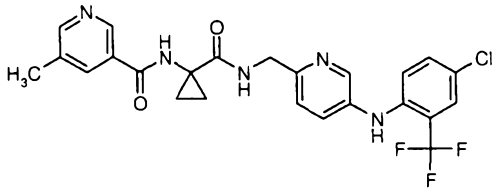
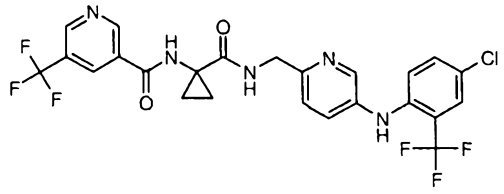
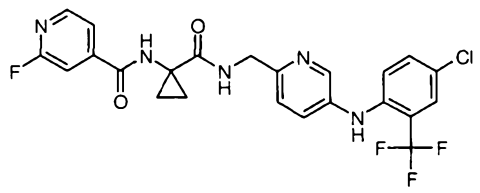
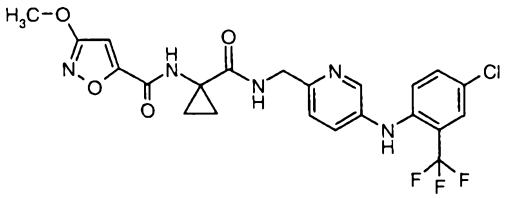
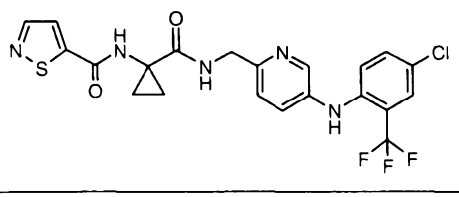
編號	結構
(308)	
(309)	
(310)	
(311)	
(312)	
(313)	
(314)	
(315)	

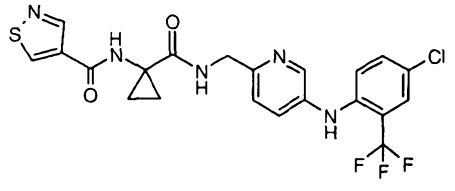
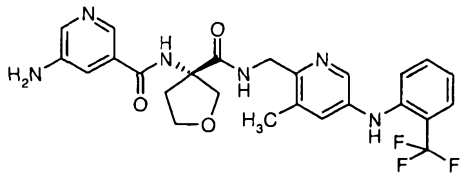
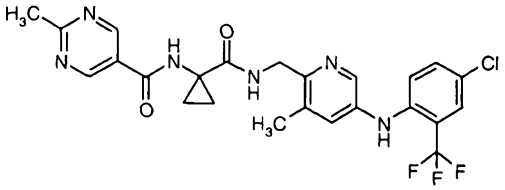
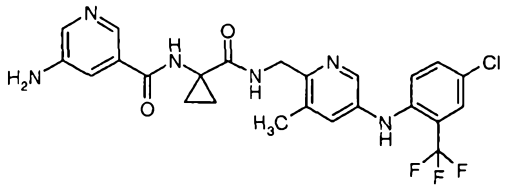
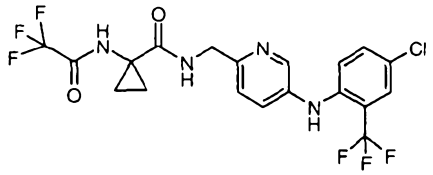
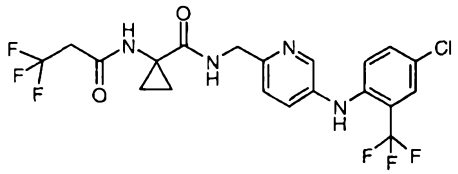
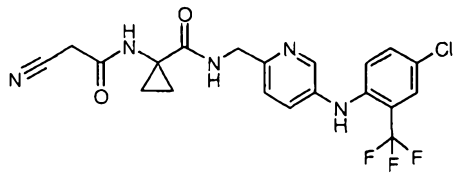
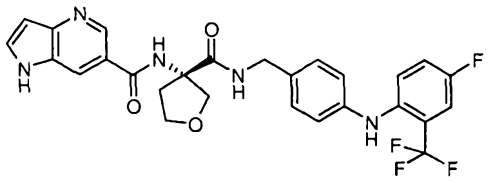
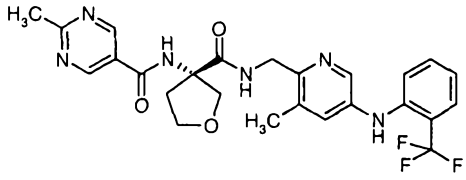
編號	結構
(316)	
(317)	
(318)	
(319)	
(320)	
(321)	
(322)	
(323)	
(324)	

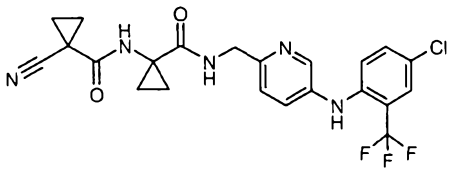
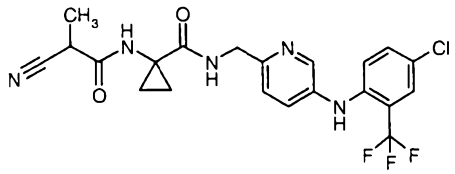
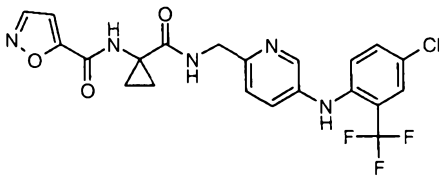
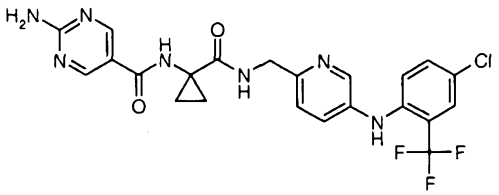
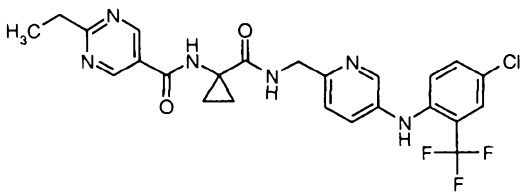
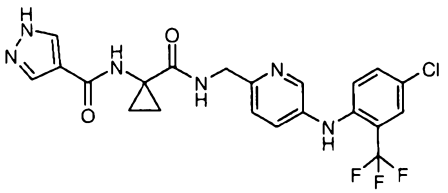
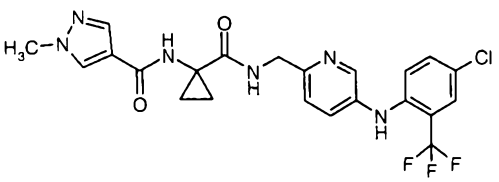
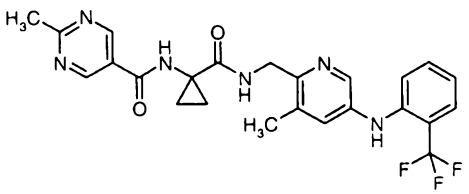
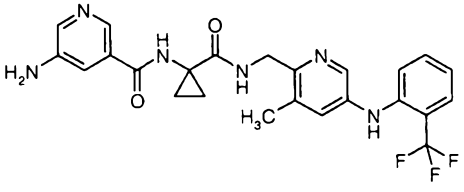
編號	結構
(325)	
(326)	
(327)	
(328)	
(329)	
(330)	
(331)	
(332)	
(333)	

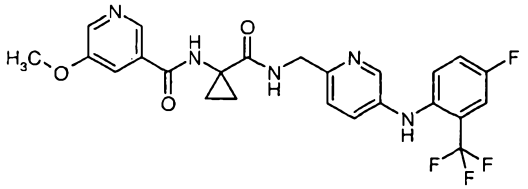
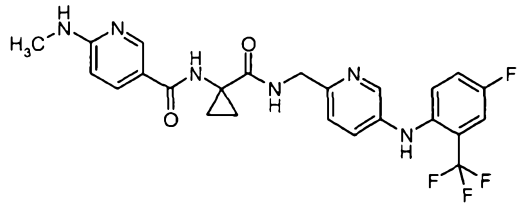
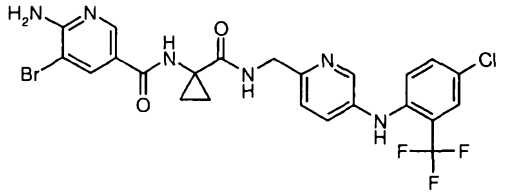
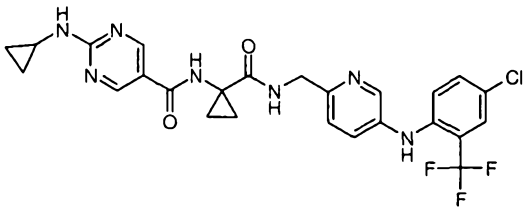
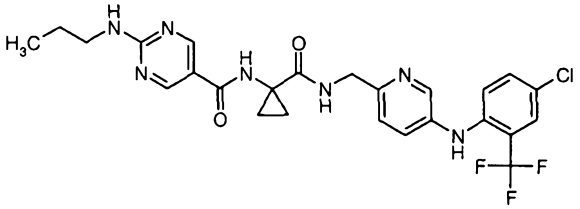
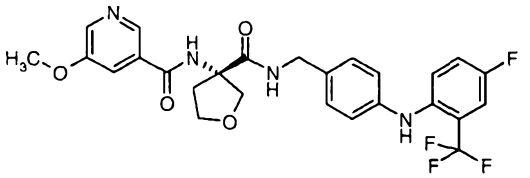
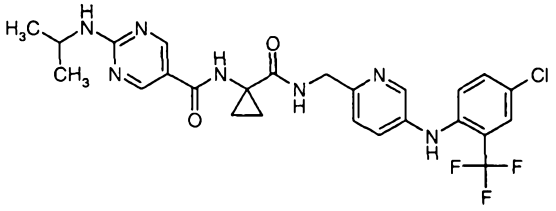
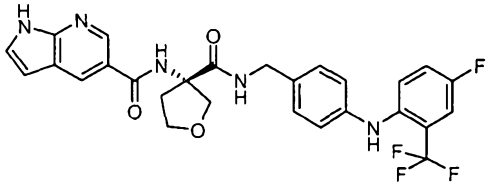
編號	結構
(334)	
(335)	
(336)	
(337)	
(338)	
(339)	
(340)	
(341)	

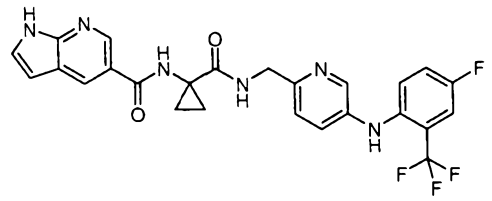
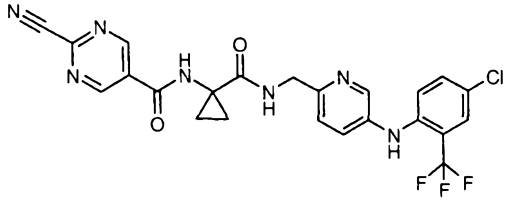
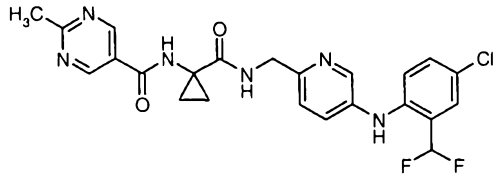
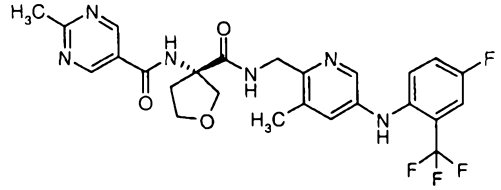
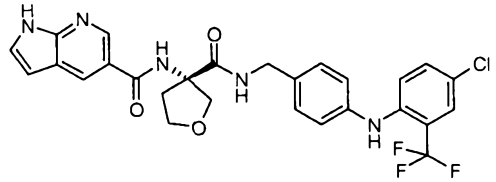
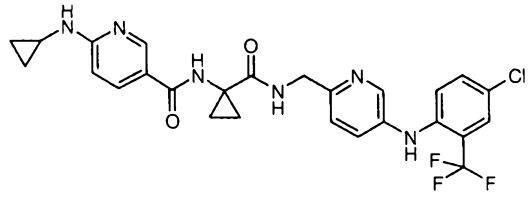
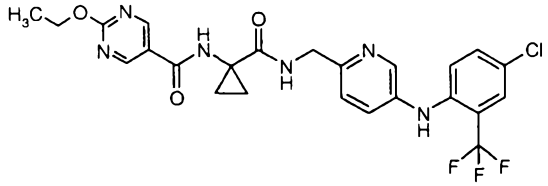
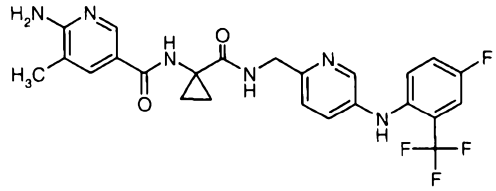
編號	結構
(342)	
(343)	
(344)	
(345)	
(346)	
(347)	
(348)	
(349)	

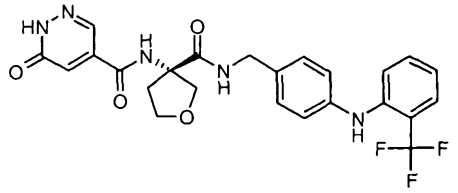
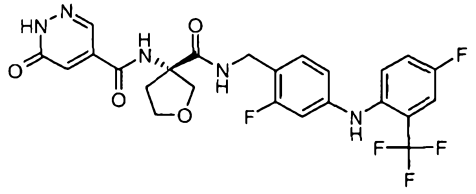
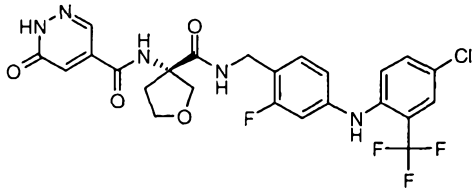
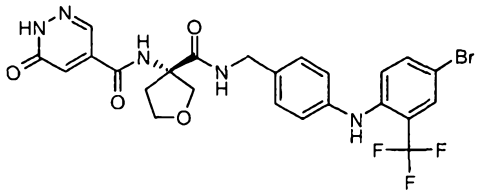
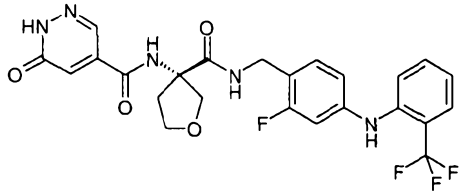
編號	結構
(350)	
(351)	
(352)	
(353)	
(354)	
(355)	
(356)	
(357)	

編號	結構
(358)	
(359)	
(360)	
(361)	
(362)	
(363)	
(364)	
(365)	
(366)	

編號	結構
(367)	
(368)	
(369)	
(370)	
(371)	
(372)	
(373)	
(374)	
(375)	

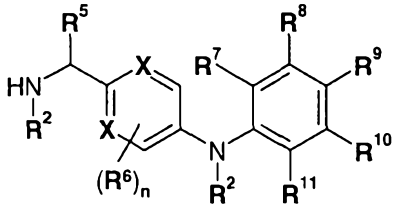
編號	結構
(376)	
(377)	
(378)	
(379)	
(380)	
(381)	
(382)	
(383)	

編號	結構
(384)	
(385)	
(386)	
(387)	
(388)	
(389)	
(390)	
(391)	

編號	結構
(392)	
(393)	
(394)	
(395)	
(396)	

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之進一步具體實施例係包括通式II化合物


, (II)

其中

n 表示數目0, 1或2之一，

R^2 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-4}-烷基-C(O)-，

R^5 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^6 互相獨立表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-O-CF_3、-O-C_{3-6}-環烷基、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C(O)-NH_2、-(SO_2)NH_2、-SO_2-C_{1-3}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^7 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) -O-C_{1-6}-烷基，

(f) -O-C_{3-7}-環烷基，

(g) -NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(h) -C(O)-$R^{7.1}$，

(i) -S-C_{1-4}-烷基、-SO_2-$R^{7.2}$，

(j) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之五員雜芳基，其係選自吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基中，或

(k) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之六員雜芳基，其係選自吡啶基、嘧啶基、吡哄基、嗒哄基及三哄基中，

$R^{7.1}$ 表示-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基、N-嗎福啉基、-OH、-O-C_{1-8}-烷基或-O-C_{3-7}-環烷基，

$R^{7.2}$ 表示-NH_2、-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基或N-嗎福啉基，且

R^8 表示H、鹵素、C_{1-4}-烷基，

R^9 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1, 2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) C_{2-4}-炔基，

(f) -O-C_{1-6}-烷基，

(g) -O-C_{3-7}-環烷基，

(h) $-NH_2$、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(i) -C(O)-$\mathbf{R^{9.1}}$，

(j) -S-C_{1-4}-烷基、-SO-C_{1-4}-烷基、$-SO_2$-C_{1-4}-烷基，

$\mathbf{R^{9.1}}$ 表示 $-NH_2$、-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基、N-嗎福啉基、-OH、-O-C_{1-8}-烷基或-O-C_{3-7}-環烷基，

$\mathbf{R^{10}}$ 表示H、鹵素、C_{1-4}-烷基，

$\mathbf{R^{11}}$ 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1, 2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) -O-C_{1-6}-烷基，

(f) -O-C_{3-7}-環烷基，

(g) $-NH_2$、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(h) -C(O)-$\mathbf{R^{11.1}}$，

(i) -S-C_{1-3}-烷基、$-SO_2$-$\mathbf{R^{11.2}}$，

(j) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之五員雜芳基，其係選自吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、

咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基中，或

(k) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之六員雜芳基，其係選自吡啶基、嘧啶基、吡哄基、嗒哄基及三哄基中，

$R^{11.1}$ 表示$-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$-烷基)、$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基、N-嗎福啉基、-OH、$-O-C_{1-8}$-烷基或$-O-C_{3-7}$-環烷基，

$R^{11.2}$ 表示$-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$-烷基)、$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基或N-嗎福啉基，且

X 互相獨立表示C-**R^6**或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之進一步具體實施例係包括上文通式**II**化合物，其中

n 表示數目0, 1或2之一，

R^2 表示H或CH_3，

R^5 表示H或CH_3，

R^6 表示H、F、Cl或甲基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^8 表示H，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、$-O-C_{1-4}$-烷基、$-S-C_{1-4}$-烷基，

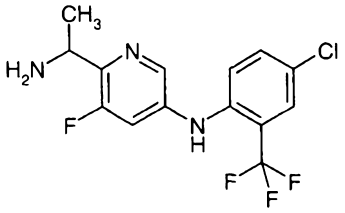
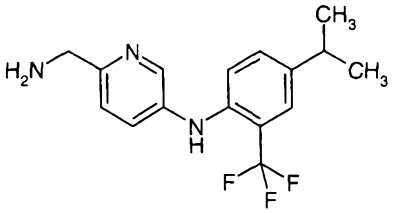
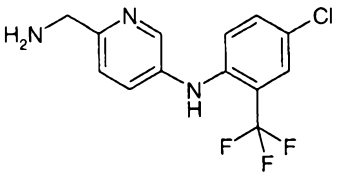
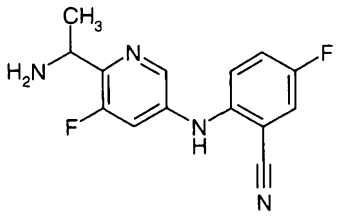
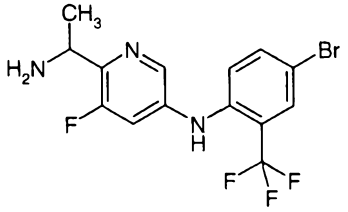
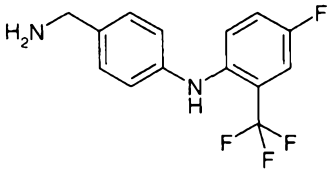
R^{10} 表示H，

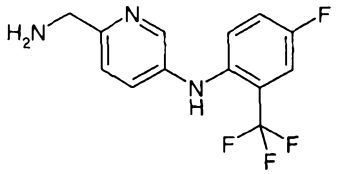
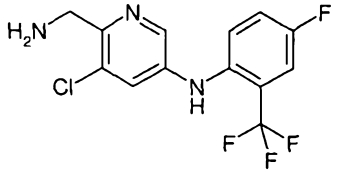
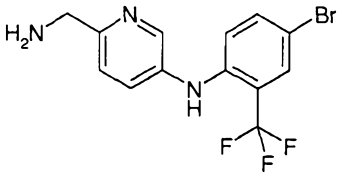
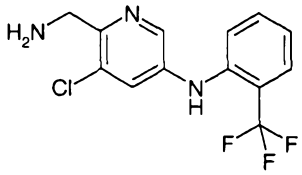
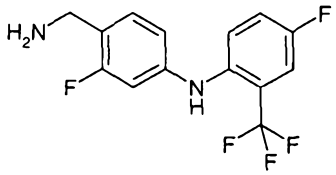
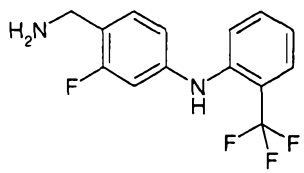
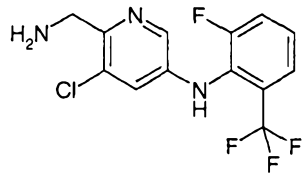
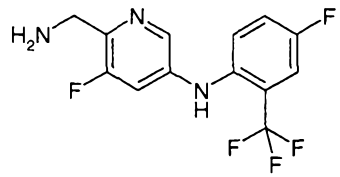
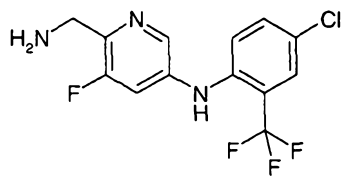
R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

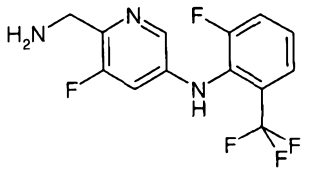
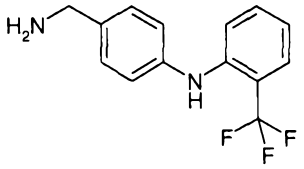
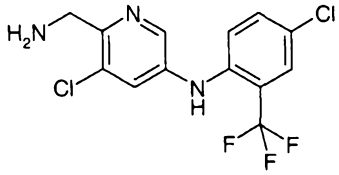
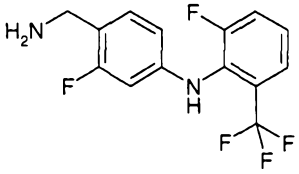
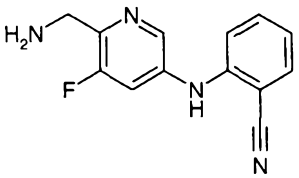
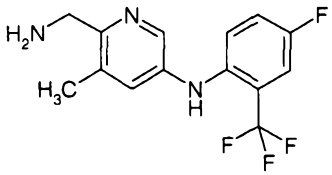
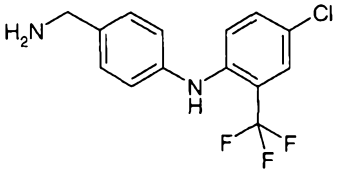
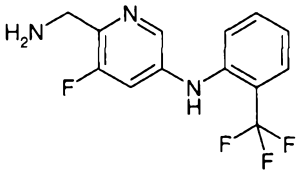
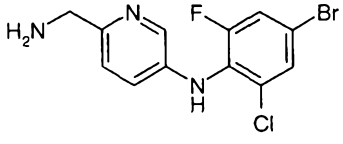
X 互相獨立表示C-R^6或N，

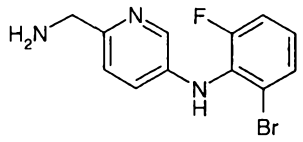
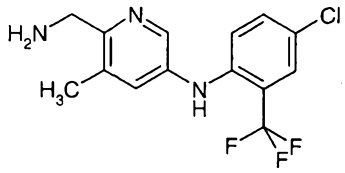
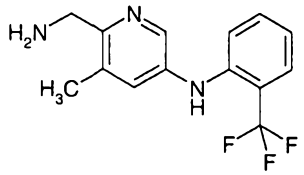
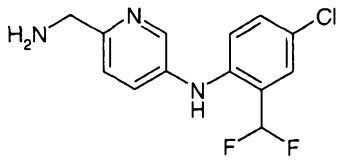
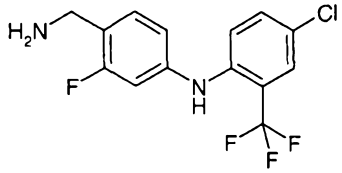
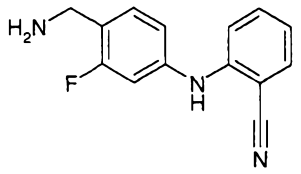
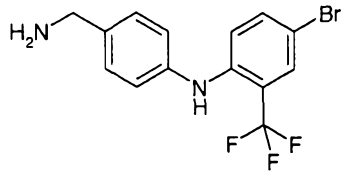
其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

下列化合物係被指出作為上文通式II之特佳化合物之實例：

編號	結構
(1.1)	
(1.2)	
(1.3)	
(1.4)	
(1.5)	
(1.6)	

編號	結構
(1.7)	
(1.8)	
(1.9)	
(1.10)	
(1.11)	
(1.12)	
(1.13)	
(1.14)	
(1.15)	

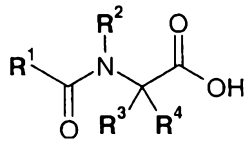
編號	結構
(1.16)	
(1.17)	
(1.18)	
(1.19)	
(1.20)	
(1.21	
(1.22)	
(1.23)	
(1.24)	

編號	結構
(1.25)	
(1.26)	
(1.27)	
(1.28)	
(1.29)	
(1.30)	
(1.31)	

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本申請案之進一步具體實施例係關於通式**II**化合物，其中R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}及R^{11}均如前文定義，其非對映異構物、對掌異構物及鹽，特別是其與無機或有機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽，於製備具有B1-拮抗性質之通式**I**化合物上之用途。

本發明之進一步具體實施例係包括通式III化合物



其中

R1 表示

(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團**R1.1**取代，

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(c) C_{3-6}-環烷基，視情況被基團**R1.2**取代，其中$-CH_2-$單位可被-C(O)-基團置換，

(d) 芳基-C_{0-2}-伸烷基，視情況被1, 2或3個基團**R1.3**取代，

(e) 五員雜芳基-C_{0-2}-伸烷基，視情況被1, 2或3個基團**R1.4**取代，其含有至少一個N、O或S原子，且其視情況另外含有一、二或三個其他N-原子，及其可另外經苯并-縮合，

(f) 六員雜芳基-C_{0-2}-伸烷基，視情況被1或2個基團**R1.4**取代，其含有一、二或三個N-原子，且其可另外經苯并-縮合，

(g) 九或十-員雜芳基，視情況被1或2個基團**R1.4**取代，其含有一、二或三個N-原子，

(h) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團**R1.4**取代，其中$-CH_2-$單位可被-C(O)-基團置換，

(i) -O-**R1.1.1**，

(j) $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$，或

(k) $-C(=NR^{1.5})-CN$，

$R^{1.1}$ 表示鹵素、$-NO_2$、-CN、C_{3-6}-環烷基、$-OR^{1.1.1}$、$-SR^{1.1.1}$、$-C(O)R^{1.1.1}$、$-S(O)_2-R^{1.1.2}$、$-O-S(O)_2-R^{1.1.1}$、$-CO_2R^{1.1.1}$、$-O-C(O)-R^{1.1.1}$、$-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$、$-NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}$、$-NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}$、$-NR^{1.1.3}-CO_2-R^{1.1.1}$或$-C(O)-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$，

$R^{1.1.1}$ 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(d) 苯基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.1.1.1}$取代，

(e) C_{3-6}-環烷基，或

(f) 吡啶基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.1.1.2}$取代，

$R^{1.1.1.1}$ 互相獨立表示

(a) 鹵素、$-NO_2$、-CN、-OH、$-O-C_{1-4}$-烷基、C_{3-6}-環烷基、C_{1-4}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

$R^{1.1.1.2}$ 互相獨立表示鹵素或C_{1-4}-烷基，

$R^{1.1.2}$ 表示

(a) C_{1-4}-烷基，

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子

取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(c) -O-C_{1-4}-烷基，或

(d) 苯基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.1.1.1}$取代，

$R^{1.1.3}$，

$R^{1.1.4}$ 互相獨立表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.1.4.1}$取代，

(c) 苯基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.1.1.1}$取代，

(d) C_{3-6}-環烷基，或

$R^{1.1.3}$與$R^{1.1.4}$和彼等所連接之N原子一起形成5-或6-員雜環，其可另外含有另一個選自N、O及S之雜原子，或

$R^{1.1.3}$與$R^{1.1.4}$和彼等所連接之N原子一起形成環狀醯亞胺，

$R^{1.1.4.1}$ 互相獨立表示鹵素、-NH_2、-NH(C_{1-4}-烷基)、-N(C_{1-4}-烷基)$_2$或-SO_2-$R^{1.1.2}$，

$R^{1.2}$ 表示鹵素、-NO_2、-CN、OH、-O-CH_3或苯基，

$R^{1.3}$ 表示

(a) 鹵素、-NO_2、-CN、-O$R^{1.1.1}$、-S$R^{1.1.1}$、-$CO_2R^{1.1.1}$、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) 鹵素、-NO_2、-CN、-O$R^{1.1.1}$、-S$R^{1.1.1}$、-S(O)-$R^{1.1.2}$、-S(O)$_2$-$R^{1.1.2}$、-N$R^{1.1.3}R^{1.1.4}$、-N($R^{1.4.1}$)-

C(O)-C_{1-4}-烷基、C_{1-6}-烷基，

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，或

(c) 酮基，

$R^{1.4.1}$ 表示H或C_{1-4}-烷基，

$R^{1.5}$ 表示-OH或-O-C_{1-3}-烷基，

R^2 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-4}-烷基-C(O)-，

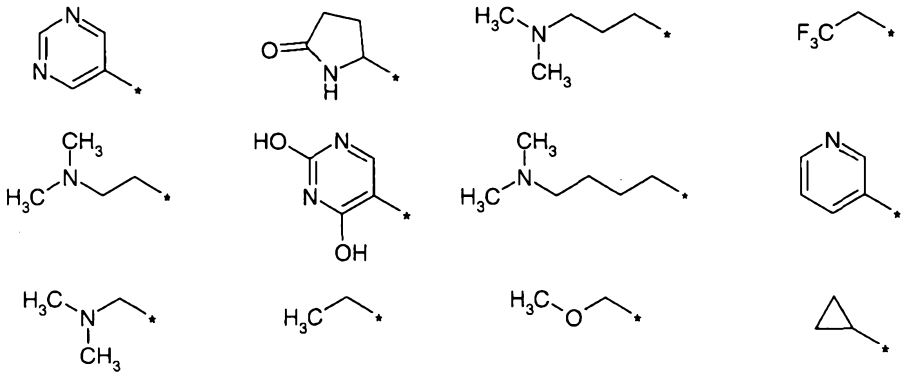
R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，視情況被基團$R^{3.1}$取代，其中-CH_2-單位可被雜原子O、N、S或被基團CO、SO或SO_2置換，且

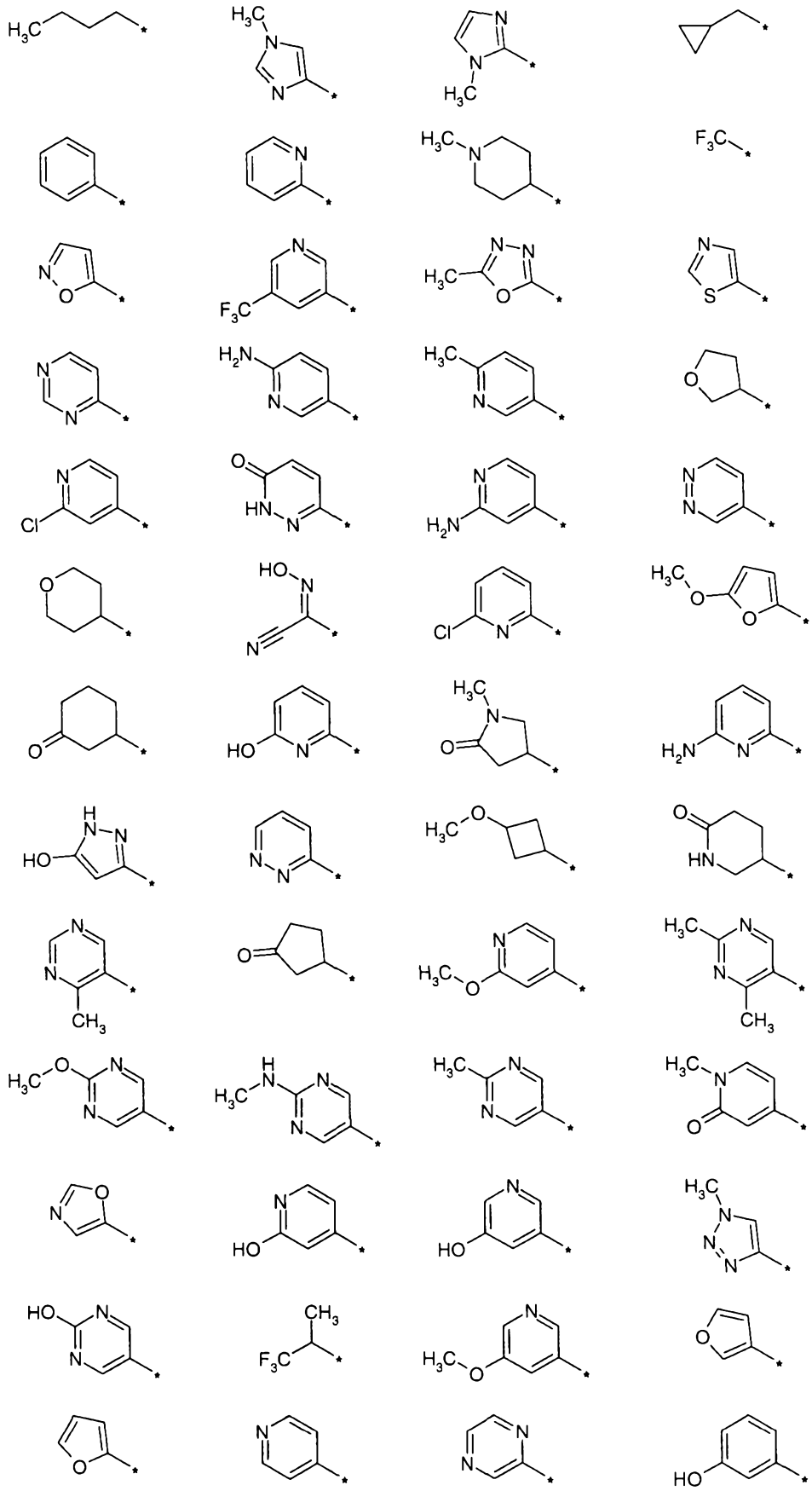
$R^{3.1}$ 表示H、-OH，

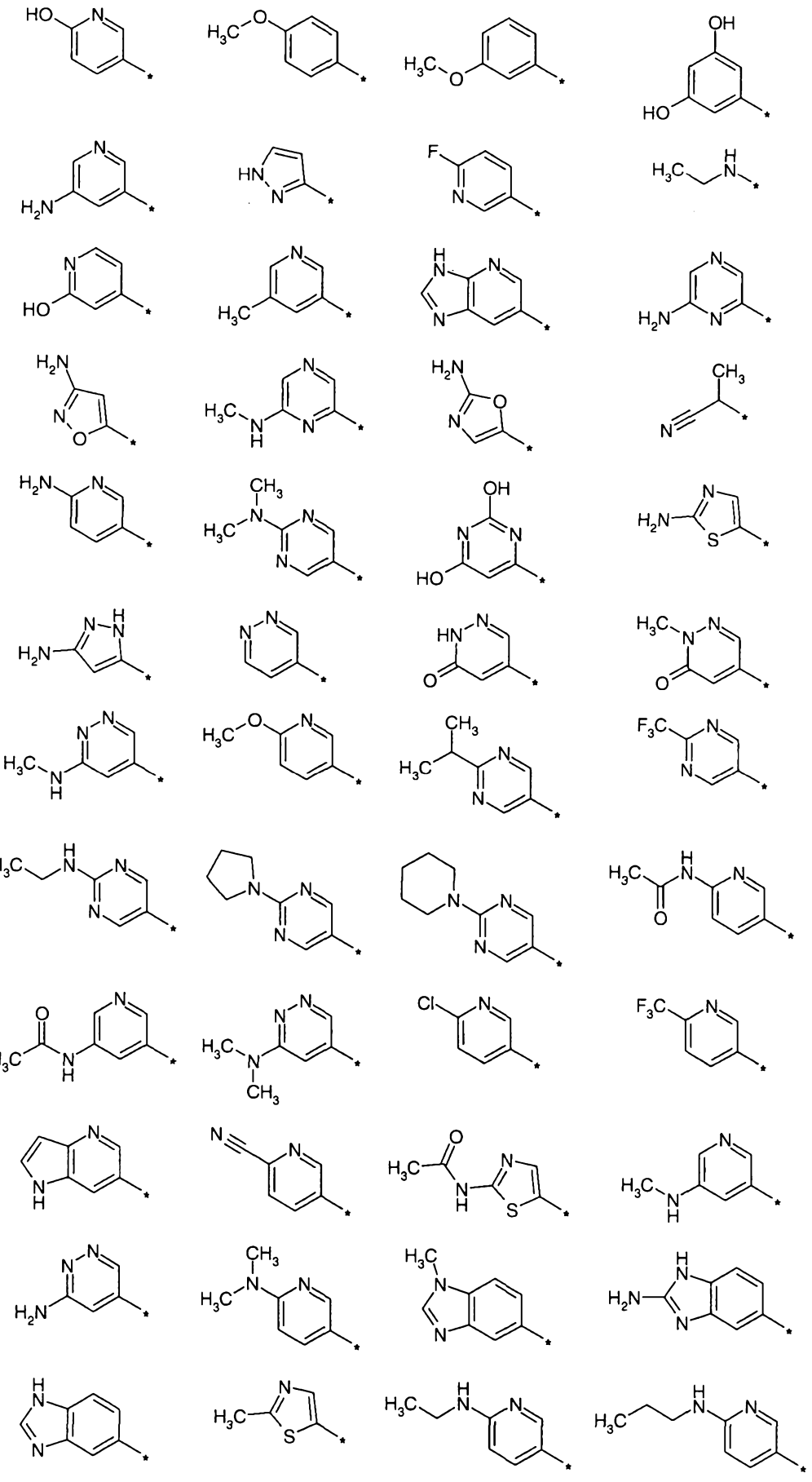
其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

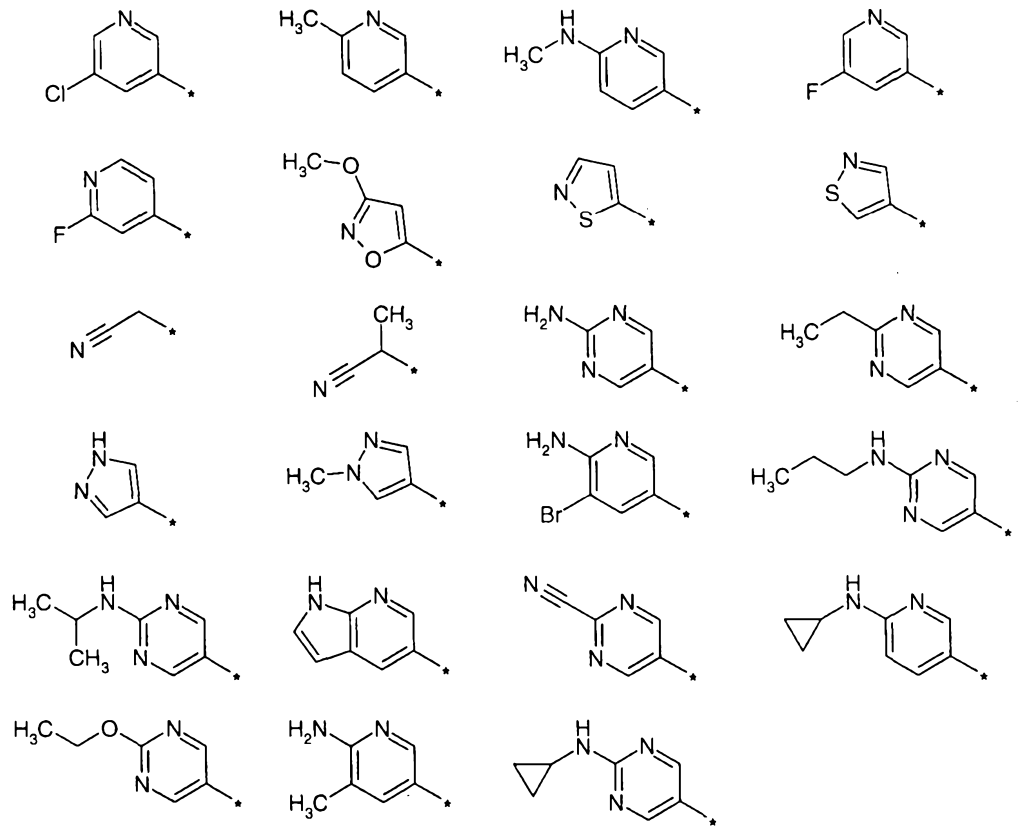
本發明之進一步具體實施例係包括上文通式III化合物，其中

R^1 係選自以下之中









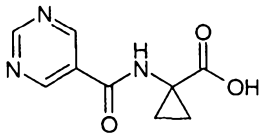
R^2 表示H或CH_3，

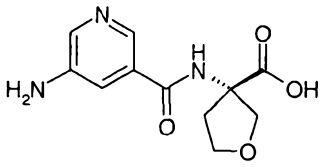
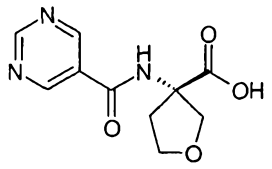
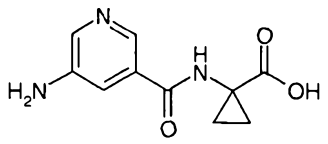
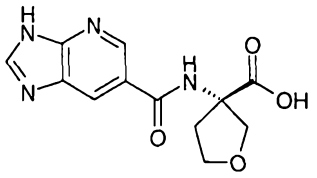
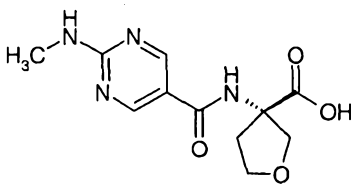
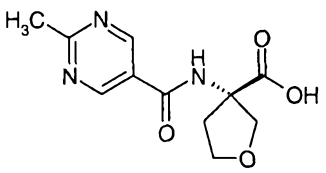
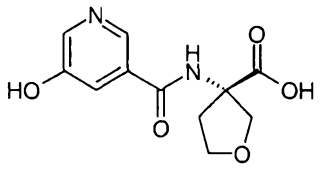
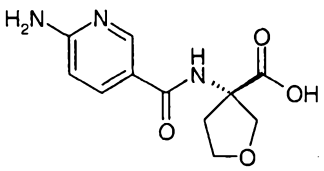
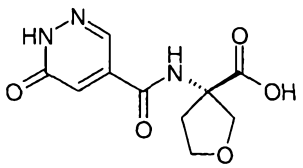
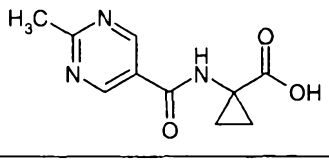
R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，視情況被基團$R^{3.1}$取代，其中$-CH_2-$單位可被雜原子O、N、S或被基團CO、SO或SO_2置換，且

$R^{3.1}$ 表示H、-OH，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

下列化合物係被指出作為上文通式III之最特佳化合物之實例：

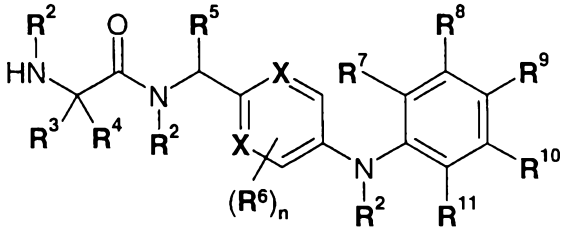
編號	結構
(2.1)	

編號	結構
(2.2)	
(2.3)	
(2.4)	
(2.5)	
(2.6)	
(2.7)	
(2.8)	
(2.9)	
(2.10)	
(2.11)	

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本申請案之進一步具體實施例係關於通式**III**化合物，其中R^2, R^3及R^4均如前文定義，其非對映異構物、對掌異構物及鹽，特別是其與無機或有機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽，於製備具有B1-拮抗性質之通式**I**化合物上之用途。

本發明之進一步具體實施例係包括通式**IV**化合物



, (**IV**)

其中

n 表示數目0, 1或2之一，

R^2 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-4}-烷基-C(O)-，

R^3與R^4和彼等所連接之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，視情況被基團$R^{3.1}$取代，其中-CH_2-單位可被雜原子O、N、S或被基團CO、SO或SO_2置換，

$R^{3.1}$ 表示H、-OH，

R^5 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^6 互相獨立表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-O-CF_3、-O-C_{3-6}-環烷基、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C(O)-NH_2、-(SO_2)NH_2、-SO_2-C_{1-3}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^7 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) -O-C_{1-6}-烷基，

(f) -O-C_{3-7}-環烷基，

(g) -NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(h) -C(O)-$R^{7\cdot1}$，

(i) -S-C_{1-4}-烷基、-SO_2-$R^{7\cdot2}$，

(j) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之五員雜芳基，其係選自吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、

咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基中，或

(k) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之六員雜芳基，其係選自吡啶基、嘧啶基、吡哄基、嗒哄基及三哄基中，

$R^{7.1}$ 表示$-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$-烷基)、$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基、N-嗎福啉基、-OH、-O-C_{1-8}-烷基或-O-C_{3-7}-環烷基，

$R^{7.2}$ 表示$-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$-烷基)、$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基或N-嗎福啉基，且

R^8 表示H、鹵素、C_{1-4}-烷基，

R^9 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1, 2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) C_{2-4}-炔基，

(f) -O-C_{1-6}-烷基，

(g) -O-C_{3-7}-環烷基，

(h) $-NH_2$、$-NH(C_{1-3}$-烷基)、$-N(C_{1-3}$-烷基$)_2$，

(i) -C(O)-$R^{9.1}$，

(j) -S-C_{1-4}-烷基、-SO-C_{1-4}-烷基、$-SO_2$-C_{1-4}-烷基，

$R^{9.1}$ 表示 $-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$-烷基)、$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基、N-嗎福啉基、-OH、$-O-C_{1-8}$-烷基或$-O-C_{3-7}$-環烷基，

R^{10} 表示H、鹵素、C_{1-4}-烷基，

R^{11} 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或$-O-C_{1-3}$-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1, 2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) $-O-C_{1-6}$-烷基，

(f) $-O-C_{3-7}$-環烷基，

(g) $-NH_2$、$-NH(C_{1-3}$-烷基)、$-N(C_{1-3}$-烷基$)_2$，

(h) $-C(O)-R^{11.1}$，

(i) $-S-C_{1-3}$-烷基、$-SO_2-R^{11.2}$，

(j) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之五員雜芳基，其係選自吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基中，或

(k) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之六員雜芳基，其係選自吡啶基、嘧啶基、吡哄基、嗒哄基及三哄基中，

$R^{11.1}$ 表示 $-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$-烷基)、$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、N-醋

酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基、N-嗎福啉基、-OH、-O-C_{1-8}-烷基或-O-C_{3-7}-環烷基，

$R^{11.2}$ $-NH_2$、-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基或N-嗎福啉基，且

X 互相獨立表示C-**R^6**或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本發明之進一步具體實施例係包括上文通式**IV**化合物，其中

n 表示數目0, 1或2之一，

R^2 表示H或CH_3，

R^3與**R^4**和彼等所連接之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，視情況被基團**$R^{3.1}$**取代，其中-CH_2單位可被雜原子O、N、S或被基團CO、SO或SO_2置換，

$R^{3.1}$ 表示H、-OH，

R^5 表示H或CH_3，

R^6 表示H、F、Cl或甲基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^8 表示H，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

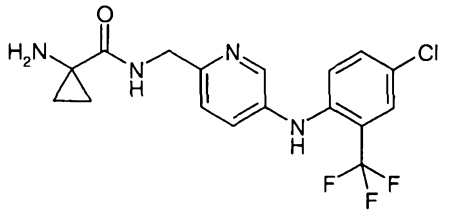
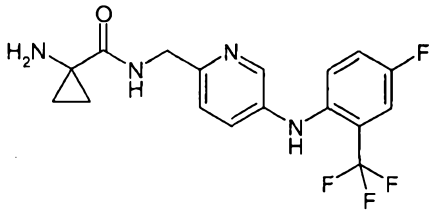
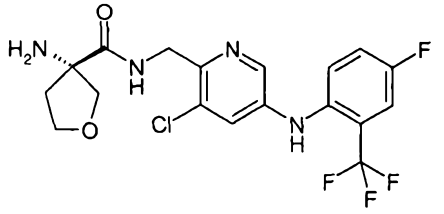
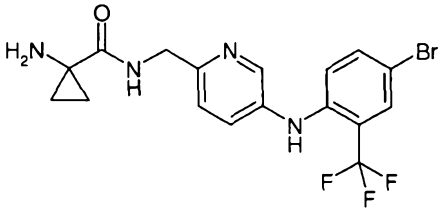
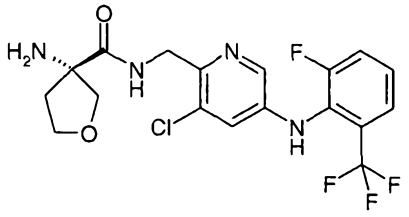
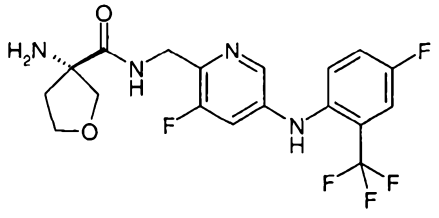
R^{10} 表示H，

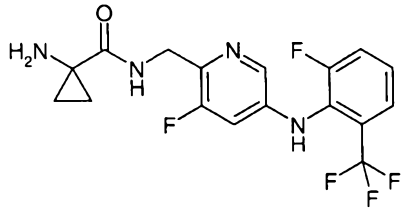
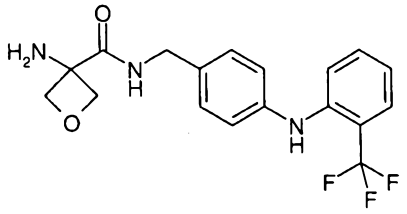
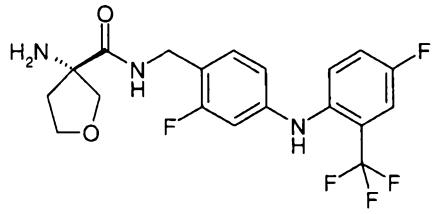
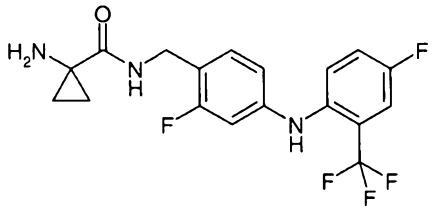
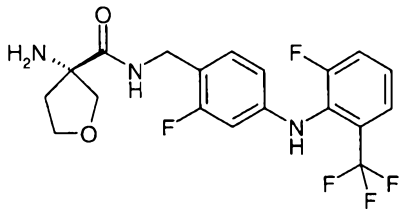
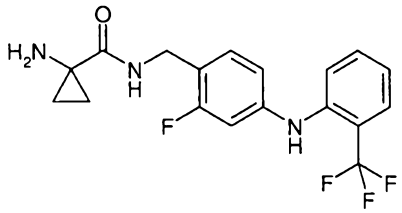
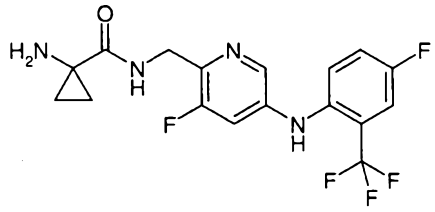
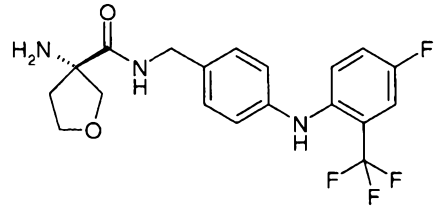
R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

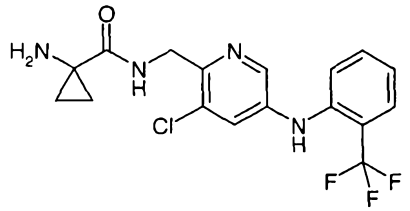
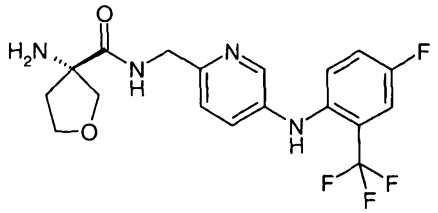
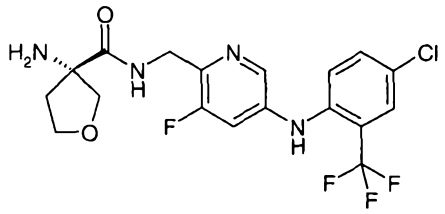
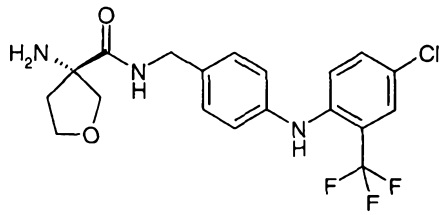
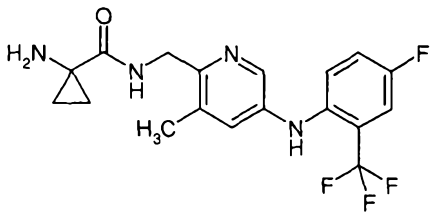
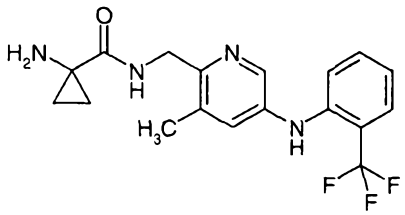
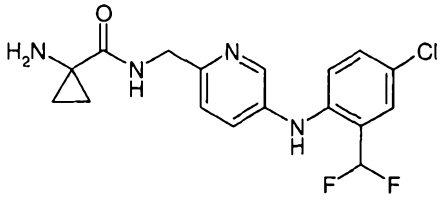
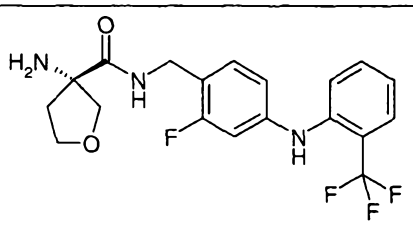
X　　互相獨立表示C-R^6或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

下列化合物係被指出作為上文通式IV之最特佳化合物之實例：

編號	結構
(3.1)	
(3.2)	
(3.3)	
(3.4)	
(3.5)	
(3.6)	

編號	結構
(3.7)	
(3.8)	
(3.9)	
(3.10)	
(3.11)	
(3.12)	
(3.13)	
(3.14)	

編號	結構
(3.15)	
(3.16)	
(3.17)	
(3.18)	
(3.19)	
(3.20)	
(3.21	
(3.22)	

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

本申請案之進一步具體實施例係關於通式IV化合物，其中R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}及R^{11}均如前文定義，其非對映異構物、對掌異構物及鹽，特別是其與無機或有機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽，於製備具有B1-拮抗性質之通式I化合物上之用途。

所使用之術語與定義

除非另有述及，否則所有取代基係互相獨立。若例如有多個C_{1-6}-烷基在一個基團中作為取代基，則在三個C_{1-6}-烷基取代基之情況中，一個可表示甲基，一個為正-丙基，及一個為第三-丁基。

於本申請案之範圍內，在可能取代基之定義中，此等亦可被表示在一種結構式之形式中。若存在，則應明瞭取代基結構式中之星號(*)係為對分子其餘部份之連結點。

亦被包含在本發明之主題事項之中者，係為根據本發明之化合物，包括其鹽，其中一或多個氫原子，例如一、二、三、四或五個氫原子係被氘置換。

所謂"C_{1-3}-烷基"(包括作為其他基團之一部份者)一詞，係意謂具有1至3個碳原子之烷基，所謂"C_{1-4}-烷基"一詞，係意謂具有1至4個碳原子之分枝狀與未分枝烷基，所謂"C_{1-6}-烷基"一詞，係意謂具有1至6個碳原子之分枝狀與未分枝烷基，及所謂"C_{1-8}-烷基"一詞，係意謂具有1至8個碳原子之分枝狀與未分枝烷基。實例包括：甲基、乙基、

正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、正-戊基、新戊基、正-己基、正-庚基及正-辛基。縮寫Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu等，亦可視情況用於上文所提及之基團。除非另有述及，否則定義丙基與丁基係包括討論中基團之所有可能異構形式。因此，例如丙基係包括正-丙基與異丙基，丁基係包括異丁基、第二-丁基及第三-丁基。

再者，前文所提及之定義亦包括其中各亞甲基可被至高兩個取代，且各甲基可被至高三個氟原子取代之基團。

所謂"C_{0-2}-伸烷基"一詞，係意謂具有0至2個碳原子之分枝狀與未分枝伸烷基，而C_0-伸烷基表示鍵結。實例包括：亞甲基、伸乙基及乙烷-1,1-二基。再者，前文所提及之定義亦包括其中各亞甲基可被至高兩個氟原子取代之基團。

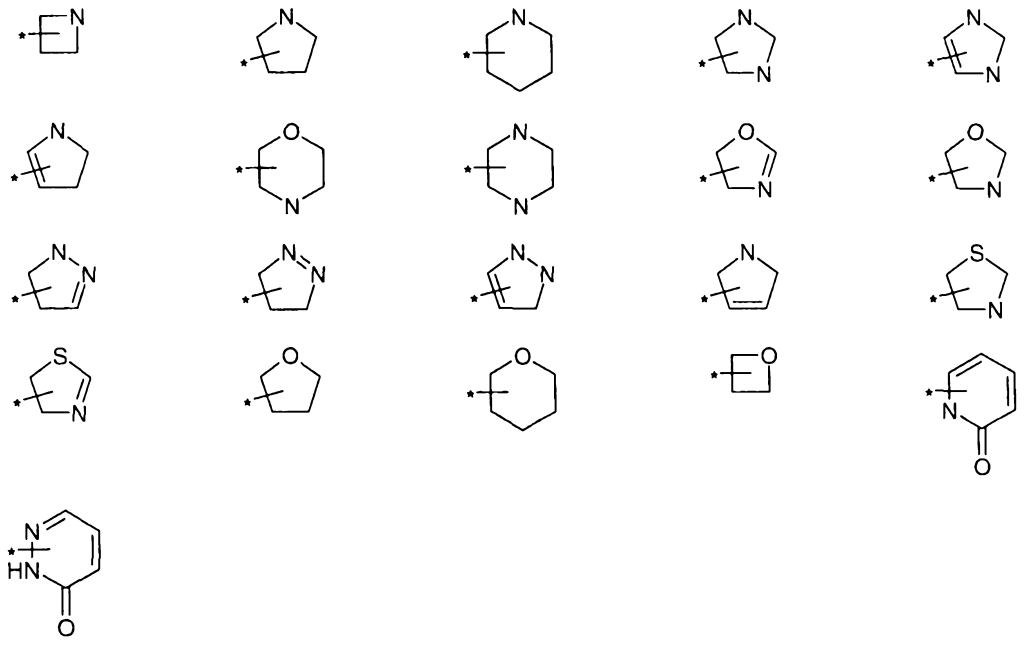
所謂"C_{3-7}-環烷基"(包括作為其他基團之一部份者)一詞，係意謂具有3至7個碳原子之環烷基，且所謂"C_{3-6}-環烷基"一詞，係意謂具有3至6個碳原子之環烷基。實例包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。除非另有述及，否則環烷基可被一或多個選自甲基、乙基、異丙基、第三-丁基、羥基、氟、氯、溴及碘中之基團取代。

所謂"C_{3-6}-伸環烷基"(包括作為其他基團之一部份者)一詞，係意謂具有3至6個碳原子之環狀伸烷基。實例包括：伸環丙基、伸環丁基、伸環戊基或伸環己基。除非另有述及，否則環狀伸烷基可被一或多個選自甲基、乙基、異丙基、第三-丁基、羥基、氟、氯、溴及碘中之基團取代。

所謂"C_{2-4}-炔基"(包括作為其他基團之一部份者)一詞，係意謂具有2至4個碳原子之分枝狀與未分枝炔基，其條件是，其具有至少一個參鍵。實例包括：乙炔基、丙炔基或丁炔基。除非另有述及，否則定義丙炔基與丁炔基，係包括討論中基團之所有可能異構形式。因此，例如丙炔基係包括1-丙炔基與2-丙炔基，丁炔基係包括1-丁炔基、2-丁炔基及3-丁炔基等。

"鹵素"在本發明範圍內係表示氟、氯、溴或碘。除非有相反敘述，否則氟、氯及溴係被認為是較佳鹵素。

所謂"雜環狀環"或"雜環族基團"術語，係意謂安定5-或6-員單環狀環系統，其可為飽和與單-或二-不飽和兩者，且除了碳原子之外，可帶有一或兩個雜原子，其係選自氮、氧及硫之中。氮與硫雜原子兩者可視情況被氧化。先前所提及之雜環可經由碳原子或氮原子被連接至分子之其餘部份。下列化合物係被指出作為實例：

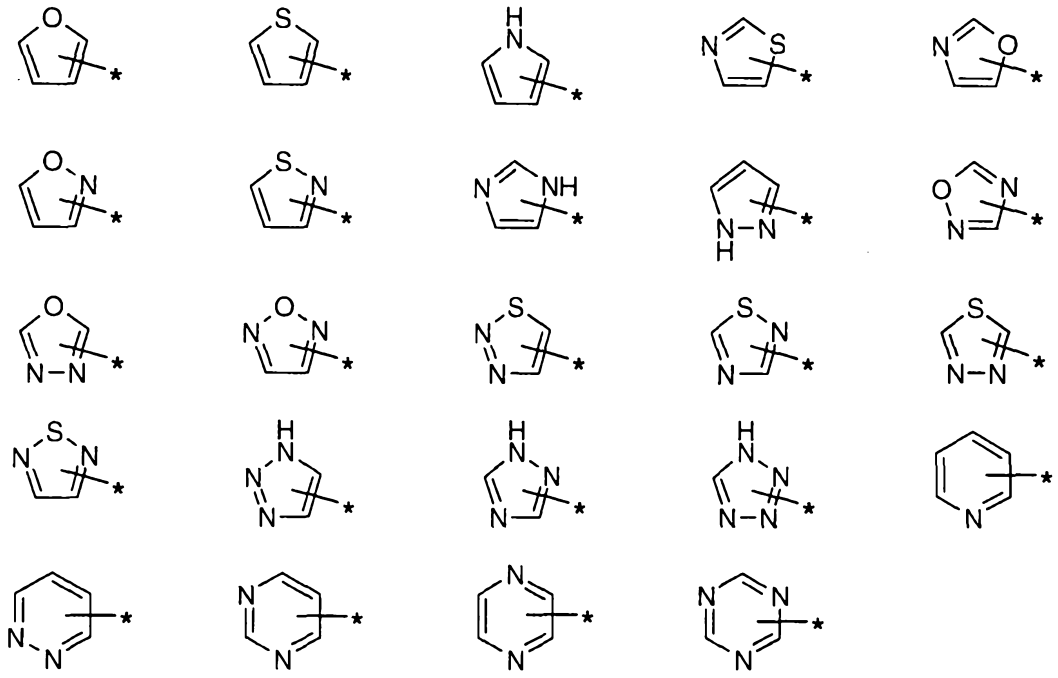


"環狀醯亞胺類"包括例如琥珀醯亞胺、順丁烯二醯亞胺及鄰苯二甲醯亞胺。

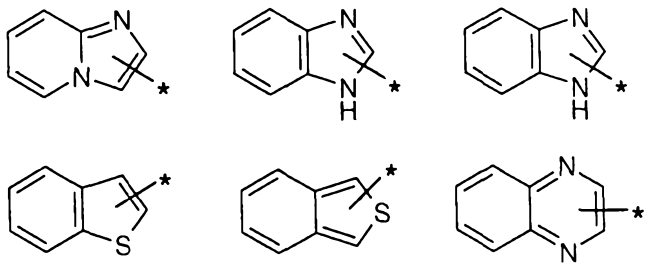
所謂"芳基"(包括作為其他基團之一部份者)一詞，係意謂具有6或10個碳原子之芳族環系統。其實例為苯基、1-萘基或2-萘基；較佳芳基為苯基。除非另有述及，否則芳族基團可被一或多個選自甲基、乙基、正-丙基、異丙基、第三-丁基、羥基、甲氧基、三氟甲氧基、氟、氯、溴及碘中之基團取代，然而此等基團可為相同或不同。

所謂"雜芳基"一詞，係意謂五-或六-員雜環芳族基團，其可含有一、二、三或四個雜原子，選自氧、硫及氮之中，且另外含有如此多之共軛雙鍵，以致形成芳族系統。此等雜芳基可另外與苯環經苯并-縮合，以致形成九-或十-員雙環狀雜芳基。

下列為五-或六-員雜芳族基團之實例：



下列為九-或十-員雜芳族基團之實例：



除非另有述及，否則前文所提及之雜芳基可被一或多個選自甲基、乙基、正-丙基、異丙基、第三-丁基、羥基、甲氧基、三氟甲氧基、氟、氯、溴及碘中之基團取代，然而此等基團可為相同或不同。

此外，存在於雜芳基中之任何氮原子可被氧化，於是形成N-氧化物。

所謂"酮基"一詞，係意謂在碳原子上之氧取代基，其會導致羰基-C(O)-之形成。在非芳族碳原子上引進酮基作為取代基會導致-CH_2基團之轉化成-C(O)-基團。在芳族碳原子上引進酮基會導致-CH-基團之轉化成-C(O)-基團，且可造成失去芳香性。

若通式I化合物含有適當鹼性官能基，例如胺基，則其可被轉化，特別是關於醫藥用途，成為其與無機或有機酸類之生理學上可接受鹽。供此項目的用之無機酸類之實例包括氫溴酸、磷酸、硝酸、鹽酸、硫酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸或對-甲苯磺酸，而可使用之有機酸類包括蘋果酸、琥珀酸、醋酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、苯乙醇酸、乳酸、酒石酸或檸檬酸。

此外，通式I化合物，若其含有適當羧酸官能基，則可被轉化成其與無機或有機鹼類之生理學上可接受鹽，特別是

關於醫藥應用。無機鹼類之實例包括鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉或氫氧化鉀，或碳酸鹽類，氨，鋅或銨氫氧化物；有機胺類之實例包括二乙胺、三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己胺或二環己胺。

根據本發明之化合物可以外消旋物存在，條件是其僅具有一個對掌性構件，但亦可以純對掌異構物獲得，意即呈(*R*)或(*S*)形式。

但是，本申請案亦包括對映體之個別非對映異構對或其混合物，其係在若有超過一個對掌性構件於通式I化合物中時獲得，以及其中構成上文所提及外消旋物之個別光學活性對掌異構物。

具有碳雙鍵之化合物可以E與Z兩種形式存在。

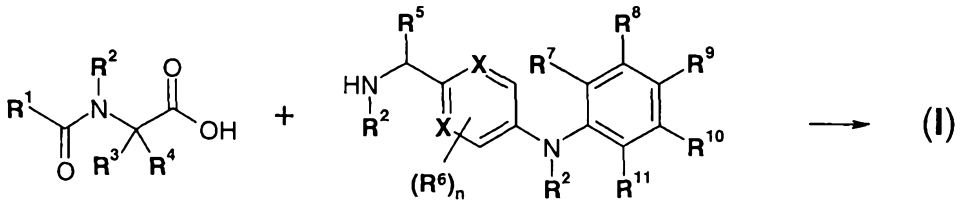
若化合物係以不同互變異構形式存在，則所製成之化合物並不限於一種互變異構形式，但包括所有互變異構形式。這亦特別適用於含氮雜芳基：



製備方法

根據本發明，通式I化合物係藉本質上已知之方法，例如藉下述方法獲得：

(A) 醯胺偶合：



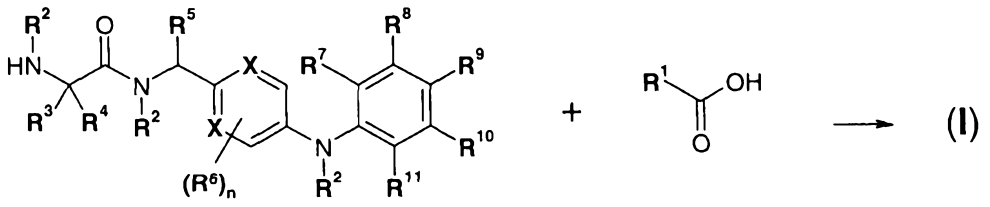
(II) (III)

如所示之通式II羧酸類，其中所有基團均如前文定義，與通式III胺類之連結，其中所有基團均如前文定義，以形成通式I羧酸醯胺類，其中所有基團均如前文定義，可藉醯胺形成之習用方法進行。

該偶合較佳係使用得知自肽化學之方法(參閱例如Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 第15/2卷)，例如使用碳化二亞胺，譬如二環己基碳化二亞胺(DCC)、二異丙基碳化二亞胺(DIC)或乙基-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺，O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N-N',N'-四甲基鎓六氟磷酸鹽(HBTU)或四氟硼酸鹽(TBTU)或六氟磷酸1H-苯并三唑-1-基-氧基-參-(二甲胺基)-鏻(BOP)進行。

藉由添加1-羥基苯并三唑(HOBt)或3-羥基-4-酮基-3,4-二氫-1,2,3-苯并三吩(HOObt)，可增加反應速度。該偶合通常係以等莫耳量之偶合成份以及偶合試劑，在溶劑中進行，該溶劑譬如二氯甲烷、四氫呋喃(THF)、乙腈、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMA)、N-甲基四氫吡咯酮(NMP)或混合物。若必要，則另外使用輔助鹼，譬如二異丙基乙胺(DIPEA、Hünig氏鹼)。

B) 醯胺偶合：



(IV) (V)

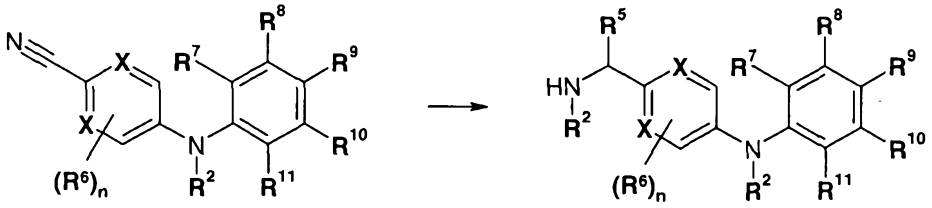
製備通式I化合物之替代方法係包含將通式V羧酸類，其

中所有基團均如前文定義，與通式IV胺類連結，其中所有基團均如前文定義。

通式V化合物係可市購獲得，或可藉文獻上已知之方法製備。

亦可將通式V羧酸類轉化成羧酸氯化物，然後使此等與通式IV胺類反應。羧酸氯化物係藉文獻上已知之方法(參閱例如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 第 E5/1 卷)合成。

(C) 腈基之還原作用：



(VI) (III)

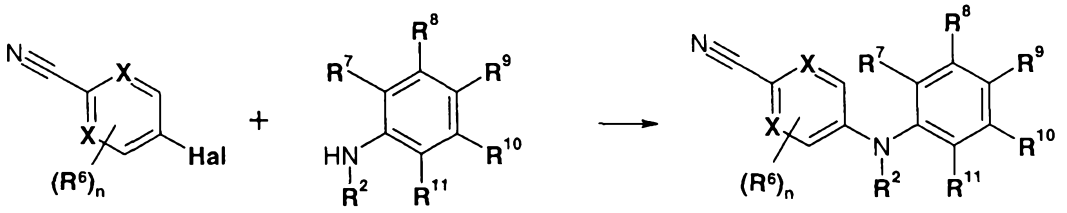
通式VI腈之還原成通式III胺，其中在胺氮上之基團R^2表示氫，且所有其他基團均如前文定義，可在催化氫解作用之標準條件下進行，使用觸媒，譬如阮尼鎳，例如在溶劑中，譬如含氨甲醇或乙醇，或使用還原劑，譬如氫化鋰鋁或硼氫化鈉，在溶劑中，譬如四氫呋喃，視情況於路易士酸存在下，譬如氯化鋁。

通式III化合物，其中在胺氮上之基團R^2不表示氫，而是烷基，例如亦可製自通式VI化合物。因此，例如，通式VI腈與烷基Grignard試劑之反應，係產生酮類，其可藉由還原胺化作用被轉化成通式III化合物。還原胺化作用係使用已知方法進行，例如以還原劑，譬如三乙醯氧基硼氫化鈉、

硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉，可合宜地在溶劑中，譬如四氫呋喃或二氯甲烷，視情況藉由添加醋酸而被取代。

或者，所獲得之酮類亦可被轉化成肟類。肟類之後續還原作用係接著產生通式**III**化合物。

(D) 親核性芳香族取代或過渡金屬催化之偶合：



(VII) (VIII) (VI)

通式**VIII**苯胺，其中所有基團均如前文定義，與通式**VII**腈之反應，其中**X, R_6**及**n**均如前文定義，且**Hal**表示氟、氯或溴原子，係使用已知方法進行，例如在溶劑中，譬如四氫呋喃、二甲基甲醯胺或二甲亞碸，且可合宜地於鹼存在下，譬如三乙胺、氫氧化鈉溶液或碳酸鉀，在20℃至160℃之溫度下。若通式**VIII**苯胺為液體，則反應亦可未使用溶劑及其他鹼進行。

製備通式**VI**化合物之替代方法係為通式**VII**腈，其中**Hal**表示溴或氯，與通式**VIII**苯胺之經鈀催化反應。關於此反應，其亦被稱為Buchwald-Hartwig反應，其反應條件係為文獻上已知。

結合獼猴屬BK1-受體之方法之說明

將表現獼猴屬BK1-受體之CHO細胞在"HAM'S F-12培養基"中培養。自匯合培養物移除培養基，將細胞以PBS緩衝劑洗滌，刮除，或使用乙二胺四醋酸分離，及藉離心單離。

然後，使細胞在懸浮液中均化，使勻漿離心及再懸浮。在已測定蛋白質含量後，將200微升勻漿(50至250微克蛋白質/檢測)於環境溫度下，與0.5至5.0 nM胰激肽(DesArg10, Leu9)、[3,4-脯胺醯基-3,43H(N)]及漸增濃度之待測物質，在總體積為250微升中一起培養60-180分鐘。藉由快速過濾經過已使用聚乙烯亞胺(0.3%)預處理之GF/B玻璃纖維濾器，使培養停止。結合至蛋白質之放射活性係以TopCount NXT度量。於1.0 μM胰激肽(DesArg10)存在下所結合之放射活性係被定義為非專一性結合。濃度結合曲線可使用電腦輔助之非線性曲線吻合進行分析，以測定關於待測物質之相應K_i值。

獼猴屬BK1-受體結合檢測之試驗結果：

實例編號	在10微莫耳/升下之%抑制	K_i [nM]
(1)	54	
(2)	100	25
(3)	65	
(4)	109	
(5)	88	
(6)	59	
(7)	100	
(8)	75	
(9)	78	
(10)	58	
(11)	99	
(12)	78	
(13)	101	
(14)	84	
(15)	99	

實例編號	在10微莫耳/升下之%抑制	K_i [nM]
(16)	91	
(17)	75	
(18)	67	
(19)	96	
(20)	81	
(21)	68	
(22)	60	
(23)	110	
(24)	107	
(25)	86	
(26)	109	
(27)	104	
(28)	101	0.6
(29)	113	6.2
(30)	111	13
(31)	112	13
(32)	93	200
(33)	110	1.9
(34)	94	>500
(35)	111	70
(36)	113	21
(37)	77	>500
(38)		
(39)	110	5.5
(40)	110	2.9
(41)	108	2.6
(42)	89	
(43)	94	36
(44)	109	7.0

實例編號	在10微莫耳/升下之%抑制	K_i [nM]
(45)	104	2
(46)	88	290
(47)	94	39
(48)	71	
(49)	103	365
(50)	115	0.7
(51)	112	38
(52)	63	312
(53)	101	197
(54)	112	3.8
(55)	108	3.3
(56)	99	
(57)	111	77
(58)	109	
(59)	22	
(60)	84	
(61)	97	>500
(62)	60	
(63)	108	118
(64)	109	98
(65)	76	
(66)	81	
(67)	63	
(68)	78	
(69)	42	
(70)	107	
(71)	80	
(72)	89	416
(74)	56	

實例編號	在10微莫耳/升下之%抑制	K_i [nM]
(75)	71	
(76)	80	
(77)	96	
(78)	73	
(79)	104	292
(80)	88	
(81)	113	
(82)	107	
(83)	113	9
(84)	104	90
(85)	93	
(86)	108	100
(87)	112	
(88)	80	
(89)	96	
(90)	109	135
(91)	100	
(92)	110	62
(93)	84	
(94)	57	
(95)	86	
(96)	78	
(97)		132
(98)	103	417
(99)	96	
(100)	103	
(102)	105	87
(103)	87	
(104)	54	

實例編號	在10微莫耳/升下之%抑制	K_i [nM]
(105)	113	20
(106)	69	
(107)	95	
(108)	101	135
(109)	27	
(110)	33	
(111)	20	
(112)	45	
(113)	7	
(114)	77	>500
(115)	99	>500
(116)	83	>500
(117)	111	2.8
(118)	109	64
(119)	82	375
(120)	113	2.4
(121)	113	2
(122)	113	6.3
(123)	110	8.3
(124)	112	33
(125)	108	12
(126)	103	46
(127)	108	17
(128)	103	84
(129)	107	11
(130)	101	101
(131)	105	33
(132)	98	180
(133)	101	

實例編號	在10微莫耳/升下之%抑制	K_i [nM]
(134)	101	4.7
(135)	106	15
(136)	104	42
(138)	107	6.7
(139)	107	2.8
(140)	106	14
(141)	100	7.6
(142)	106	12
(143)	106	12
(144)	97	126
(145)	99	2.8
(146)	107	7.6
(147)	107	4.4
(148)	96	
(149)	100	
(150)	105	37
(151)	107	1.8
(152)	105	3.2
(153)	106	9.7
(154)	101	89
(155)	101	143
(156)	107	8.5
(157)	96	56
(158)	101	115
(159)	91	97
(160)	106	17
(161)	69	>500
(162)	104	17
(163)	87	288

實例編號	在10微莫耳/升下之%抑制	K_i [nM]
(164)	106	3.4
(165)	101	
(166)	104	45
(167)	104	19
(168)	90	235
(169)	90	292
(170)	104	35
(171)	97	
(172)	100	9.8
(173)	105	2.7
(174)	99	
(175)	96	63
(176)	100	
(177)	99	
(178)	107	11
(179)	101	
(180)	106	1.6
(181)	99	19
(182)	99	20
(183)	100	21
(184)	99	
(185)	87	
(186)	82	
(187)	100	
(188)	92	43
(189)	96	>500
(190)	91	
(191)	56	
(192)	95	

實例編號	在10微莫耳/升下之%抑制	K_i [nM]
(193)	101	
(194)	95	
(195)	42	>500
(196)	82	>500
(197)	81	>500
(198)	64	>500
(200)	92	
(201)		
(202)		
(203)		1.9
(204)		402
(205)		17
(206)		5.1
(207)		84
(208)		6.8
(209)		73
(210)		187
(211)		25
(212)		8
(213)		1.9
(214)		13
(215)		3.5
(216)		7.8
(217)		12
(218)		3.7
(219)		8.9
(220)		15
(221)		13
(222)		68

實例編號	在10微莫耳/升下之%抑制	K_i [nM]
(223)		75
(224)		6.3
(225)		68
(226)		157
(227)		97
(228)		78
(229)		27
(230)		6.1
(231)		4.2
(232)		5.6
(233)		10
(234)		105
(235)		489
(236)		8.2
(237)		151
(238)		6.6
(239)		182
(240)		506
(241)		68
(242)		15
(243)		28
(244)		8.4
(245)		18
(246)		21
(247)		3.9
(248)		276
(249)		518
(250)		175
(251)		14

實例編號	在10微莫耳/升下之%抑制	K_i [nM]
(252)		120
(253)		49
(254)		257
(255)		15
(256)		72
(257)		17
(258)		37
(259)		394
(260)		43
(261)		456
(262)		37
(263)		485
(264)		60
(265)		75
(266)		78
(267)		5.5
(268)		281
(269)		47
(270)		51
(271)		17
(272)		35
(273)		141
(274)		4.0
(275)		405
(276)		17
(277)		10
(278)		16
(279)		5.5
(280)		25

實例編號	在10微莫耳/升下之%抑制	K_i [nM]
(281)		21
(282)		7.9
(283)		1.3
(284)		5.1
(285)		27
(286)		36
(287)		11
(288)		9.1
(289)		21
(290)		46
(291)		40
(292)		7.2
(293)		65
(294)		1.2
(295)		31
(296)		28
(297)		59
(298)		0.7
(299)		222
(300)		45
(301)		1.1
(302)		42
(303)		82
(304)		135
(305)		76
(306)		2.0
(307)		54
(308)		427
(309)		184

實例編號	在10微莫耳/升下之%抑制	K_i [nM]
(310)		39
(311)		349
(312)		57
(313)		95
(314)		15
(315)		40
(316)		57
(317)		30
(318)		316
(319)		58
(320)		19
(321)		57
(322)		12
(323)		69
(324)		22
(325)		374
(326)		504
(327)		89
(328)		33
(329)		24
(330)		35
(331)		66
(332)		41
(333)		89
(334)		20
(335)		28
(336)		567
(337)		312
(338)		27

實例編號	在10微莫耳/升下之%抑制	K_i [nM]
(339)		49
(340)		28
(341)		69
(342)		50
(343)		7.2
(344)		1.9
(345)		17
(346)		48
(347)		12
(348)		31
(349)		648
(350)		43
(351)		24
(352)		59
(353)		52
(354)		27
(355)		433
(356)		22
(357)		44
(358)		37
(359)		125
(360)		2.5
(361)		10
(362)		101
(363)		45
(364)		77
(365)		376
(366)		33
(367)		508

實例編號	在10微莫耳/升下之%抑制	K_i [nM]
(368)		42
(369)		37
(370)		1.4
(371)		6.1
(372)		24
(373)		95
(374)		5.5
(375)		48
(376)		61
(377)		45
(378)		4.6
(379)		5.5
(380)		6.5
(381)		93
(382)		6.8
(383)		225
(384)		21
(385)		9.4
(386)		15
(387)		10
(388)		386
(389)		15
(390)		7.3
(391)		9.3
(392)		11
(393)		
(394)		
(395)		37
(396)		6.6

適應徵

鑒於其藥理學性質，故新穎化合物及其生理學上可接受之鹽係適用於治療由血管舒緩激肽-B1受體之刺激所造成至少達某種程度，或其中血管舒緩激肽-B1受體之拮抗作用可導致病徵上之改善之疾病與該疾病之病徵。

於進一步方面，本發明係涵蓋上文所提及根據本發明之通式I化合物，其係作為藥劑使用。

鑒於該物質之藥理學作用，故其係適用於治療

(a) **急性疼痛**，例如牙痛、手術期附近與手術後疼痛、外傷性疼痛、肌肉疼痛，因灼傷、晒傷所造成之疼痛，三叉神經痛、因絞痛所造成之疼痛以及胃腸道或子宮之痙攣；

(b) **內臟疼痛**，例如慢性骨盆疼痛、婦科學疼痛、在月經前與期間之疼痛，因胰腺炎、消化性潰瘍、間質性膀胱炎所造成之疼痛，腎絞痛、膽囊炎、前列腺炎、心狹痛，因刺激性腸、非潰瘍性消化不良及胃炎所造成之疼痛，前列腺炎、非心臟胸廓疼痛及因心肌絕血與心梗塞所造成之疼痛；

(c) **神經病原性疼痛**，例如疼痛神經病、糖尿病患者之神經病之疼痛、AIDS有關聯之神經病原性疼痛、非疱疹有關聯之神經痛、帶狀疱疹後神經痛、神經傷害、腦頭側外傷、因毒素或化學療法所造成神經傷害之疼痛、幻想疼痛、多發性硬化疼痛、神經根部撕裂及疼痛外傷造成之對個別神經之傷害，及中樞疼痛，例如中風、脊髓傷害或腫瘤後之疼痛；

(d) **炎性/疼痛受體所媒介之疼痛**，與疾病有關聯，例如骨關節炎、風濕性關節炎、風濕熱、腱滑膜炎、黏液囊炎、腱炎、痛風及痛風-關節炎、外傷性關節炎、女陰痛、對肌肉與筋膜之傷害及其疾病、幼年關節炎、脊椎炎、牛皮癬-關節炎、肌炎、牙齒疾病、流行性感冒及其他病毒感染，譬如感冒、系統性紅斑狼瘡，或因灼傷所造成之疼痛，

(e) **腫瘤疼痛**，與癌症有關聯，譬如淋巴樣或髓樣白血病、霍奇金(Hodgkin)氏疾病、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴肉芽腫病、淋巴肉瘤、固體惡性腫瘤及外延性轉移；

(f) 不同來源之**頭痛疾病**，例如群集頭痛、偏頭痛(具有或未具有先兆)及緊張頭痛；

(g) 混合來源之痛苦症狀，例如慢性背痛，包括腰痛或纖維肌痛。

該化合物亦適合用於治療

(h) 因晒傷與灼傷所造成之炎性病苦或現象、齒齦之發炎、灼傷損傷後之水腫、腦水腫與血管水腫，腸病苦，包括克隆氏病與潰瘍性結腸炎、刺激性腸徵候簇，胰腺炎、腎炎、膀胱炎(間質性膀胱炎)、葡萄膜炎；炎性皮膚病(譬如牛皮癬與濕疹)、結締組織之血管疾病、扭傷與骨折，及具有炎性病徵之肌骨疾病，譬如急性風濕熱、多肌痛風濕病、反應性關節炎、風濕性關節炎、脊椎關節炎以及骨關節炎，及其他來源之結締組織之發炎，以及所有來源之成膠質病，譬如系統性紅斑狼瘡、硬皮病、多肌炎、皮肌炎、Sjögren徵候簇、Still氏疾病或Felty徵候簇；

(i) 與氣道疾病有關聯之炎性變化，譬如枝氣管性氣喘，包括過敏性氣喘(異位性與非異位性)，以及在用力時之枝氣管痙攣、職業上所引致之氣喘、現有氣喘之病毒或細菌惡化及其他非過敏性地所引致之氣喘疾病；

(j) 慢性枝氣管炎與慢性阻塞肺病(COPD)，包括肺氣腫、慢性枝氣管炎或慢性阻塞枝氣管炎之病毒或細菌惡化、急性成人呼吸困難徵候簇(ARDS)、枝氣管炎、肺臟發炎、過敏性鼻炎(季節性與一整年)、血管運動神經性鼻炎，及因肺臟中之粉塵所造成之疾病，譬如鋁塵埃入肺病、炭末入肺病、石綿入肺病、石屑入肺病、鐵質入肺病、矽土入肺病、菸末入肺病及棉屑入肺病，外源過敏性肺胞炎、囊纖維變性、枝氣管擴張、在α1-抗胰蛋白酶缺乏上之肺部疾病及咳嗽；

(k) 糖尿病及其影響(譬如糖尿病患者之脈管病、糖尿病患者之神經病、糖尿病患者之視網膜病)，及在胰島炎中之糖尿病徵候(例如高血糖、多尿病、蛋白尿及亞硝酸鹽與激肽釋放酶之增加腎排泄)；

(l) 細菌感染後或損傷後之敗血病與敗血性休克；

(m) 會造成搔癢與過敏性皮膚反應之徵候簇；

(n) 對中樞神經系統之傷害；

(o) 傷口與組織傷害；

(p) 良性攝護腺增生與活動過度之膀胱；

(q) 神經變性疾病，譬如巴金生氏病與阿耳滋海默氏病；

(m) 骨質疏鬆症；

癩瘺；

(q) 血管疾病，譬如全動脈炎節結性、節結性多關節炎、動脈外層炎、顳動脈炎、Wegner氏肉芽腫病、巨細胞動脈炎、動脈硬化及結節性紅斑；

齒齦之發炎；

(r) 能動性之病症，或呼吸道、生殖-尿、胃腸(包括膽管或血管結構與器官)之痙攣；

(s) 手術後發熱；

(t) 用於治療與預防心血管疾病，譬如高血壓及相關病苦；

(u) 用於治療與預防癌症及相關病苦；

(v) 用於治療與預防精神病學疾病，譬如抑鬱；

(w) 用於治療與預防尿失禁及相關病苦；

(x) 用於治療與預防發病肥胖及相關病苦；

(y) 用於治療與預防動脈粥瘤硬化及相關病苦；

(z) 用於治療與預防癩瘺。

此等物質係適用於有原因之治療，其意義是減緩或停止慢性進行性疾病之進展，特別是骨關節炎、風濕性關節炎及脊椎關節炎。

於另一方面，本發明係涵蓋上文所提及根據本發明之通式I化合物製備藥劑之用途，該藥劑係供上文所提及適應徵上之治療用途。

根據本發明之通式I化合物較佳係用於治療骨關節炎、風濕性關節炎或COPD。

"治療"或"療法"術語係指患有明示急性或慢性適應徵

之病患之治療處理，一方面包括徵狀(姑息)治療，以減輕疾病之徵候，而另一方面為適應徵之病因或治療處理，具有終止病理學症狀、降低病理學症狀之嚴重性或延遲病理學症狀發展之目的，依該適應徵之性質或嚴重性而定。

本發明進一步關於通式I化合物製備藥劑之用途，該藥劑係用於急性與預防治療急性疼痛、內臟疼痛、神經病原性疼痛、炎性/疼痛受體所媒介之疼痛、腫瘤疼痛、頭痛疼痛及混合原因之疼痛，以及如上文所提及之其他疾病。此用途之特徵在於其包括對需要此種治療之病患投予有效量之通式I化合物或其生理學上可接受之鹽。

"病患"一詞較佳係指人類。

除了其適合作為關於人類之治療藥物以外，此等物質亦可用於家中寵物、外來動物及農場動物之獸醫醫療處理。

組合

對於治療疼痛，可有利地將根據本發明之化合物與刺激物質合併，譬如咖啡鹼或其他減輕疼痛之活性化合物。若適合治療疼痛原因之活性化合物可以取得，則可將其與根據本發明之化合物合併。

下列化合物可用於組合療法，例如：

非類固醇抗風濕藥(NSAR)，例如丙酸衍生物，其可選自阿米諾丙吩(alminoprofen)布可洛西酸、卡丙吩、菲諾丙吩(fenoprofen)、異丁苯丙酸(ibuprofen)、酮基丙吩(ketoprofen)、那丙新(naproxen)、噁普羅辛(oxaprozin)、吡丙吩、普南丙吩(pranoprofen)及提普若吩克酸(tiaprofenic acid)中；醋酸衍生物，

其可選自吲哚美薩辛(indomethacin)、阿謝美塔辛(acemetacin)、阿可洛吩拿克(alclofenac)、異克西百克(isoxepac)、沙林達克(sulindac)及四苯醯吡咯乙酸(tolmetin)中；滅酸衍生物，其可選自甲氯滅酸、甲滅酸及甲苯滅酸中；聯苯基-羧酸衍生物；氧胺類(oxicams)，其可選自美氧胺(meloxicam)、吡氧胺(piroxicam)及天氧胺(tenoxicam)中；柳酸衍生物，其可選自乙醯基柳酸與硫沙拉辛(sulphasalazin)中；吡唑哼類，其可選自炎爽痛(apazone)與戊烯保泰松中；及庫西比類(coxibs)，其可選自塞拉庫西比(celecoxib)與依托庫西比(etoricoxib)中。

阿片製劑受體催動劑，其可例如選自嗎啡、丙氧吩(Darvon)、搓馬哚(tramadol)及丁潑諾吩(buprenorphine)中；

類大麻苷催動劑，例如GW-1000；

鈉通道阻斷劑，其可例如選自胺甲醯氮革、慢心利(mexiletin)、普瑞加巴林(pregabalin)、提克汀(tectin)及拉吩醯胺(ralfinamide)中。

N-型鈣通道阻斷劑，例如吉康諾太得(ziconotide)。

5-羥色胺能與去甲腎上腺素能調制劑，其可選自例如杜奧西汀(duloxetine)與阿米替林(amitriptyline)中。

皮質類固醇，其可選自例如β-美塞松、布蝶松化物、可體松、地塞米松、氫基可體松、甲基氫化潑尼松、氫化潑尼松、潑尼松及氟羥脫氫皮質甾醇中。

組織胺H1-受體拮抗劑，其可例如選自溴苯吡胺(bromopheniramine)、氯基苯吡胺(pheniramine)、地氯苯吡胺(dexchlorpheniramine)、三普利定(triprolidine)、克列馬斯汀

(clemastine)、苯海拉明(diphenhydramine)、二苯基吡拉林(diphenylpyraline)、吡甲胺(tripelennamine)、羥哄(hydroxyzine)、甲二拉哄(methdilazine)、異丙哄(promethazine)、異丁哄(trimeprazine)氮塔丁(azatadine)、西普洛庚汀(cyproheptadine)、安他唑啉、苯吡胺(pheniramine)、新安替根、羅拉他汀(loratadin)、西替利哄(cetirizine)、迪羅拉塔定(desloratadine)、非克索吩拿定(fexofenadine)及左旋西提利哄(levocetirizine)中。

白三烯素拮抗劑與5-脂肪氧化酶抑制劑，其可例如選自雜呋路卡斯特(zafirlukast)、蒙帖路卡斯特(montelukast)、普朗路卡斯特(pranlukast)及吉留通(zileuton)中。

局部麻醉劑，其可例如選自溴環己胺醇與利多卡因中。

TRVP1拮抗劑，其可例如選自AZD-1386、JTS-653及PHE-377中。

菸鹼受體催動劑，例如A-366833。

P2X3-受體拮抗劑，譬如A-317491。

抗-NGF抗體與NGF拮抗劑，其可例如選自JNJ-42160443與PPH 207中。

NK1與NK2拮抗劑，譬如CP-728663。

NMDA拮抗劑，其可例如選自CNS-5161、AZ-756及V-3381中。

鉀通道調制劑，譬如CL-888。

GABA調節劑，譬如氯苯胺丁酸(baclofen)。

抗偏頭痛藥物，譬如沙馬催坦(sumatriptan)、坐米催坦(zolmitriptan)、那拉催坦(naratriptan)及也理催坦(eletriptan)。

關於治療一或多種上文所提及之呼吸道病苦，可有利地將根據本發明之通式I化合物與關於治療呼吸道病苦之其他活性物質合併。若關於治療呼吸道病苦原因之適當活性物質係為可採用，則可將此等與根據本發明之化合物合併。

通式I化合物亦可視情況搭配其他具藥理學活性之物質使用。較佳係使用選自以下中之類型之活性物質，β擬似物、抗膽鹼能藥、皮質類固醇、其他PDE4-抑制劑、LTD4-受體(CysLT1、CysLT2、CysLT3)拮抗劑，MAP激酶之抑制劑，例如p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3或SAP，LTB4-受體(BLT1、BLT2)拮抗劑、EGFR-抑制劑、H1-受體拮抗劑、抗組織胺類、H4-受體拮抗劑、PAF-拮抗劑與PI3-激酶抑制劑、CXCR1及/或CXCR2受體拮抗劑及抗咳嗽劑。

通式I化合物亦可以其雙或參組合形式使用，例如式I化合物與選自以下中之一或兩種化合物之組合

- β擬似物、皮質類固醇、PDE4-抑制劑、EGFR-抑制劑及LTD4-拮抗劑，
- 抗膽鹼能藥、β擬似物、皮質類固醇、PDE4-抑制劑、EGFR-抑制劑及LTD4-拮抗劑，
- PDE4-抑制劑、皮質類固醇、EGFR-抑制劑及LTD4-拮抗劑，
- EGFR-抑制劑、PDE4-抑制劑及LTD4-拮抗劑，
- EGFR-抑制劑與LTD4-拮抗劑，
- CCR3-抑制劑、iNOS-抑制劑(可引致氧化氮合成酶-抑制劑)、(6R)-L-赤蘚式-5,6,7,8-四氫生物喋呤(於後文稱為"BH4")及其在WO 2006/120176中所述之衍生物，及SYK-抑

制劑(脾臟酪胺酸激酶抑制劑)，

- 抗膽鹼能藥、β擬似物、皮質類固醇、PDE4-抑制劑及MRP4-抑制劑。

其中一個上文所提及化合物種類之三種活性物質之組合亦被本發明所涵蓋。

根據本發明所使用之**β擬似物**較佳為以下化合物，選自阿弗莫特醇(arformoterol)、卡莫特醇(carmoterol)、弗莫特醇(formoterol)、印達卡特醇(indacaterol)、沙美特醇(salmeterol)、舒喘寧(albuterole)、巴布特醇(bambuterol)、必托特醇(bitolterol)、布沙特醇(broxaterol)、腺喘寧、胺哮素(clenbuterol)、芬忒醇、己普瑞那林(hexoprenalin)、異丁特醇(ibuterol)、新異丙腎上腺素、異丙腎上腺素、左旋羥甲第三丁腎上腺素(levosalbutamol)、馬丁特醇(mabuterol)、美路阿林(meluadrin)、間丙特瑞醇(metaproterenol)、米維特醇(milveterol)、間羥異丙腎上腺素、吡丁特醇(pirbuterol)、普魯卡特醇(procaterol)、瑞丙特醇(reproterol)、羥哌甲苯二酚、利托得林(ritodrin)、沙美發莫(salmefamol)、羥甲磺胺心定、沙風特醇(sulphonterol)、間羥第三丁腎上腺素(terbutalin)、提芳醯胺(tiaramid)、甲苯丁特醇(tolubuterol)及金特醇(zinterol)，或

- 6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁啡-3-酮，
- 8-{2-[2-(2,4-二氟-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁啡-3-酮，
- 8-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-

羥基-4H-苯并[1,4]噁啡-3-酮，

- 8-{2-[2-(4-乙氧基苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁啡-3-酮，
- 8-{2-[2-(4-氟苯基)-1,1-二甲基-乙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁啡-3-酮，
- N-(5-{2-[3-(4.4-二乙基-2-酮基-4H-苯并[d][1,3]噁啡-1-基)-1,1-二甲基-丙胺基]-1-羥基-乙基}-2-羥基-苯基)-甲烷磺醯胺，
- N-(5-{2-[3-(4,4-二乙基-6-氟基-2-酮基-4H-苯并[d][1,3]噁啡-1-基)-1,1-二甲基-丙胺基]-1-羥基-乙基}-2-羥基-苯基)-甲烷磺醯胺，
- N-(5-{2-[3-(4,4-二乙基-6-甲氧基-2-酮基-4H-苯并[d][1,3]噁啡-1-基)-1,1-二甲基-丙胺基]-1-羥基-乙基}-2-羥基-苯基)-甲烷磺醯胺，
- N-(5-{2-[1,1-二甲基-3-(2-酮基-4,4-二丙基-4H-苯并[d][1,3]噁啡-1-基)-丙胺基]-1-羥基-乙基}-2-羥基-苯基)-甲烷磺醯胺，
- 8-{2-[1,1-二甲基-3-(2-酮基-2,3-二氫-苯并咪唑-1-基)-丙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁啡-3-酮，
- 8-{2-[1,1-二甲基-3-(6-甲基-2-酮基-2,3-二氫-苯并咪唑-1-基)-丙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁啡-3-酮，
- 8-{2-[1,1-二甲基-3-(2-酮基-5-三氟甲基-2,3-二氫-苯并咪唑-1-基)-丙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁啡-3-酮，
- 8-{2-[1,1-二甲基-3-(3-甲基-2-酮基-2,3-二氫-苯并咪唑-1-基)-丙胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁啡-3-酮，
- N-[2-羥基-5-((1R)-1-羥基-2-{2-[4-(2-羥基-2-苯基-乙胺基)-苯

基]-乙胺基}-乙基)-苯基]-甲醯胺，

- 8-羥基-5-((1R)-1-羥基-2-{2-[4-(6-甲氧基-聯苯-3-基胺基)-苯基]-乙胺基}-乙基)-1H-喹啉-2-酮，
- 8-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-(6-苯乙基胺基-己基胺基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮，
- 5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-胺基-2-甲基-丙氧基)-苯基胺基]-苯基}-乙胺基)-1-羥基-乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮，
- [3-(4-{6-[(2R)-2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙胺基]-己氧基}-丁基)-5-甲基-苯基]-脲，
- 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-二氯-苄氧基)-乙氧基]-己基胺基}-1-羥基-乙基)-2-羥甲基-酚，
- 3-(4-{6-[(2R)-2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙胺基]-己氧基}-丁基)-苯磺醯胺，
- 3-(3-{7-[(2R)-2-羥基-2-(4-羥基-3-羥甲基-苯基)-乙胺基]-庚氧基}-丙基)-苯磺醯胺，
- 4-((1R)-2-{6-[4-(3-環戊烷磺醯基-苯基)-丁氧基]-己基胺基}-1-羥基-乙基)-2-羥甲基-酚，
- N-1-金剛烷基-2-{3-[(2R)-2-({(2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)-苯基]乙基}胺基)丙基]苯基}乙醯胺，
- (1R)-5-{2-[6-(2.2-二氟-2-苯基-乙氧基)-己基胺基]-1-羥基-乙基}-8-羥基-1H-喹啉-2-酮，
- (R,S)-4-(2-{[6-(2.2-二氟-4-苯基丁氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥基-甲基)酚，
- (R,S)-4-(2-{[6-(2.2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙

基)-2-(羥基-甲基)酚，

- (R,S)-4-(2-{[4,4-二氟-6-(4-苯基丁氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥基-甲基)酚，
- (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-二氟-4-苯基丁氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥基-甲基)酚，
- (R,S)-5-(2-{[6-(2.2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮，
- (R,S)-[2-({6-[2.2-二氟-2-(3-甲基苯基)乙氧基]己基}胺基)-1-羥乙基]-2-(羥甲基)酚，
- 4-(1R)-2-{[6-(2.2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥乙基)-2-(羥基-甲基)酚，
- (R,S)-2-(羥甲基)-4-(1-羥基-2-{[4.4.5I5-四氟基-6-(3-苯基丙氧基)-己基]胺基}乙基)酚，
- (R,S)-[5-(2-{[6-(2.2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-羥基-苯基]甲醯胺，
- (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-溴苯基)-2.2-二氟乙氧基]己基}胺基)-1-羥乙基]-2-(羥甲基)酚，
- (R,S)-N-[3-(1.1-二氟-2-{[6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]-乙基}胺基)己基]氧基}乙基)苯基]-脲，
- 3-[3-(1,1-二氟-2-{[6-({2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥甲基)苯基]乙基}-胺基)己基]氧基}乙基)苯基]四氫咪唑-2,4-二酮，
- (R,S)-4-[2-({6-[2.2-二氟-2-(3-甲氧苯基)乙氧基]己基}胺基)-1-羥乙基]-2-(羥甲基)酚，
- 5-((1R)-2-{[6-(2.2-二氟-2-苯基乙氧基)己基]胺基}-1-羥乙

基)-8-羥基喹啉-2(1H)-酮，

- 4-((1R)-2-{[4,4-二氟-6-(4-苯基丁氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥基-甲基)酚，
- (R,S)-4-(2-{[6-(3.3-二氟-3-苯基丙氧基)己基]胺基}-1-羥基-乙基)-2-(羥基甲基)酚，
- (R,S)-(2-{[6-(2.2-二氟-2-苯基乙氧基)-4,4-二氟己基]胺基}-1-羥乙基)-2-(羥甲基)酚，
- (R,S)-4-(2-{[6-(2.2-二氟-3-苯基丙氧基)己基]胺基}-1-羥乙基)-2-(羥基-甲基)酚，
- 3-[2-(3-氯苯基)-乙氧基]-N-(2-二乙胺基-乙基)-N-{2-[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-苯并噻唑-7-基)-乙胺基]-乙基}-丙醯胺，
- N-(2-二乙胺基-乙基)-N-{2-[2-(4-羥基-2-酮基-2,3-二氫-苯并噻唑-7-基)-乙胺基]-乙基}-3-(2-萘-1-基-乙氧基)-丙醯胺，
- 7-[2-(2-{3-[2-(2-氯苯基)-乙胺基]-丙基硫基}-乙胺基)-1-羥基-乙基]-4-羥基-3H-苯并噻唑-2-酮，

視情況呈其外消旋物、對掌異構物、非對映異構物形式，及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式。根據本發明，β擬似物之酸加成鹽較佳係選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氫硫酸鹽、氫磷酸鹽、氫甲烷磺酸鹽、氫硝酸鹽、氫順丁烯二酸鹽、氫醋酸鹽、氫檸檬酸鹽、氫反丁烯二酸鹽、氫酒石酸鹽、氫草酸鹽、氫琥珀酸鹽、氫苯甲酸鹽及氫-對-甲苯磺酸鹽之中。

根據本發明所使用之**抗膽鹼能藥**較佳為以下化合物，選自提歐多平(tiotropium)鹽，較佳為溴化物鹽，奧克西搓品

(oxitropium)鹽，較佳為溴化物鹽，弗多平(flutropium)鹽，較佳為溴化物鹽，依普拉搓品(Ipratropium)鹽，較佳為溴化物鹽，阿可立錠(aclidinium)鹽，較佳為溴化物鹽，糖吡鎓(glycopyrronium)鹽，較佳為溴化物鹽，搓斯平(trospium)鹽，較佳為氯化物鹽，托帖洛定(tolterodine)、(3R)-1-苯乙基-3-(9H-二苯并哌喃-9-羰基氧基)-1-偶氮尼亞雙環并[2,2,2]辛烷鹽。在上文所提及之鹽中，陽離子為具藥理學活性之成份。作為陰離子X^-者，上文所提及之鹽較佳可含有氯根、溴根、碘根、硫酸根、磷酸根、甲烷磺酸根、硝酸根、順丁烯二酸根、醋酸根、檸檬酸根、反丁烯二酸根、酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根或對-甲苯磺酸根，而氯根、溴根、碘根、硫酸根、甲烷磺酸根或對-甲苯磺酸根係較佳作為抗衡離子。在所有此等鹽中，氯化物、溴化物、碘化物及甲烷磺酸鹽為特佳。

其他抗膽鹼能藥可選自以下之中

- 2,2-二苯基丙酸水解顛茄醇酯溴化甲烷，
- 2,2-二苯基丙酸東莨菪醇酯溴化甲烷，
- 2-氟基-2,2-二苯基醋酸東莨菪醇酯溴化甲烷，
- 2-氟基-2,2-二苯基醋酸水解顛茄醇酯溴化甲烷，
- 3,3',4,4'-四氟基二苯基乙醇酸水解顛茄醇酯溴化甲烷，
- 3,3',4,4'-四氟基二苯基乙醇酸東莨菪醇酯溴化甲烷，
- 4,4'-二氟二苯基乙醇酸水解顛茄醇酯溴化甲烷，
- 4,4'-二氟二苯基乙醇酸東莨菪醇酯溴化甲烷，
- 3,3'-二氟二苯基乙醇酸水解顛茄醇酯溴化甲烷，

- 3,3'-二氟二苯基乙醇酸東莨菪醇酯溴化甲烷，
- 9-羥基-芴-9-羧酸水解顛茄醇酯溴化甲烷，
- 9-氟-芴-9-羧酸水解顛茄醇酯溴化甲烷，
- 9-羥基-芴-9-羧酸東莨菪醇酯溴化甲烷，
- 9-氟-芴-9-羧酸東莨菪醇酯溴化甲烷，
- 9-甲基-芴-9-羧酸水解顛茄醇酯溴化甲烷，
- 9-甲基-芴-9-羧酸東莨菪醇酯溴化甲烷，
- 二苯基乙醇酸環丙基顛茄酚酯溴化甲烷，
- 2,2-二苯基丙酸環丙基顛茄酚酯溴化甲烷，
- 9-羥基-黃嘌呤素-9-羧酸環丙基顛茄酚酯溴化甲烷，
- 9-甲基-芴-9-羧酸環丙基顛茄酚酯溴化甲烷，
- 9-甲基-黃嘌呤素-9-羧酸環丙基顛茄酚酯溴化甲烷，
- 9-羥基-芴-9-羧酸環丙基顛茄酚酯溴化甲烷，
- 甲基4,4'-二氟二苯基乙醇酸環丙基顛茄酚酯溴化甲烷，
- 9-羥基-黃嘌呤素-9-羧酸水解顛茄醇酯溴化甲烷，
- 9-羥基-黃嘌呤素-9-羧酸東莨菪醇酯溴化甲烷，
- 9-甲基-黃嘌呤素-9-羧酸水解顛茄醇酯溴化甲烷，
- 9-甲基-黃嘌呤素-9-羧酸東莨菪醇酯溴化甲烷，
- 9-乙基-黃嘌呤素-9-羧酸水解顛茄醇酯溴化甲烷，
- 9-二氟甲基-黃嘌呤素-9-羧酸水解顛茄醇酯溴化甲烷，及
- 9-羥甲基-黃嘌呤素-9-羧酸東莨菪醇酯溴化甲烷。

上文所提及之化合物亦可在本發明之範圍內作為鹽使用，其中係使用鹽甲基-X代替溴化甲烷，其中X可具有前文關於X^-所予之意義。

根據本發明所使用之**皮質類固醇**較佳為以下化合物，選自貝可美塞松(beclomethasone)、β-美塞松、布蝶松化物、布替索扣特(butixocort)、西列松奈得(ciclesonide)、地弗雜可(deflazacort)、地塞米松、本潑尼醇、氟尼梭來、福路替卡松(fluticasone)、若特潑諾(loteprednol)、莫美塔松(mometasone)、氫化潑尼松、潑尼松、若弗澎奈得(rofleponide)、氟羥脫氫皮質甾醇及提普瑞坦(tipredane)或孕-1,4-二烯-3,20-二酮、6-氟基-11-羥基-16,17-[(1-甲基亞乙基)-雙(氧基)]-21-[[4-[(硝基)甲基]苯甲醯基]氧基]、(6-α,11-β,16-α)-(9CI) (NCX-1024)

- 16,17-亞丁基二氧基-6,9-二氟-11-羥基-17-(甲硫基)雄甾-4-烯-3-酮(RPR-106541)，
- (S)-6,9-二氟-17-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11-羥基-16-甲基-3-酮基-雄甾-1,4-二烯-17-碳硫代酸氟甲酯，
- (S)-6,9-二氟-11-羥基-16-甲基-3-酮基-17-丙醯氧基-雄甾-1,4-二烯-17-碳硫代酸(2-酮基-四氫呋喃-3S-基)酯，及
- 6-α,9-α-二氟-11-β-羥基-16α-甲基-3-酮基-17α-(2,2,3,3-三甲基環丙基羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰基甲酯，

視情況呈其外消旋物、對掌異構物或非對映異構物形式，及視情況呈其鹽與衍生物，其溶劑合物及/或水合物形式。每個對類固醇之指稱係包括指稱任何其可存在之鹽或衍生物、水合物或溶劑合物。類固醇之可能鹽與衍生物之實例可為：鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽，磺酸基苯甲酸鹽、磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、醋酸鹽、二氯醋酸鹽、丙酸鹽、二氫磷酸鹽、棕櫚酸鹽、三甲基醋酸鹽或呋喃甲酸鹽。

根據本發明所使用之**PDE4-抑制劑**較佳為以下化合物，選自安丙非林(enprofyllin)、茶鹼、洛弗拉斯特(roflumilast)、阿利弗洛(ariflo)(西若米拉斯特(cilomilast))、托非米拉斯特(tofimilast)、撲馬吩林(pumafentrin)、利里米拉斯特(lirimilast)、阿普米拉斯特(apremilast)、阿洛非林(arofyllin)、阿提左蘭(atizoram)、歐列米拉斯特(oglemilast)及帖妥米拉斯特(tetomilast)，或

- 5-[(N-(2,5-二氯-3-吡啶基)-羧醯胺]-8-甲氧基-喹啉(D-4418)，
- [N-(3,5-二氯-1-氧化-4-吡啶基)-羧醯胺]-8-甲氧基-2-(三氟甲基)-喹啉(D-4396(Sch-351591))、N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-[1-(4-氟苄基)-5-羥基-吲哚-3-基]乙醛醯醯胺(AWD-12-281(GW-842470))、9-[(2-氟苯基)甲基]-N-甲基-2-(三氟甲基)-9H-嘌呤-6-胺(NCS-613)，
- 4-[(2R)-2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧苯基]-2-苯基乙基]-吡啶(CDP-840)，
- N-[(3R)-3,4,6,7-四氫-9-甲基-4-酮基-1-苯基吡咯并[3,2,1-jk][1,4]苯并二氮七圜-3-基]-4-吡啶羧醯胺(PD-168787)，
- 4-[6,7-二乙氧基-2,3-雙(羥甲基)-1-萘基]-1-(2-甲氧基乙基)-2(1H)-吡啶酮(T-440)，
- 2-[4-[6,7-二乙氧基-2,3-雙(羥甲基)-1-萘基]-2-吡啶基]-4-(3-吡啶基)-1(2H)-呔哄酮基(T-2585)，
- (3-(3-環戊氧基-4-甲氧基苄基)-6-乙胺基-8-異丙基-3H-嘌呤(V-11294A)，
- β-[3-(環戊氧基)-4-甲氧苯基]-1,3-二氫-1,3-二酮基-2H-異吲

咪-2-丙醯胺(CDC-801)，

- 咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]吡哄-6(5H)-酮，9-乙基-2-甲氧基-7-甲基-5-丙基-(D-22888)，
- 5-[3-(環戊氧基)-4-甲氧苯基]-3-[(3-甲基苯基)甲基]，(3S,5S)-2-六氫吡啶酮(HT-0712)，
- 4-[1-[3,4-雙(二氟甲氧基)苯基]-2-(3-甲基-1-氧化-4-吡啶基)乙基]-α,α-雙(三氟甲基)-苯甲醇(L-826141)，
- N-(3,5-二氯-1-酮基-吡啶-4-基)-4-二氟甲氧基-3-環丙基甲氧基苯甲醯胺，
- (-)對-[(4aR*,10bS*)-9-乙氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氫-8-甲氧基-2-甲基苯并[s]-[1,6]萘啶-6-基]-N,N-二異丙基苯甲醯胺，
- (R)-(+)-1-(4-溴基苄基)-4-[(3-環戊氧基)-4-甲氧苯基]-2-四氫吡咯酮，
- 3-(環戊氧基-4-甲氧苯基)-1-(4-N'-[N-2-氰基-S-甲基-異硫脲基]-苄基)-2-四氫吡咯酮，
- 順式[4-氰基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸]，
- 2-甲氧羰基-4-氰基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧苯基)-環己-1-酮，
- 順式[4-氰基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧苯基)環己-1-醇]，
- (R)-(+)-[4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)亞四氫吡咯-2-基]醋酸乙酯，
- (S)-(-)-[4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)亞四氫吡咯-2-基]醋酸乙酯，

- 9-環戊基-5,6-二氫-7-乙基-3-(2-嘧吩基)-9H-吡唑并[3,4-c]-1,2,4-三唑并-[4.3-]吡啶，及
- 9-環戊基-5,6-二氫-7-乙基-3-(第三-丁基)-9H-吡唑并[3,4-c]-1,2,4-三唑并-[4.3-a]吡啶，

視情況呈其外消旋物、對掌異構物、非對映異構物形式，及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式。根據本發明，酸加成鹽較佳係選自其鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氫硫酸鹽、氫磷酸鹽、氫甲烷磺酸鹽、氫硝酸鹽、氫順丁烯二酸鹽、氫醋酸鹽、氫檸檬酸鹽、氫反丁烯二酸鹽、氫酒石酸鹽、氫草酸鹽、氫琥珀酸鹽、氫苯甲酸鹽及氫-對-甲苯磺酸鹽之中。

根據本發明所使用之**EGFR-抑制劑**較佳為以下化合物，選自些圖西馬伯(cetuximab)、搓史圖諸馬伯(trastuzumab)、片尼圖努馬伯(panitumumab)(= ABX-EGF)、Mab ICR-62、吉非汀尼伯(gefitinib)、肯內提尼伯(canertinib)及婀羅提尼伯(erlotinib)，或

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]-胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二乙胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-(嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環戊氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-酮基-嗎福啉

-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉，

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-酮基-嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-((R)-2-甲氧基甲基-6-酮基-嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-酮基-嗎福啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-酮基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環戊氧基-喹唑啉，
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-(N,N-雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環丙基甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-乙基-胺基]-1-酮基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-酮基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-({4-[N-(四氫哌喃-4-基)-N-甲基-胺基]-1-酮基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環丙基甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁

烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹唑啉，

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-胺基]-1-酮基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-環戊氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N-環丙基-N-甲基-胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-環戊氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(R)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉，
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6,7-雙-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(嗎福啉-4-基)-丙氧基]-6-[(乙烯基-羰基)胺基]-喹唑啉，
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-(4-羥基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶，
- 3-氰基-4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-乙氧基-喹啉，
- 4-{[3-氯基-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]胺基}-6-(5-{[(2-甲烷磺醯基-乙基)胺基]甲基}-呋喃-2-基)喹唑啉，
- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)胺基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-酮基-嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]-胺基}-7-[(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-({4-[N,N-雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-1-酮基-2-丁烯-1-基}胺基)-7-[(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-

喹唑啉，

- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-{[4-(5.5-二甲基-2-酮基-嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-酮基-嗎福啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-酮基-嗎福啉-4-基)-乙氧基]-7-[(R)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-7-[2-(2,2-二甲基-6-酮基-嗎福啉-4-基)-乙氧基]-6-[(S)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{2-[4-(2-酮基-嗎福啉-4-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[1-(第三-丁氧羰基)-六氫吡啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(反式-4-胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(反式-4-甲烷磺醯基胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-3-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(嗎福啉-4-基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(甲氧基甲基)羰基]-六氫吡

啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(六氫吡啶-3-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[1-(2-乙醯胺基-乙基)-六氫吡啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基)-7-乙氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-7-羥基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{反式-4-[(二甲胺基)磺醯基胺基]-環己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{反式-4-[(嗎福啉-4-基)羰基胺基]-環己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{反式-4-[(嗎福啉-4-基)磺醯基胺基]-環己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基)-7-(2-乙醯胺基-乙氧基)-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基)-7-(2-甲烷磺醯基胺基-乙氧基)-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(六氫吡啶-1-基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-胺基羰基甲基-六氫吡啶-4-

基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(順式-4-{N-[(四氫哌喃-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(順式-4-{N-[(嗎福啉-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(順式-4-{N-[(嗎福啉-4-基)磺醯基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(反式-4-乙烷磺醯基胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-乙氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[1-(2-甲氧基-乙醯基)-六氫吡啶-4-基氧基]-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(順式-4-乙醯胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-[1-(第三-丁氧羰基)-六氫吡啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(四氫哌喃-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(順式-4-{N-[(六氫吡啶-1-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(順式-4-{N-[(4-甲基-六氫吡咁

-1-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{順式-4-[(嗎福啉-4-基)羰基胺基]-環己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[2-(2-酮基四氫吡咯-1-基)乙基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(嗎福啉-4-基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉，
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-乙醯基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-甲基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-異丙氧羰基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(順式-4-甲胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{順式-4-[N-(2-甲氧基-乙醯基)-N-甲基-胺基]-環己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-(六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，

- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-[1-(2-甲氧基-乙醯基)-六氫吡啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-乙炔基-苯基)胺基]-6-{1-[(嗎福啉-4-基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(順式-2,6-二甲基-嗎福啉-4-基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(2-甲基-嗎福啉-4-基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(S,S)-(2-氧-5-氮-雙環并[2,2,1]庚-5-基)-羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(N-甲基-N-2-甲氧基乙基-胺基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-乙基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(2-甲氧基乙基)羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{1-[(3-甲氧基丙基-胺基)-羰基]-六氫吡啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[順式-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[順式-4-(N-乙醯基-N-甲基-胺基)-環己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(反式-4-甲胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[反式-4-(N-甲烷磺醯基-N-甲基-胺基)-環己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(反式-4-二甲胺基-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(反式-4-{N-[(嗎福啉-4-基)羰基]-N-甲基-胺基}-環己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-酮基-嗎福啉-4-基)-乙氧基]-7-[(S)-(四氫呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-甲烷磺醯基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-(1-氰基-六氫吡啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉，
- 3-氰基-4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲胺基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-乙氧基-喹啉；
- [4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(高嗎福啉-4-基)-1-酮基-2-丁烯-1-基]-胺基}-7-[(S)-(四氫呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-7-(2-{4-[(S)-(2-酮基-四氫呋喃-5-基)羰基]-六氫吡咔-1-基}-乙氧基)-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-7-[2-((S)-6-甲基-2-酮基-嗎福啉-4-基)-乙氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-7-[4-((R)-6-甲基-2-酮基-嗎福啉-4-基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹唑啉，
- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-7-[4-((S)-6-甲基-2-酮基-嗎福啉-4-

基)-丁氧基]-6-[(乙烯基羰基)胺基]-喹唑啉，及

- 4-[(3-氯基-4-氟苯基)胺基]-6-[(4-{N-[2-(乙氧羰基)-乙基]-N-[(乙氧基羰基)甲基]胺基}-1-酮基-2-丁烯-1-基)胺基]-7-環丙基甲氧基-喹唑啉，

視情況呈其外消旋物、對掌異構物或非對映異構物形式，視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物及/或水合物形式。根據本發明，酸加成鹽較佳係選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氫硫酸鹽、氫磷酸鹽、氫甲烷磺酸鹽、氫硝酸鹽、氫順丁烯二酸鹽、氫醋酸鹽、氫檸檬酸鹽、氫反丁烯二酸鹽、氫酒石酸鹽、氫草酸鹽、氫琥珀酸鹽、氫苯甲酸鹽及氫-對-甲苯磺酸鹽之中。

根據本發明所使用之**LTD4-受體拮抗劑**較佳為以下化合物，選自蒙帖路卡斯特(montelukast)、普朗路卡斯特(pranlukast)及雜呋路卡斯特(zafirlukast)，或(E)-8-[2-[4-[4-(4-氟苯基)丁氧基]苯基]乙烯基]-2-(1H-四唑-5-基)-4H-1-苯并-哌喃-4-酮(MEN-91507)，

- 4-[6-乙醯基-3-[3-(4-乙醯基-3-羥基-2-丙基苯硫基)丙氧基]-2-丙基苯氧基]-丁酸(MN-001)，
- 1-(((R)-(3-(2-(6,7-二氯-2-喹啉基)乙烯基)苯基)-3-(2-(2-羥基-2-丙基)苯基)硫基)甲基環丙烷-醋酸，
- 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)-(E)-乙烯基)苯基)-3-(2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫基)甲基)環丙烷醋酸，及
- [2-[[2-(4-第三-丁基-2-噻唑基)-5-苯并呋喃基]氧基甲基]苯基]醋酸，

視情況呈其外消旋物、對掌異構物、非對映異構物形式，及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式。根據本發明，酸加成鹽較佳係選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氫硫酸鹽、氫磷酸鹽、氫甲烷磺酸鹽、氫硝酸鹽、氫順丁烯二酸鹽、氫醋酸鹽、氫檸檬酸鹽、氫反丁烯二酸鹽、氫酒石酸鹽、氫草酸鹽、氫琥珀酸鹽、氫苯甲酸鹽及氫-對-甲苯磺酸鹽之中。所謂LTD4-受體拮抗劑可視情況能夠形成之鹽或衍生物，係意謂例如：鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽，鹼土鹽、磺酸基苯甲酸鹽、磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、醋酸鹽、丙酸鹽、二氫磷酸鹽、棕櫚酸鹽、三甲基醋酸鹽或呋喃甲酸鹽。

根據本發明所使用之**組織胺H1受體拮抗劑**較佳為以下化合物，選自衣平那斯汀(epinastin)、西替利哄(cetirizin)、阿皆拉斯汀(azelastin)、非克索吩拿定(fexofenadin)、左旋卡巴斯汀(levocabastin)、羅拉他汀(loratadin)、米唑拉斯汀(mizolastin)、酮替吩(ketotifen)、也美達斯汀(emedastin)、代美汀定(dimetinden)、克列馬斯汀(clemastin)、巴米平(bamipin)、色氯吩胺(cexchlorpheniramin)、苯吡胺(pheniramin)、苯吡拉明(doxylamine)、氯吩氧胺(chlorophenoxamin)、乘暈寧(dimenhydrinat)、苯海拉明(diphenhydramin)、異丙哄(promethazin)、也巴斯汀(ebastin)、歐若巴塔定(olopatadine)、地斯若拉提定(desloratidin)及美可洛哄(meclozin)，視情況呈其外消旋物、對掌異構物、非對映異構物形式，及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式。根據本發明、酸加成鹽較佳係

選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氫硫酸鹽、氫磷酸鹽、氫甲烷磺酸鹽、氫硝酸鹽、氫順丁烯二酸酯、氫醋酸鹽、氫檸檬酸鹽、氫反丁烯二酸鹽、氫酒石酸鹽、氫草酸鹽、氫琥珀酸鹽、氫苯甲酸鹽及氫-對-甲苯磺酸鹽之中。

根據本發明所使用之**組織胺H4受體拮抗劑**較佳為以下化合物，例如(5-氯基-1H-吲哚-2-基)-(4-甲基-1-六氫吡咔基)-甲酮(JNJ-7777120)，視情況呈其外消旋物、對掌異構物、非對映異構物形式，及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、溶劑合物或水合物形式。根據本發明，較佳係使用選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氫硫酸鹽、氫磷酸鹽、氫甲烷磺酸鹽、氫硝酸鹽、氫順丁烯二酸酯、氫醋酸鹽、氫檸檬酸鹽、氫反丁烯二酸鹽、氫酒石酸鹽、氫草酸鹽、氫琥珀酸鹽、氫苯甲酸鹽及氫-對-甲苯磺酸鹽中之酸加成鹽。

根據本發明所使用之**MAP激酶抑制劑**較佳為以下化合物，選自：

- 苯塔馬比莫(Bentamapimod)(AS-602801)
- 多拉馬比莫(Doramapimod)，
- 5-胺甲醯基吲哚(SD-169)，
- 6-[(胺基羰基)(2,6-二氟苯基)胺基]-2-(2,4-二氟苯基)-3-吡啶羧醯胺(VX-702)，
- α-[2-[[2-(3-吡啶基)乙基]胺基]-4-嘧啶基]-2-苯并噻唑乙腈(AS-601245)，
- 9,12-環氧基-1H-二吲哚并[1,2,3-fg：3'.2'.1'-kl]吡咯并[3,4-i][1.6]

苯并二氮八圜烯-10-羧酸(CEP-1347)，及

- 4-[3-(4-氯苯基)-5-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶(SC-409)，

視情況呈其外消旋物、對掌異構物、非對映異構物形式，及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前體藥物、溶劑合物或水合物形式。

根據本發明所使用之**神經激肽(NK1或NK2)拮抗劑**較佳為以下化合物，選自：沙瑞都坦特(Saredutant)、尼巴都坦特(Nepadutant)及非戈匹坦(Figopitant)之中，視情況呈其外消旋物、對掌異構物、非對映異構物形式，及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前體藥物、溶劑合物或水合物形式。

根據本發明所使用之**鎮咳藥物質**較佳為以下化合物，選自二氫可待因酮、咳米吩(caramiphen)、卡貝他戊烷(carbetapentane)及右旋美索吩(dextramethorphan)之中，視情況呈其外消旋物、對掌異構物、非對映異構物形式，及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前體藥物、溶劑合物或水合物形式。

根據本發明所使用之較佳**CXCR1或CXCR2拮抗劑**之物質，較佳為以下化合物，譬如3-[[3-[(二甲胺基)羰基]-2-羥苯基]胺基]-4-[[(R)-1-(5-甲基呋喃-2-基)丙基]胺基]環丁-3-烯-1,2-二酮(SCH-527123)，視情況呈其外消旋物、對掌異構物、非對映異構物形式，及視情況呈其藥理學上可接受之酸加成鹽、前體藥物、溶劑合物或水合物形式。

為獲得疼痛減輕作用所必須之劑量，在靜脈內投藥之情況中，係權宜地為0.01至3毫克/公斤體重，較佳為0.1至1毫克/公斤，而在口服投藥之情況中，為0.1至8毫克/公斤體重，較佳為0.5至3毫克/公斤，於各情況中每天1至3次。根據本發明製成之化合物可以靜脈內方式、皮下方式、肌內方式、直腸內、鼻內方式、藉吸入、經皮方式或經口方式投予，氣溶膠配方係特別適合吸入。可將其摻入習用醫藥製劑中，譬如片劑、塗層片劑、膠囊、粉末、懸浮液、溶液、經計量之劑量氣溶膠或栓劑，若適當則伴隨著一或多種習用惰性載劑及/或稀釋劑，例如使用玉米澱粉、乳糖、蔗糖、微晶性纖維素、硬脂酸鎂、聚乙烯基四氫吡咯酮、檸檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/花楸醇、水/聚乙二醇、丙二醇、鯨蠟基硬脂基醇、羧甲基纖維素，或脂肪物質，譬如硬化脂肪，或其適當混合物。

【實施方式】

實驗段落

一般而言，對於已製成之化合物，有質譜與^{1}H NMR質譜。對於溶離劑所予之比例係呈討論中溶劑之體積單位。對於氨，所予之體積單位係以氨在水中之濃溶液為基準。

除非另有指明，否則用於處理反應溶液之酸、鹼及鹽溶液為具有所述濃度之含水系統。

關於層析純化，係使用得自Millipore之矽膠(MATREX^{TM}，35至70微米)或Alox (E. Merck, Darmstadt，經標準化之氧化鋁90，63至200微米，物件編號1.01097.9050)。

在實驗之描述中，係使用下列縮寫：

TLC　薄層層析圖

DIPEA　二異丙基乙胺

DMA　N,N-二甲基乙醯胺

DMAP　4-二甲胺基吡啶

DMF　N,N-二甲基甲醯胺

DMSO　二甲亞碸

HATU　六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓

RP　逆相

R_t　滯留時間

tert　第三

TBTU　四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓

TEA　三乙胺

THF　四氫呋喃

使用下列分析HPLC方法：

方法1：　管柱：　Interchim Strategy C18, 5 μM, 4.6 x 50 毫米

偵測：　220-320 毫微米

溶離劑A：　水/0.1% 醋酸

溶離劑B：　乙腈

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	95.0	5.0	3.0
0.3	95.0	5.0	3.0
2.0	2.0	98.0	3.0
2.4	2.0	98.0	3.0

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
2.45	95.0	5.0	3.0
2.8	95.0	5.0	3.0

方法2： 管柱： Merck Cromolith Flash RP18e, 4.6 x 25 毫米

溶離劑A： 水/0.1% 甲酸

溶離劑B： 乙腈/0.1% 甲酸

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	90.0	10.0	1.6
2.7	10.0	90.0	1.6
3.0	10.0	90.0	1.6
3.3	90.0	10.0	1.6

方法3： 管柱： YMC-Pack ODS-AQ, 3 μM, 4.6 x 75 毫米

溶離劑A： 水/0.15% 甲酸

溶離劑B： 乙腈

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	95.0	5.0	1.6
2.0	10.0	90.0	1.6
5.0	10.0	90.0	1.6
5.5	90.0	10.0	1.6

方法4： 管柱： Zorbax Stable Bond C18, 1.8 μM, 3 x 30 毫米

溶離劑A： 水/0.15% 甲酸

溶離劑B： 乙腈

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	95.0	5.0	1.6
1.0	10.0	90.0	1.6
2.5	10.0	90.0	1.6
2.75	95.0	5.0	1.6

方法5： 管柱： Sunfire C18, 3.5 μM, 4.6 x 50 毫米

偵測： 180-820 毫微米

溶離劑A： 水/0.1% 三氟醋酸

溶離劑B： 乙腈/0.1% 三氟醋酸

溫度： 40℃

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	95.0	5.0	1.5
2.0	0.0	100.0	1.5
2.5	0.0	100.0	1.5
2.6	95.0	5.0	1.5

方法6： 管柱： Sunfire C18, 3.5 μM, 4.6 x 50 毫米

偵測： 180-820 毫微米

溶離劑A： 水/0.1% 三氟醋酸

溶離劑B： 乙腈/0.1% 三氟醋酸

溫度： 40℃

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	95.0	5.0	1.5
2.0	0.0	100.0	1.5
3.0	0.0	100.0	1.5
3.4	95.0	5.0	1.5

方法7： 管柱： YMC-Pack ODS-AQ, 3 μM, 4.6 x 75 毫米

溶離劑A： 水/0.15% 甲酸

溶離劑B： 乙腈

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	95.0	5.0	1.6
4.5	10.0	90.0	1.6
5.0	10.0	90.0	1.6
5.50	90.0	10.0	1.6

方法8： 管柱： Zorbax Stable Bond C18, 1.8 μM, 3 x 30 毫米

溶離劑A： 水/0.15% 甲酸

溶離劑B： 乙腈

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	95.0	5.0	1.6
2.00	50.0	50.0	1.6
2.25	10.0	90.0	1.6
2.50	10.0	90.0	1.6
2.75	95.0	5.0	1.6

方法9： 管柱： Zorbax Stable Bond C18, 1.8 μM, 3 x 30 毫米

溶離劑A： 水/0.15% 甲酸

溶離劑B： 乙腈

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	95.0	5.0	1.6
2.25	10.0	90.0	1.6

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
2.50	10.0	90.0	1.6
2.75	95.0	5.0	1.6

方法10： 管柱： Zorbax Stable Bond C18, 3.5 μM, 4.6 x 75 毫米

溶離劑A： 水/0.15% 甲酸

溶離劑B： 乙腈

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	95.0	5.0	1.6
4.5	10.0	90.0	1.6
5.0	10.0	90.0	1.6
5.50	90.0	10.0	1.6

方法11： 管柱： X Terra C18, 3.5 μM, 4.6 x 50 毫米

偵測： 180-820 毫微米

溶離劑A： 水/0.1% 三氟醋酸

溶離劑B： 乙腈/0.1% 三氟醋酸

溫度： 40℃

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	95.0	5.0	1.5
2.0	0.0	100.0	1.5
3.0	0.0	100.0	1.5
3.4	95.0	5.0	1.5

方法12： 管柱： Merck Cromolith Flash RP18e, 4.6 x 25 毫米

溶離劑A： 水/0.1% 甲酸

溶離劑B： 乙腈/0.1% 甲酸

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	90.0	10.0	1.6
2.7	10.0	90.0	1.6
3.0	10.0	90.0	1.6
3.3	95.0	5.0	1.6

方法13：　管柱：　Merck Cromolith SpeedROD RP-18e, 4.6 x 50 毫米

溶離劑A：　水/0.1%甲酸

溶離劑B：　乙腈/0.1%甲酸

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	90.0	10.0	1.5
4.5	10.0	90.0	1.5
5.0	10.0	90.0	1.5
5.5	95.0	5.0	1.5

方法14：　管柱：　Zorbax Stable Bond C18, 3.5 μM, 4.6 x 75 毫米

溶離劑A：　水/0.15%甲酸

溶離劑B：　乙腈

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	95.0	5.0	1.6
2.0	10.0	90.0	1.6
5.0	10.0	90.0	1.6
5.5	90.0	10.0	1.6

下列製備型方法係用於逆相層析：

方法1： 管柱： Atlantis C18, 5 μM, 100 x 30 毫米

偵測： 210-500 毫微米

溶離劑A： 水/0.1%三氟醋酸

溶離劑B： 乙腈

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	95.0	5.0	5
0.5	95.0	5.0	50
8.0	5.0	95.0	50
9.0	5.0	95.0	50
9.5	95.0	5.0	50
10.0	95.0	5.0	50
10.1	95.0	5.0	5

方法2： 管柱： Varian Pursuit 5 μM, 50 x 200 毫米

溶離劑A： 水/0.1%三氟醋酸

溶離劑B： 乙腈/0.1%三氟醋酸

梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	95.0	5.0	180
1.15	95.0	5.0	180
12.4	2.0	98.0	180
14.0	2.0	98.0	180
15.3	95.0	5.0	180
15.3	95.0	5.5	180

方法3： 管柱： YMC-Pack ODS-AQ 5 μM, 30 x 100 毫米

溶離劑A： 水/0.15%甲酸

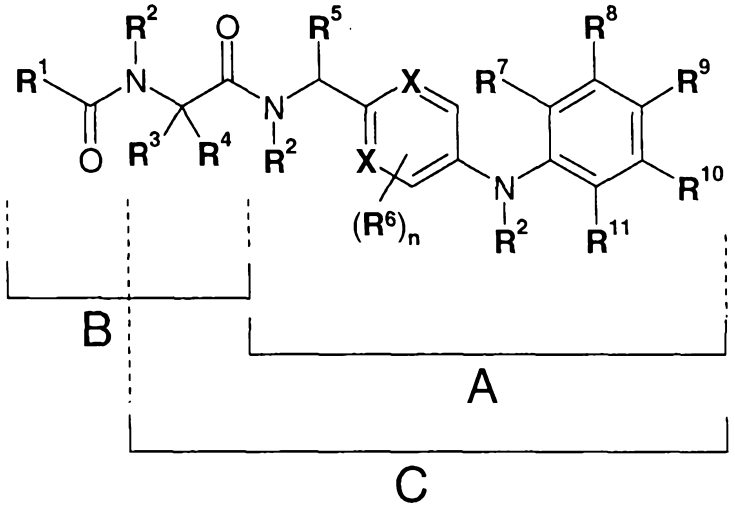
溶離劑B： 乙腈

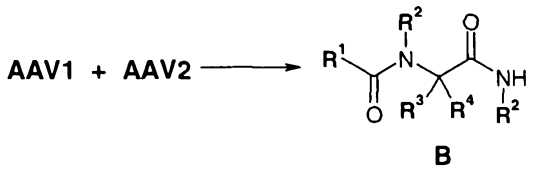
梯度液：

時間(分鐘)	%A	%B	流率(毫升/分鐘)
0.0	95.0	5.0	50
2.0	95.0	5.0	50
6.0	10.0	90.0	50
12.0	10.0	90.0	50
13	90.0	10.0	50

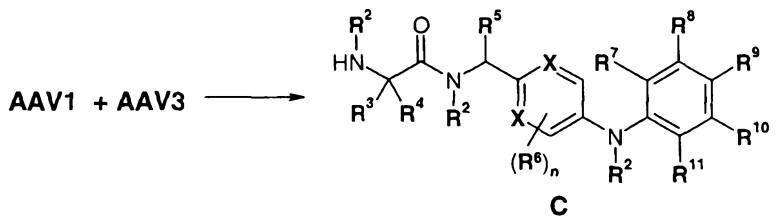
起始化合物之製備：

通式I化合物可製自下列中間物A、B及C：

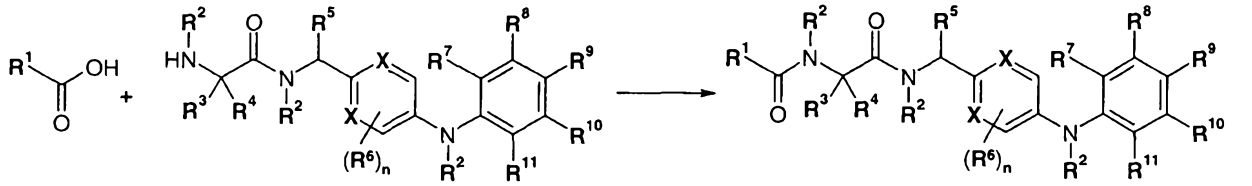




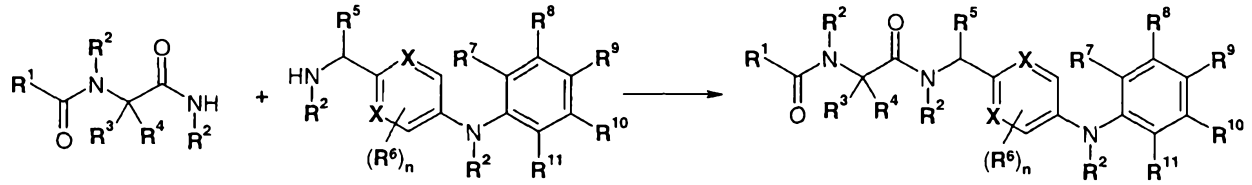
B



C



C



B A

AAV 1：醯胺偶合

將羧酸成份(1莫耳-當量)、三乙胺(2.5莫耳-當量)及TBTU(1.1莫耳-當量)在THF中之溶液，於環境溫度下攪拌30分鐘。然後添加胺成份(1.1莫耳-當量，為鹽酸鹽)，並持續攪拌過夜。接著，使混合物蒸乾，與水混合，以稀碳酸鉀溶液使其呈鹼性，且以醋酸乙酯萃取。單離產物，並藉管柱層析純化(矽膠或逆相層析法)。

AAV 2：酯水解作用

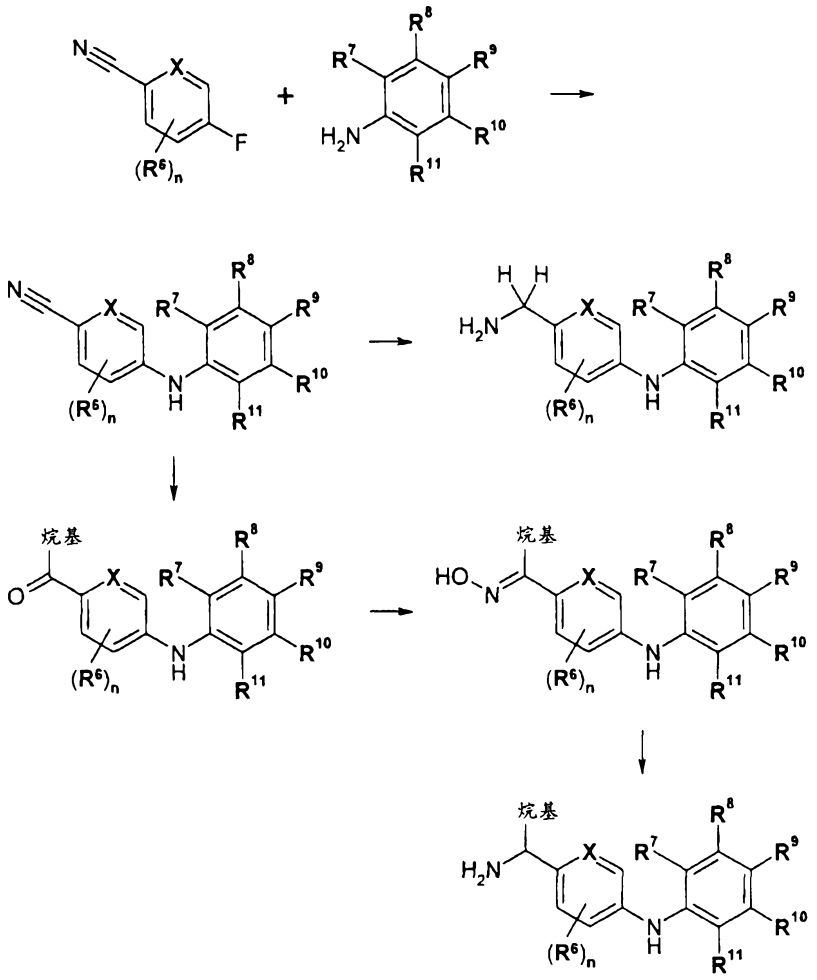
將2N氫氧化鈉溶液(2莫耳-當量)添加至酯(1莫耳-當量)在甲醇中之溶液內，並將混合物於環境溫度下攪拌1至5小時。然後，以醋酸使其酸化，且使混合物在真空中蒸發至乾涸。使如此獲得之粗產物以正常方式於矽膠上藉管柱層析純化。

AAV 3：分裂第三-丁氧羰基保護基

將第三-丁氧羰基-胺基化合物(1莫耳-當量)在二氯甲烷中之溶液與三氟醋酸(3至10莫耳-當量)合併，並於環境溫度下攪拌，直到保護基已完全分裂為止。然後，使反應混合

物蒸發至乾涸，且使如此獲得之粗產物藉層析純化。

AAV 4：中間物A之製備



將苯胺成份(1莫耳-當量)與強鹼譬如第三-丁醇鉀(1莫耳-當量)在DMSO中之溶液，於環境溫度下攪拌一小時，然後與4-氟-苯甲腈成份(1莫耳-當量)合併，並在約80℃下攪拌過夜。關於處理，使混合物經過Alox過濾，並於真空中蒸發至乾涸。

然後，於55℃及3巴過量氫壓力下，藉由添加阮尼鎳，使如此獲得之二苯胺中間產物之腈基還原成胺基甲基，並使所得之產物藉層析純化。為製備具有α-烷基苄基(例如A1、A4、A5)之中間物**A**，使腈衍生物(1莫耳-當量)溶於乙醚中，

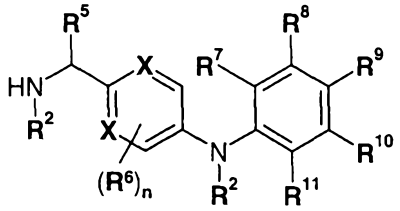
並在0至5℃下，伴隨著攪拌，將其添加至烷基溴化鎂(4莫耳-當量)在乙醚中之溶液內，接著再攪拌約30分鐘。然後，將反應混合物於-5℃下在1M鹽酸中攪拌，且將如此獲得之烷基酮單離，並以常用方式藉層析純化。

將如此獲得之酮(1莫耳-當量)在乙腈中之溶液與三乙胺(2莫耳-當量)及羥胺-鹽酸鹽(1.3莫耳-當量)合併，並回流4小時。然後添加水，並將混合物以二氯甲烷萃取。使所形成之肟自有機相單離，及藉習用方法純化。

將肟(1莫耳-當量)在甲醇中之溶液與含甲醇鹽酸(6.6莫耳-當量)合併。於添加鋅粉(1.4莫耳-當量)後，使混合物回流3小時，並攪拌。在冷卻後，將混合物與水合併，且以二氯甲烷萃取。若必要，則使如此獲得之胺藉層析純化。

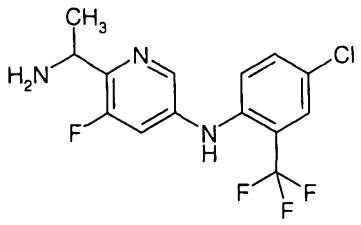
使肟還原成其相應之胺之另一種可行方式係藉由催化性氫化。關於此處理，於50℃下及在50 psi之過量氫壓力下添加阮尼鎳後，使肟在甲醇性氨溶液中氫化，直到氫吸收已結束為止。若必要，則使如此獲得之胺藉層析純化。

中間物A之製備



下列中間物A1至A31係根據一般實施方法AAV4製成：

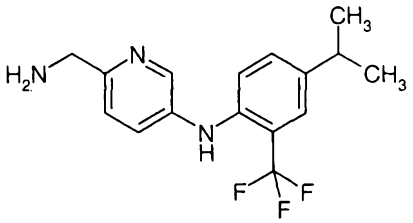
中間物A1：　[6-(1-胺基-乙基)-5-氟-吡啶-3-基]-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-胺



HPLC： R_t = 1.98 分鐘　　(方法 2)

質譜 (ESI)： [M+H]+ = 334

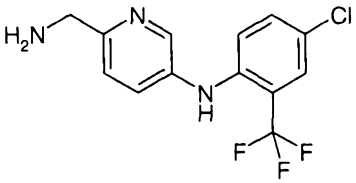
中間物 A2：　(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-異丙基-2-三氟甲基-苯基)-胺



HPLC： R_t = 1.95 分鐘　　(方法 2)

質譜 (ESI)： [M+H]+ = 310

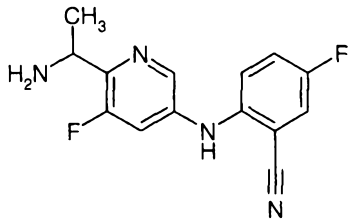
中間物 A3：　(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-胺



HPLC： R_t = 1.74 分鐘　　(方法 13)

質譜 (ESI)： [M+H]+ = 302

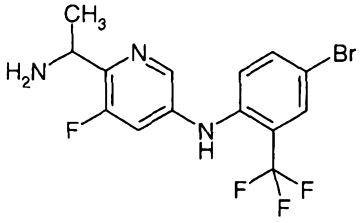
中間物 A4：　2-[6-(1-胺基-乙基)-5-氟-吡啶-3-基胺基]-5-氟-苯甲腈



HPLC： R_t = 1.39 分鐘　　(方法 2)

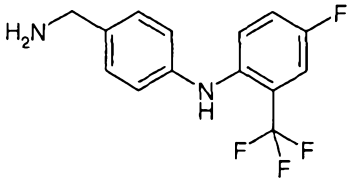
質譜 (ESI)： [M+H]+ = 275； [M-H]- = 273

中間物 A5： [6-(1-胺基-乙基)-5-氟-吡啶-3-基]-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-胺



HPLC： R_t = 1.92 分鐘 (方法 2)

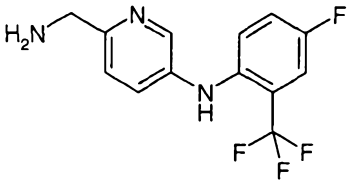
中間物 A6： (4-胺基甲基-苯基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺



質譜 (ESI)： [M+H]+ = 285

薄層層析 (矽膠，CH_2Cl_2 / 乙醇 19:1)： R_f = 0.16

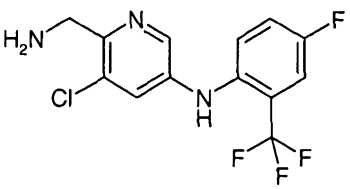
中間物 A7： (6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺



HPLC： R_t = 2.06 分鐘 (方法 3)

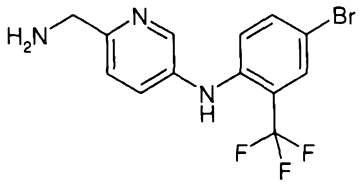
質譜 (ESI)： [M+H]+ = 286； [M-H]- = 284

中間物 A8： (6-胺基甲基-5-氯-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺



質譜 (ESI)： [M+H]+ = 320； [M-H]- = 320

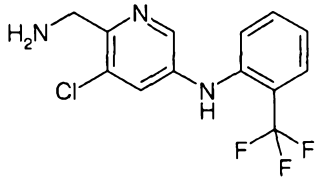
中間物A9： (6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-胺



HPLC： R_t = 1.97分鐘 (方法2)

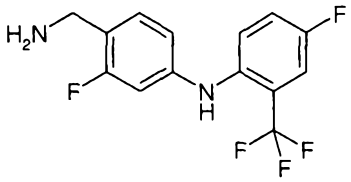
質譜(ESI)： [M+H]+ = 346

中間物A10： (6-胺基甲基-5-氯-吡啶-3-基)-(2-三氟甲基-苯基)-胺



薄層層析(矽膠，CH_2Cl_2/乙醇/NH_4OH 9:1:0.1)： R_f = 0.52

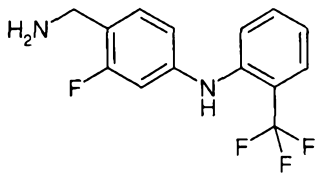
中間物A11： (4-胺基甲基-3-氟苯基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺



質譜(ESI)： [M+H]+ = 303

薄層層析(矽膠，CH_2Cl_2/乙醇 19:1)： R_f = 0.08

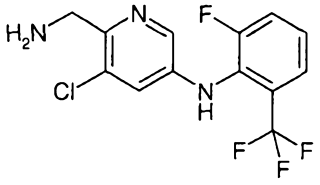
中間物A12： (4-胺基甲基-3-氟苯基)-(2-三氟甲基-苯基)-胺



質譜(ESI)： [M-H]- = 283

薄層層析(矽膠，CH_2Cl_2/乙醇 19:1)： R_f = 0.09

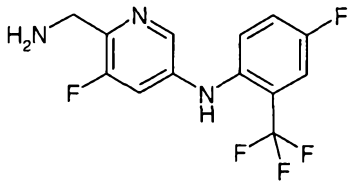
中間物A13： (6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-胺



質譜(ESI)： [M+H]+ = 320

薄層層析(矽膠，CH_2Cl_2/乙醇/NH_4OH 9:1:0.1)： R_f = 0.58

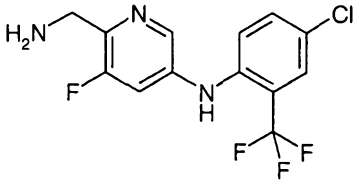
中間物A14： (6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺



質譜(ESI)： [M+H]+ = 304

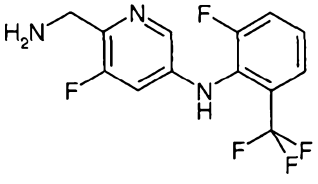
薄層層析(矽膠，CH_2Cl_2/乙醇/NH_4OH 9:1:0.1)： R_f = 0.56

中間物A15： (6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-胺



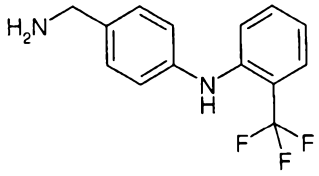
質譜(ESI)： [M+H]+ = 320； [M-H]- = 318

中間物A16： (6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-胺



HPLC： R_t = 1.44 分鐘 (方法2)

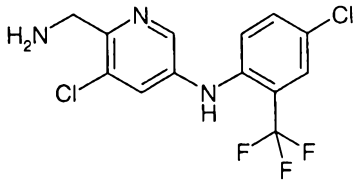
中間物A17： (4-胺基甲基-苯基)-(2-三氟甲基-苯基)-胺



HPLC： R_t = 1.36 分鐘 (方法1)

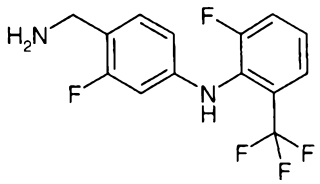
質譜(ESI)： $[M+H-NH_3]+ = 250$

中間物A18： (6-胺基甲基-5-氯-吡啶-3-基)-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-胺



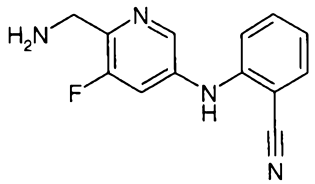
HPLC： R_t = 2.05 分鐘 (方法2)

中間物A19： (4-胺基甲基-3-氟苯基)-(6-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺



薄層層析(矽膠，CH_2Cl_2/乙醇9:1)： R_f = 0.18

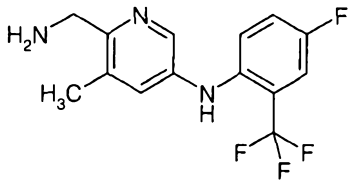
中間物A20： 2-(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基胺基)-苯甲腈



HPLC： R_t = 1.14 分鐘 (方法2)

質譜(ESI)： $[M+H]+ = 243$

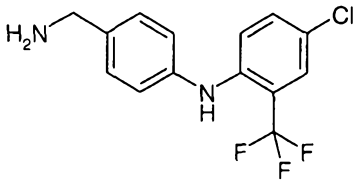
中間物A21： (6-胺基甲基-5-甲基-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺



HPLC： R_t = 1.79 分鐘　　(方法 2)

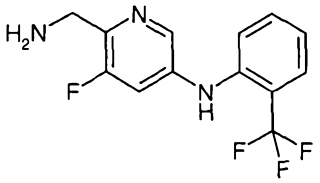
質譜 (ESI)： [M+H]+ = 300

中間物 A22：　(4-胺基甲基-苯基)-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-胺



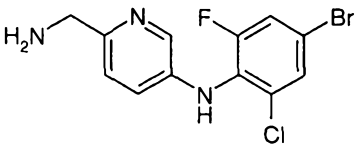
質譜 (ESI)： [M+H-NH_3]+ = 284/286

中間物 A23：　(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(2-三氟甲基-苯基)-胺



質譜 (ESI)： [M+H]+ = 286

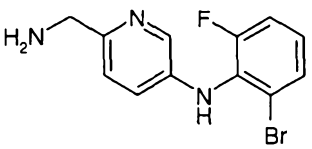
中間物 A24：　(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-溴基-2-氯基-6-氟苯基)-胺



HPLC： R_t = 1.87 分鐘　　(方法 2)

質譜 (ESI)： [M+H]+ = 330

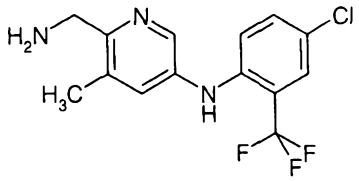
中間物 A25：　(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(2-溴基-6-氟苯基)-胺



HPLC： R_t = 2.18 分鐘　　(方法 2)

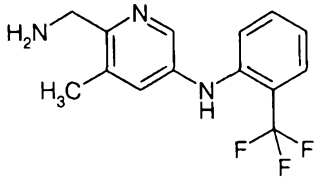
質譜(ESI)：[M+H]+ = 296

中間物A26：　(6-胺基甲基-5-甲基-吡啶-3-基)-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-胺



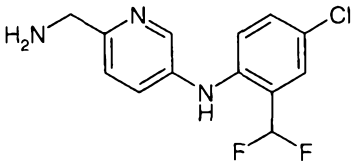
HPLC：R_t = 2.33分鐘　　(方法2)

中間物A27：　(6-胺基甲基-5-甲基-吡啶-3-基)-(2-三氟甲基-苯基)-胺



質譜(ESI)：[M+H]+ = 282

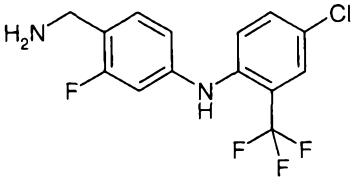
中間物A28：　(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-氯基-2-二氟甲基-苯基)-胺



HPLC：R_t = 1.66分鐘　　(方法2)

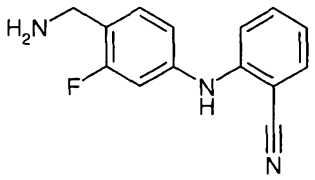
質譜(ESI)：[M+H]+ = 284

中間物A29：　(4-胺基甲基-3-氟苯基)-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-胺



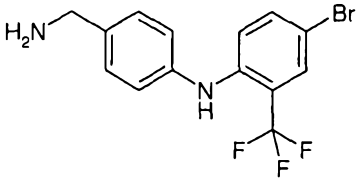
HPLC：R_t = 1.83分鐘　　(方法2)

中間物A30：　2-(4-胺基甲基-3-氟苯基胺基)-苯甲腈



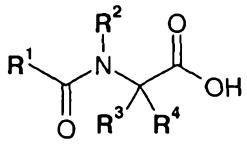
HPLC：R_t = 1.38 分鐘　　(方法 2)

中間物 A31：　(4-胺基甲基-苯基)-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-胺



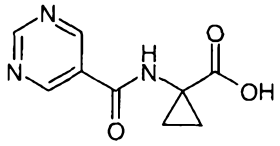
HPLC：R_t = 1.81 分鐘　　(方法 2)

中間物 B 之製備



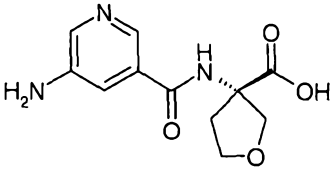
下列中間物 B1 至 B11 係根據一般實施方法 AAV1，藉由醯胺偶合，並根據一般實施方法 AAV2，藉由後續酯皂化作用而製成：

中間物 B1：　1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸



質譜 (ESI)：[M+H]+ = 208；[M-H]- = 206

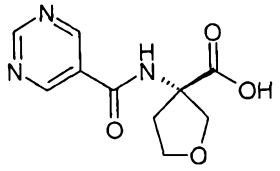
中間物 B2：　(S)-3-[(5-胺基-吡啶-3-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸



HPLC：R_t = 0.85 分鐘　　(方法 7)

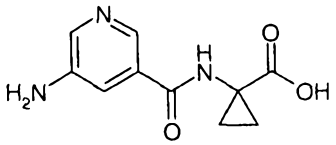
質譜 (ESI)：[M+H]+ = 252

中間物B3： (S)-3-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸



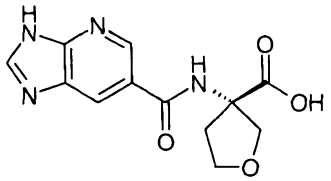
質譜(ESI)： [M+H]+ = 238； [M-H]- = 236

中間物B4： 1-[(5-胺基-吡啶-3-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸



質譜(ESI)： [M+H]+ = 222

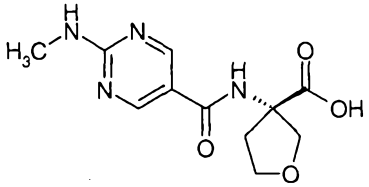
中間物B5： (S)-3-[(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸



HPLC： R_t = 1.49 分鐘 (方法3)

質譜(ESI)： [M-H]- = 275

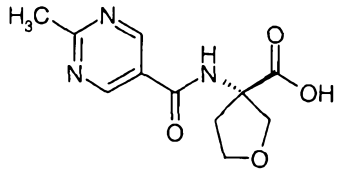
中間物B6： (S)-3-[(2-甲胺基-嘧啶-5-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸



HPLC： R_t = 0.47 分鐘 (方法2)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 267

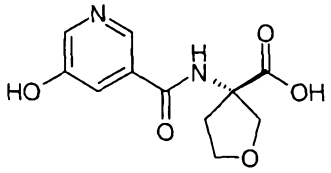
中間物B7： (S)-3-[(2-甲基-嘧啶-5-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸



HPLC： R_t = 0.43 分鐘　　(方法 2)

質譜 (ESI)： [M+H]+ = 252； [M-H]- = 250

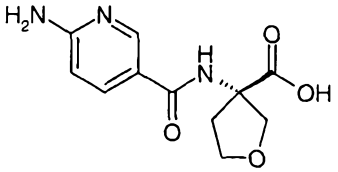
中間物 B8：　(S)-3-[(5-羥基-吡啶-3-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸



HPLC： R_t = 0.48 分鐘　　(方法 2)

質譜 (ESI)： [M+H]+ = 253

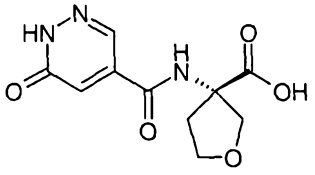
中間物 B9：　(S)-3-[(6-胺基-吡啶-3-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸



HPLC： R_t = 0.33 分鐘　　(方法 2)

質譜 (ESI)： [M+H]+ = 252； [M-H]- = 250

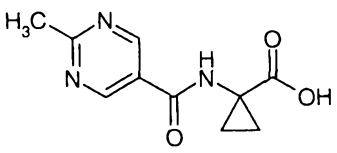
中間物 B10：　(S)-3-[(6-酮基-1,6-二氫-嗒吡-4-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸



HPLC： R_t = 0.33 分鐘　　(方法 2)

質譜 (ESI)： [M+H]+ = 254

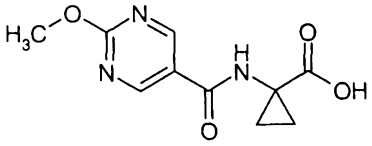
中間物 B11：　1-[(2-甲基-嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸



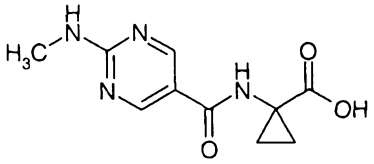
質譜 (ESI)： [M+H]+ = 222； [M-H]- = 220

下列中間物B12至B15可以類似方式製成：

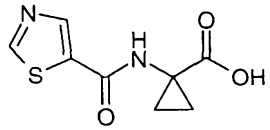
中間物B12：



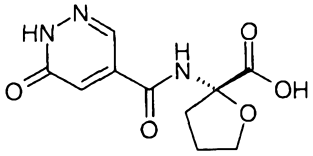
中間物B13：



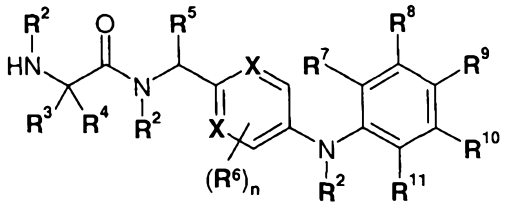
中間物B14：



中間物B15：

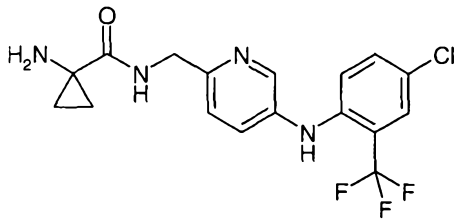


中間物C之製備



下列中間物C1至C22係根據一般實施方法AAV1，藉由醯胺偶合，並根據一般實施方法AAV3，藉由第三-丁氧羰基-保護基之後續分裂而製成：

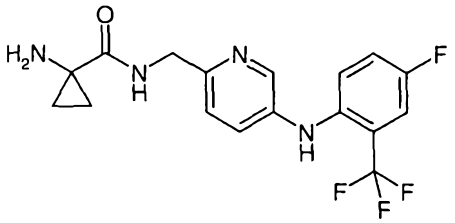
中間物C1： 1-胺基-環丙烷羧酸-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺



HPLC： R_t = 1.55 分鐘　　（方法 13）

質譜 (ESI)： [M-H]- = 383

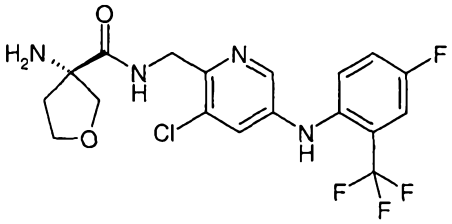
中間物 C2：　1-胺基-環丙烷羧酸-[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺



HPLC： R_t = 2.33 分鐘　　（方法 7）

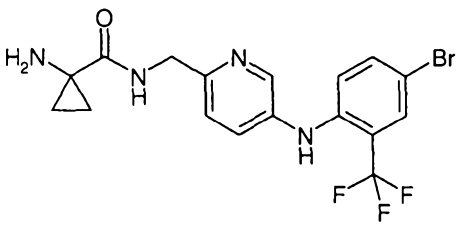
質譜 (ESI)： [M+H]+ = 369； [M-H]- = 367

中間物 C3：　(S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸-[3-氯基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺



質譜 (ESI)： [M+H]+ = 433

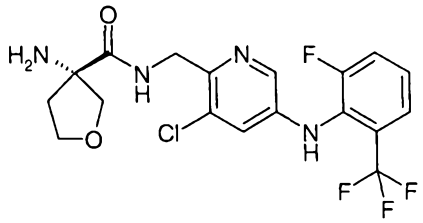
中間物 C4：　1-胺基-環丙烷羧酸-[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺



HPLC： R_t = 1.65 分鐘　　（方法 2）

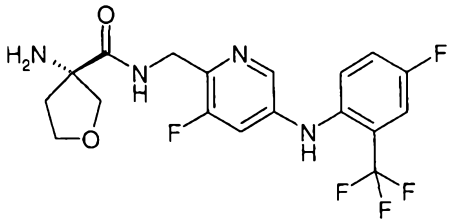
質譜 (ESI)： [M+H]+ = 429

中間物 C5： (S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸-[3-氯基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺



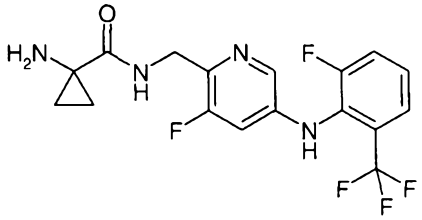
質譜 (ESI)： [M+H]+ = 433

中間物 C6： (S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸-[3-氟基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺



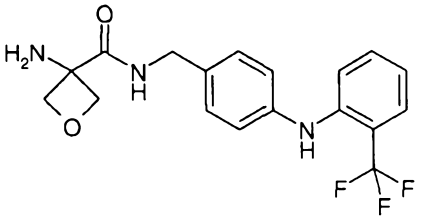
質譜 (ESI)： [M+H]+ = 417

中間物 C7： 1-胺基-環丙烷羧酸-[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺



HPLC： R_t = 1.50 分鐘 (方法 2)

中間物 C8： 3-胺基-環氧丙烷-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



(a) 3-二苄基胺基-環氧丙烷-3-甲腈

將3-環氧丙酮(908毫克，12.6毫莫耳)、二苄胺(6.08毫升，31.6毫莫耳)及氯化三甲基矽烷(2.00毫升，15.8毫莫耳)在20毫升濃醋酸中之溶液於60℃下攪拌過夜。在冷卻後，以濃氨將其調整至pH 10，並以氯仿萃取溶液。於蒸發後，獲得粗產物，使其經過矽膠藉層析純化。

$C_{18}H_{18}N_2O$ (278.35)

質譜(ESI)：[M+H]+ = 279

(b) 3-二苄基胺基-環氧丙烷-3-羧酸

使3-二苄基胺基-環氧丙烷-3-甲腈(370毫克，1.33毫莫耳)與5毫升4M氫氧化鈉溶液在20毫升乙醇中之溶液回流過夜，然後以1M鹽酸中和劑中和，並蒸發至乾涸。使如此獲得之粗產物藉層析純化。

$C_{18}H_{19}NO_3$ (297.35)

質譜(ESI)：[M+H]+ = 298

(c) 3-二苄基胺基-環氧丙烷-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺

根據一般實施方法AAV1，藉由醯胺偶合，製自3-二苄基胺基-環氧丙烷-3-羧酸與4-(2-三氟甲基-苯基-胺基)-苄胺。

$C_{32}H_{30}F_3N_3O_2$ (545.59)

質譜(ESI)：[M+H]+ = 546

(d) 3-胺基-環氧丙烷-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺

使3-二苄基胺基-環氧丙烷-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺

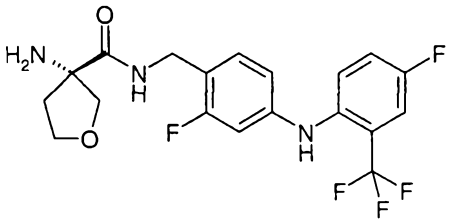
基)-苄基醯胺(32.0毫克，0.059毫莫耳)溶於10毫升甲醇中，與20毫克Pd/炭(10%)合併，及在環境溫度下，於3巴氫壓力下脫苄基化。

$C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$ (365.35)

HPLC：R_t = 1.93分鐘　　(方法5)

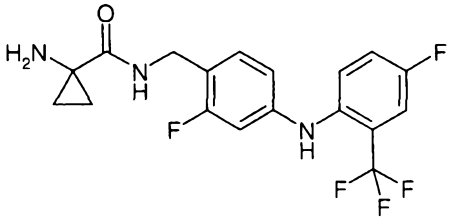
質譜(ESI)：[M+H]+ = 366

中間物C9：　(S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸-2-氟基-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



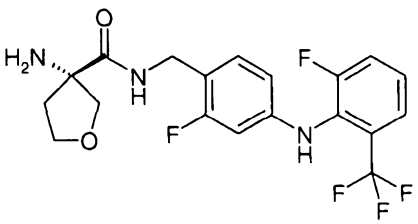
質譜(ESI)：[M+H]+ = 416

中間物C10：　1-胺基-環丙烷羧酸-2-氟基-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



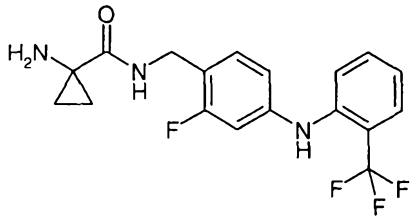
質譜(ESI)：[M+H]+ = 386

中間物C11：　(S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸-2-氟基-4-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



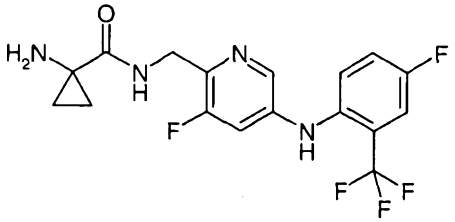
質譜(ESI)：[M+H]+ = 416

中間物C12： 1-胺基-環丙烷羧酸-2-氟基-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



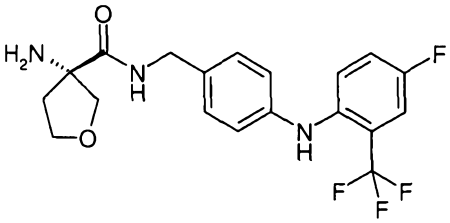
質譜(ESI)： [M+H]+ = 368

中間物C13： 1-胺基-環丙烷羧酸-[3-氟基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺



質譜(ESI)： [M+H]+ = 387

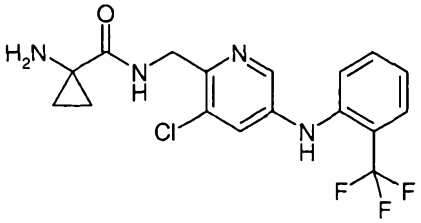
中間物C14： (S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



HPLC： R_t = 1.99 分鐘 (方法2)

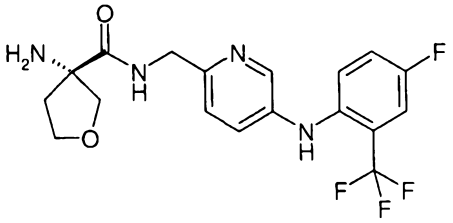
質譜(ESI)： [M+H]+ = 398

中間物C15： 1-胺基-環丙烷羧酸-[3-氯基-5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺



質譜 (ESI)： [M+H]+ = 385

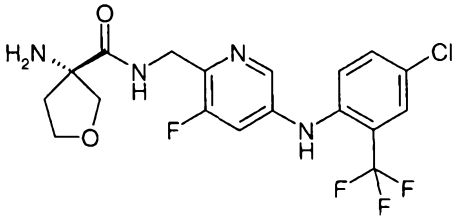
中間物 C16： (S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸-[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺



HPLC： R_t = 1.34 分鐘 (方法 2)

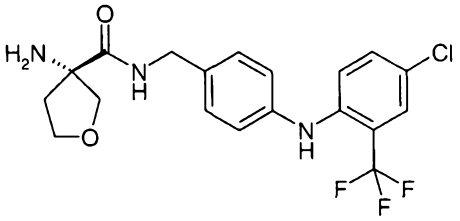
質譜 (ESI)： [M+H]+ = 399

中間物 C17： (S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-醯胺



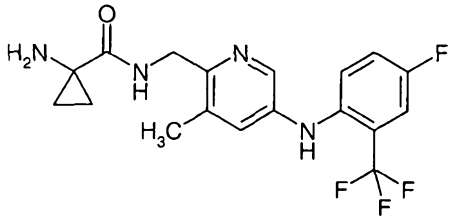
HPLC： R_t = 2.35 分鐘 (方法 2)

中間物 C18： (S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



HPLC： R_t = 2.41 分鐘 (方法 2)

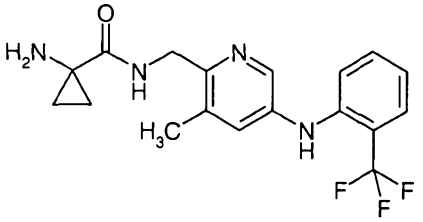
中間物 C19： 1-胺基-環丙烷羧酸-[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-甲基-吡啶-2-基甲基]-醯胺



HPLC： R_t = 1.24 分鐘　　（方法 2）

質譜 (ESI)： [M+H]+ = 383

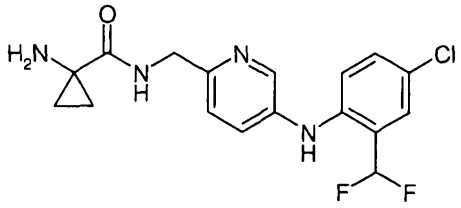
中間物 C20：　1-胺基-環丙烷羧酸-[3-甲基-5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺



HPLC： R_t = 1.30 分鐘　　（方法 2）

質譜 (ESI)： [M+H]+ = 365

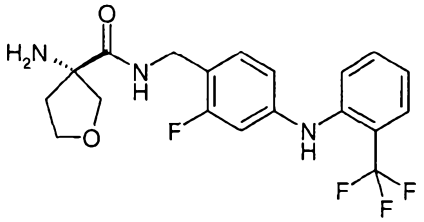
中間物 C21：　1-胺基-環丙烷羧酸-[5-(4-氯基-2-二氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺



HPLC： R_t = 1.48 分鐘　　（方法 2）

質譜 (ESI)： [M+H]+ = 367

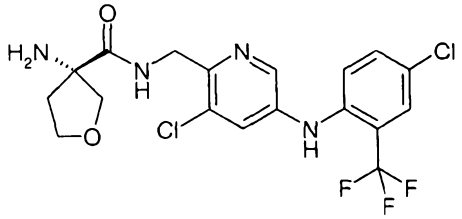
中間物 C22：　(S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸 2-氟基-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



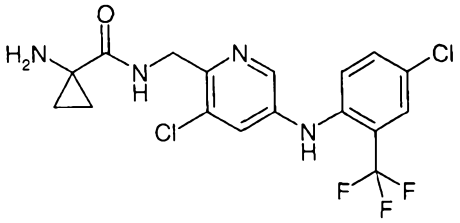
質譜 (ESI)： [M+H]+ = 398

下列中間物C23至C25可以類似方式製成：

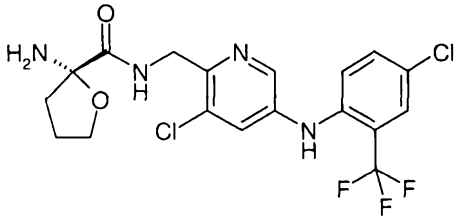
中間物C23：



中間物C24：

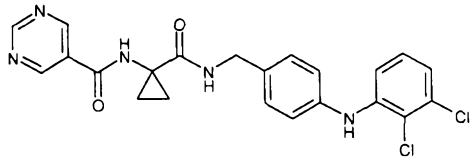


中間物C25：



最終化合物之製備：

實例1： 嘧啶-5-羧酸N-(1-(4-(2,3-二氯苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺



1a) **1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸乙酯**

將15.74克(126.9毫莫耳)嘧啶-5-羧酸、43.57毫升(312.6毫莫耳)三乙胺及44.61克(138.9毫莫耳)TBTU在460毫升THF中之溶液於環境溫度下攪拌30分鐘。然後添加9.11克(127.3毫莫耳)1-胺基-環丙烷-羧酸乙酯鹽酸鹽，並將混合物再攪拌過夜。接著，使混合物蒸乾，且將殘留物與200毫升水合併，

以稀碳酸鉀溶液使其呈鹼性，及以醋酸乙酯萃取。使中間產物藉管柱層析純化(矽膠，二氯甲烷+0-4%甲醇)。

產率：　　理論值之95%

$C_{11}H_{13}N_3O_3$　　(235.24)

R_t = 1.23分鐘　　方法1

1b)　**1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸**

將28.39毫升2N氫氧化鈉溶液添加至13.36克(56.79毫莫耳)1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸乙酯在240毫升甲醇中之溶液內，並將混合物於環境溫度下攪拌一小時。然後，以濃醋酸使其酸化，並在真空中蒸發至乾涸。使如此獲得之粗產物藉管柱層析純化(矽膠，二氯甲烷+5-30% 10%醋酸在甲醇中)。

產率：　　理論值之100%

$C_9H_9N_3O_3$　　(207.19)

R_t = 1.23分鐘　　方法1

1c)　**N-(4-胺基甲基)苯基)-2,3-二氟苯胺-三氟醋酸鹽**

將32毫克(0.2毫莫耳)2,3-二氟苯胺與22毫克(0.2毫莫耳)第三-丁醇鉀在9毫升DMSO中之溶液於環境溫度下攪拌一小時，接著與24毫克(0.2毫莫耳)4-氟基苯甲腈合併，及在80℃下再攪拌過夜。關於處理，使反應混合物經過Alox B過濾，以DMF洗滌，並於真空中蒸發至乾涸。使殘留物在100微升甲醇性氨溶液中，使用作為觸媒之20毫克阮尼鎳，於55℃下，在3巴之氫壓力下氫化5小時。然後濾出觸媒，將濾液去除溶劑，且使粗產物藉HPLC純化(方法1)。

產率：　　理論值之47%

$C_{13}H_{12}Cl_2N_2$　　(267.15)

1d)　**嘧啶-5-羧酸N-(1-(4-(2,3-二氯苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

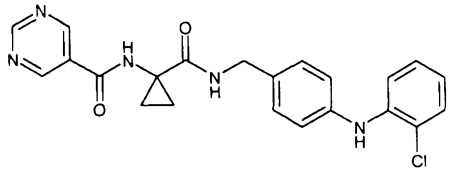
0.5毫升(3.6毫莫耳)三乙胺、433毫克(1.35毫莫耳)TBTU及326毫克(1.2毫莫耳)N-(4-胺基甲基)苯基)-2,3-二氯苯胺-三氟醋酸鹽(得自1c)添加至250毫克(1.2毫莫耳)1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)在15毫升四氫呋喃中之溶液內。將混合物於環境溫度下攪拌過夜，然後蒸發至乾涸，及藉HPLC純化(方法1)。

產率：　　理論值之16%

$C_{22}H_{19}Cl_2N_5O_3$　　(456.32)

R_t = 2.1分鐘　　方法5

實例2：　嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(2-氯苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺



2a)　**N-(4-(胺基甲基)苯基)-2-氯苯胺**

類似方法(1c)，標題化合物係自2-氯苯胺、4-氟基苯甲腈及阮尼鎳開始而製成。

$C_{13}H_9ClN_2$　　(228.68)

2b)　**嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(2-氯苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

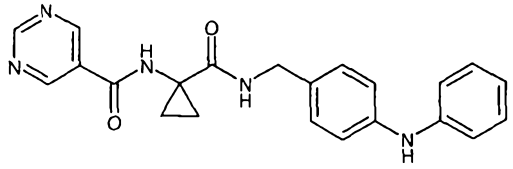
類似方法(1d)，標題化合物係自N-(4-(胺基甲基)苯基)-2-氯

苯胺(得自2a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)開始而製成。

$C_{22}H_{20}ClN_5O_2$ (421.88)

R_t = 2.13分鐘 方法6

實例3： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺



3a) **4-(胺基甲基)-N-苯基苯胺**

類似方法(1c)，標題化合物係自苯胺、4-氟基苯甲腈及阮尼鎳開始而製成。

$C_{13}H_{14}N_2$ (199.26)

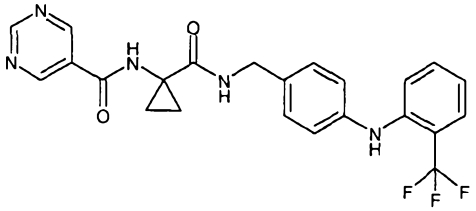
3b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係自4-(胺基甲基)-N-苯基苯胺(得自3a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)開始而製成。

$C_{22}H_{20}ClN_5O_2$ (421.88)

R_t = 1.82分鐘 方法5

實例4： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺



4a) **N-(4-(胺基甲基)苯基)-2-(三氟甲基)苯胺**

類似方法(1c)，標題化合物係自2-(三氟甲基)苯胺、4-氟基苯甲腈及阮尼鎳開始而製成。

$C_{14}H_{13}F_3N_2$ (266.26)

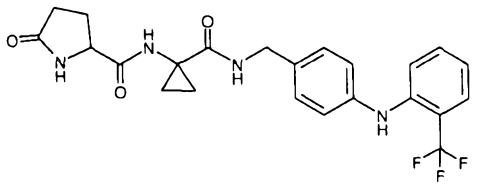
4b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係自N-(4-(胺基甲基)苯基)-2-(三氟甲基)苯胺(得自4a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)開始而製成。

$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2$ (455.43)

R_t = 2.27分鐘 方法6

實例5： 5-酮基-四氫吡咯-2-羧酸-{1-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



5a) **1-胺-N-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺**

將376毫克(1.87毫莫耳)1-(第三-丁氧羰基胺基)環丙烷羧酸在20毫升DMF中之溶液與0.4毫升(2.85毫莫耳)三乙胺及600毫克(1.87毫莫耳)TBTU合併，並於環境溫度下攪拌5分鐘。然後添加500毫克N-(4-(胺基甲基)苯基)-2-(三氟甲基)苯胺(得自4a)，且將混合物在環境溫度下攪拌度過週末。接著，使混合物經過Alox B過濾，以DMF：甲醇=9:1洗滌，及在真空中蒸發至乾涸。將殘留物與二氯甲烷及三氟醋酸之1:1混

合物合併，並於環境溫度下攪拌一小時。使反應混合物在真空中蒸發至乾涸，且使粗產物藉管柱層析純化(矽膠，二氯甲烷+2-8%甲醇：氨=9:1)。

產率：　　理論值之16%

$C_{22}H_{19}Cl_2N_5O_3$　　(456.32)

5b)　5-酮基-四氫吡咯-2-羧酸-{1-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺

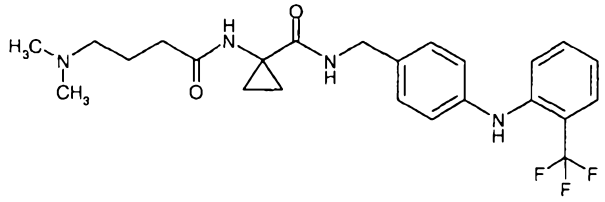
類似方法(1d)，標題化合物係自1-胺基-N-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺(得自5a)與5-酮基四氫吡咯-2-羧酸開始而製成。

$C_{23}H_{23}F_3N_4O_3$　　(460.46)

R_t=1.89分鐘　　方法5

下列實例6至22係類似方法(1d)，製自1-胺基-N-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺及其相應之酸類：

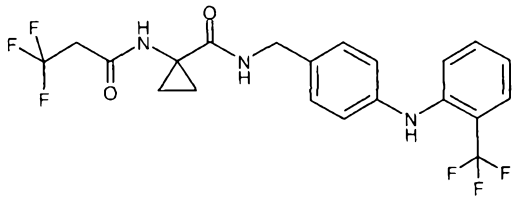
實例6：　1-(4-二甲胺基-丁醯基胺基)-環丙烷羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{24}H_{29}F_3N_4O_2$　　(462.5)

R_t=1.67分鐘　　方法5

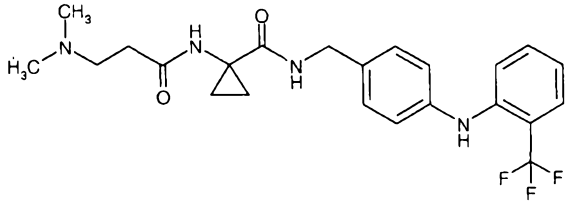
實例7：　1-(3,3,3-三氟-丙醯基胺基)-環丙烷羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{21}H_{19}F_6N_3O_2$ (459.4)

R_t = 2.21 分鐘 方法 5

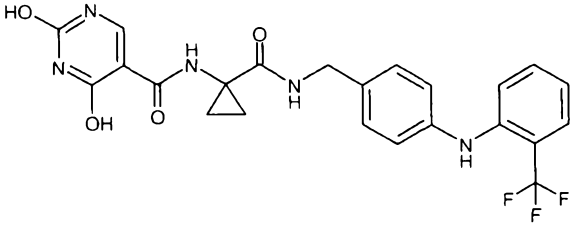
實例 8： 1-(3-二甲胺基-丙醯基胺基)-環丙烷羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{23}H_{27}F_3N_4O_2$ (448.5)

R_t = 1.67 分鐘 方法 5

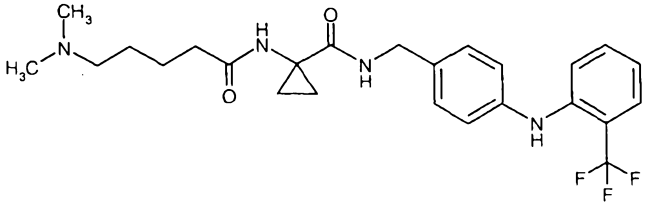
實例 9： 2,4-二羥基-嘧啶-5-羧酸-{1-[4-(2-三氟甲基-苯基-胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



$C_{23}H_{20}F_3N_5O_4$ (487.4)

R_t = 1.93 分鐘 方法 5

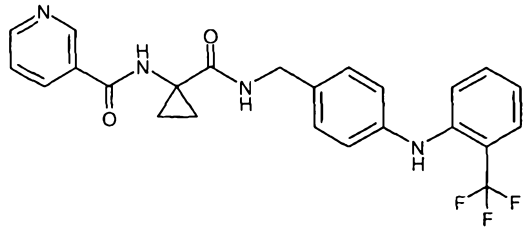
實例 10： 1-(5-二甲胺基-戊醯基胺基)-環丙烷羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{25}H_{31}F_3N_4O_2$ (476.5)

R_t = 1.69 分鐘　　方法 5

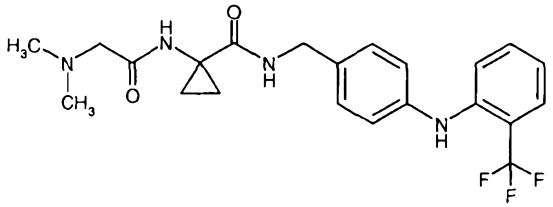
實例 11： N-{1-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-菸鹼醯胺



$C_{24}H_{21}F_3N_4O_2$　　(454.4)

R_t = 1.79 分鐘　　方法 5

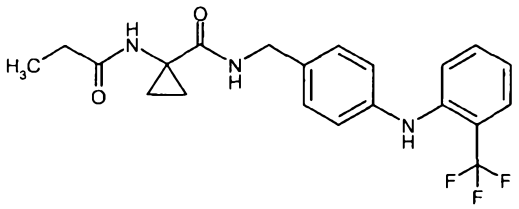
實例 12： 1-(2-二甲胺基-乙醯胺基)-環丙烷羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{22}H_{25}F_3N_4O_2$　　(434.5)

R_t = 1.68 分鐘　　方法 5

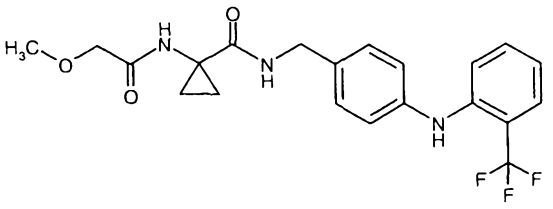
實例 13： 1-丙醯基胺基-環丙烷羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基-胺基)-苄基醯胺



$C_{21}H_{22}F_3N_3O_2$　　(405.4)

R_t = 2.09 分鐘　　方法 5

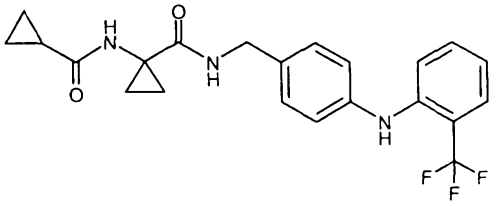
實例 14： 1-(2-甲氧基-乙醯胺基)-環丙烷羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$ (421.4)

R_t = 2.07 分鐘 方法 5

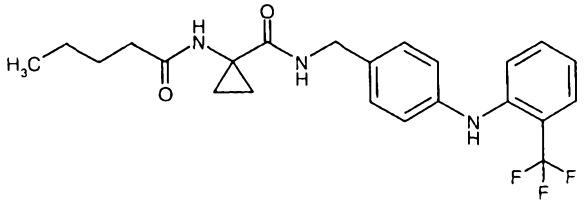
實例 15： 1-(環丙烷羰基-胺基)-環丙烷羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$ (417.4)

R_t = 2.13 分鐘 方法 5

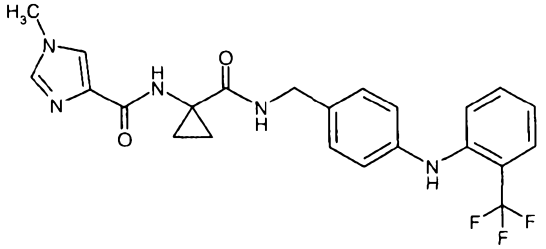
實例 16： 1-戊醯基胺基-環丙烷羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基-胺基)-苄基醯胺



$C_{23}H_{26}F_3N_3O_2$ (433.5)

R_t = 2.24 分鐘 方法 5

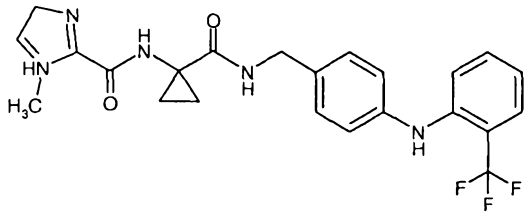
實例 17： 1-甲基-1H-咪唑-4-羧酸-{1-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



$C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$ (457.5)

R_t = 1.73 分鐘　　方法 5

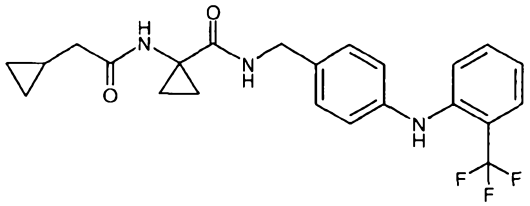
實例 18： 1-甲基-4H-咪唑-2-羧酸-{1-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



$C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$　　(457.5)

R_t = 1.88 分鐘　　方法 5

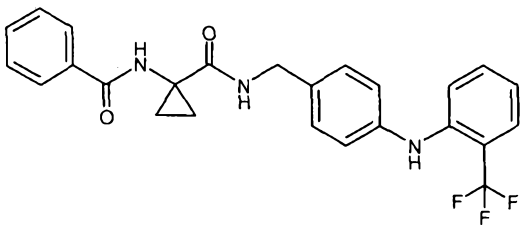
實例 19： 1-(2-環丙基-乙醯胺基)-環丙烷羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{23}H_{24}F_3N_3O_2$　　(431.5)

R_t = 2.18 分鐘　　方法 5

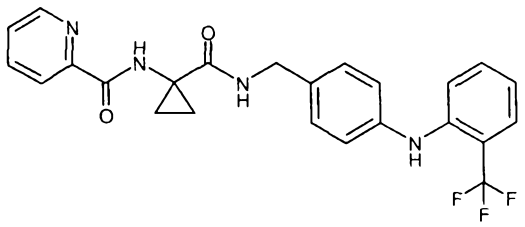
實例 20： N-{1-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-苯甲醯胺



$C_{25}H_{22}F_3N_3O_2$　　(453.5)

R_t = 2.26 分鐘　　方法 5

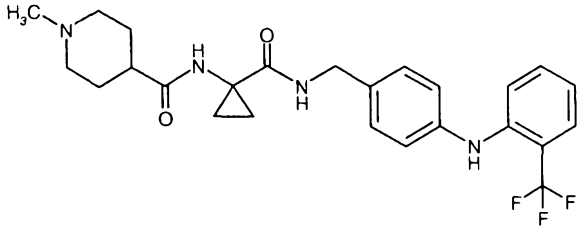
實例 21： 吡啶-2-羧酸{1-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



$C_{24}H_{21}F_3N_4O_2$ (454.4)

R_t = 2.20 分鐘 方法 5

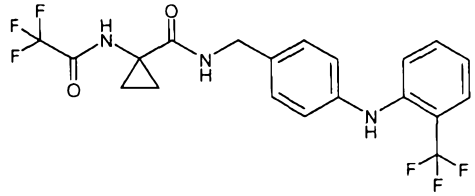
實例 22： 1-甲基-六氫吡啶-4-羧酸{1-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



$C_{25}H_{29}F_3N_4O_2$ (474.5)

R_t = 1.68 分鐘 方法 5

實例 23： 1-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-N-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)-環丙烷羧醯胺

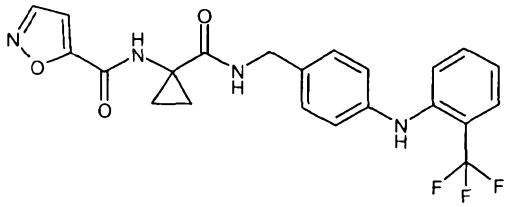


類似方法(1d)，標題化合物係自1-胺基-N-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺(得自5a)與三氟醋酸開始而製成。

$C_{20}H_{17}F_6N_3O_2$ (445.37)

R_t = 2.27 分鐘 方法 5

實例 24： N-(1-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)-異噁唑-5-羧醯胺



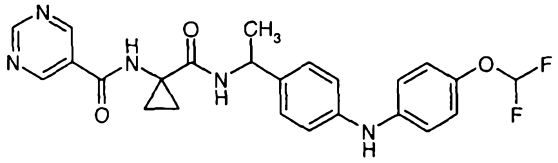
將20毫克(0.15毫莫耳)異噁唑-5-氯化碳醯添加至35毫克(0.1毫莫耳)1-胺基-N-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺(得自5a)與70微升(0.50毫莫耳)三乙胺在1毫升DMF中之溶液內，並將混合物於環境溫度下攪拌過夜。使反應混合物藉製備型RP-HPLC-MS，以溶離劑梯度液(水：乙腈+0.1%三氟醋酸=95:5至5:95)純化。

產率：　　理論值之29%

$C_{22}H_{19}F_3N_4O_3$　　(444.41)

R_t=2.42分鐘　　方法6

實例25：　嘧啶-5-羧酸N-(1-(1-(4-(4-(二氟甲氧基)苯基胺基)苯基)乙基胺甲醯基)環丙基)醯胺



25a)　**1-(4-(4-(二氟甲氧基)苯基胺基)苯基)乙酮**

反應係在保護氣體(氬)下進行。將2.39克(12毫莫耳)1-(4-溴苯基)乙酮、0.99毫升(8毫莫耳)4-(二氟甲氧基)苯胺、2.21克(16毫莫耳)碳酸鉀、150毫克(0.8毫莫耳)碘化銅及180毫克(1.6毫莫耳)L-脯胺酸在12毫升DMSO中之混合物於95℃下攪拌72小時。將反應混合物添加至水中，與少量氨混合，以第三-丁基-甲基醚萃取兩次。使合併之有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，並在真空中蒸發至乾涸。使殘留物藉管柱層析純

化(矽膠，石油醚+30%醋酸乙酯)。使產物直接進一步反應。

產率：　　理論值之33%

$C_{15}H_{13}F_2NO_2$　　(277.27)

R_t=1.98分鐘　　方法1

25b) **(Z)-1-(4-(4-(二氟甲氧基)苯基胺基)苯基)乙酮-肟**

將1.08克(3.9毫莫耳)1-(4-(4-(二氟甲氧基)苯基胺基)苯基)乙酮與0.92毫升(15.58毫莫耳)50%羥胺水溶液在10毫升乙醇中之混合物於100℃下攪拌3小時。使反應混合物在真空中蒸發至乾涸，並使殘留物藉製備型HPLC純化(方法2)。

產率：　　理論值之19%

$C_{15}H_{14}F_2N_2O_2$　　(292.28)

R_t=1.96分鐘　　方法1

25c) **4-(1-胺基乙基)-N-(4-(二氟甲氧基)苯基)苯胺**

使20毫升甲醇性氨溶液中之0.22克(0.75毫莫耳)(Z)-1-(4-(4-(二氟甲氧基)苯基胺基)苯基)乙酮-肟藉由添加50毫克阮尼鎳，於50℃下，在50 psi之氫壓力下氫化5小時。然後濾出觸媒，並使濾液蒸發至乾涸。使如此獲得之粗產物直接進一步反應。

$C_{15}H_{16}F_2N_2O$　　(278.3)

R_t=1.37分鐘　　方法1

25d) **嘧啶-5-羧酸N-(1-(1-(4-(4-(二氟甲氧基)苯基胺基)苯基)乙基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

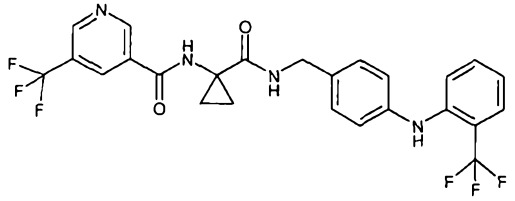
類似方法(1d)，標題化合物係自4-(1-胺基乙基)-N-(4-(二氟甲氧基)苯基)苯胺(得自25c)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷

羧酸(得自1b)開始而製成。

$C_{24}H_{23}F_2N_5O_3$ (467.47)

R_t = 1.78分鐘 方法1

實例26： 5-(三氟甲基)-N-(1-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)菸鹼醯胺



26a) **5-(三氟甲基)菸鹼酸**

將1.5克3-溴基-5-(三氟甲基)吡啶在50毫升甲苯中之溶液，於-75℃下，逐滴添加至9.96毫升(15.9毫莫耳)在己烷中之1.6莫耳濃度丁基鋰溶液與3.98毫升(8毫莫耳)在乙醚中之2莫耳濃度丁基氯化鎂溶液及10毫升THF之混合物內。20分鐘後，添加20克(454毫莫耳)乾冰，並將混合物於-75℃下再一次攪拌20分鐘，且在室溫下3小時。將反應混合物與50毫升之1莫耳濃度氫氧化鈉溶液合併，及以乙醚萃取兩次。以4莫耳濃度鹽酸使水相酸化，並以乙醚萃取三次。使合併之有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，且在真空中蒸發至乾涸。將殘留物與二氯甲烷混合，並將所形成之沉澱物抽氣過濾，及在循環空氣乾燥器中，於55℃下乾燥。

產率： 理論值之9%

$C_7H_4F_3NO_2$ (191.11)

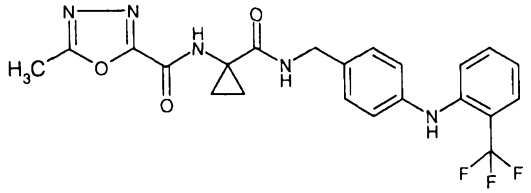
26b) **5-(三氟甲基)-N-(1-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)菸鹼醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係自1-胺-N-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺(得自5a)與5-(三氟甲基)菸鹼酸(得自26a)開始而製成。

$C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$ (459.42)

R_t = 2.41分鐘 方法6

實例27： 5-甲基-N-(1-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺



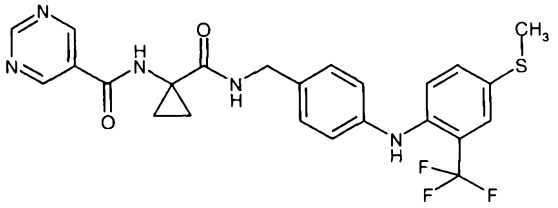
27a) **5-甲基-N-(1-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係自1-胺-N-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺(得自5a)與5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-羧酸開始而製成。

$C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$ (459.42)

R_t = 1.66分鐘 方法6

實例28： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(4-(甲硫基)-2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺



28a) **N-(4-(胺基甲基)苯基)-4-(甲硫基)-2-(三氟甲基)苯胺**

類似方法(1c)，標題化合物係自4-(甲硫基)-2-(三氟甲基)苯胺與4-氟基苯甲腈開始而製成。

$C_{15}H_{15}F_3N_2S$ (312.35)

R_t = 1.88 分鐘 方法 2

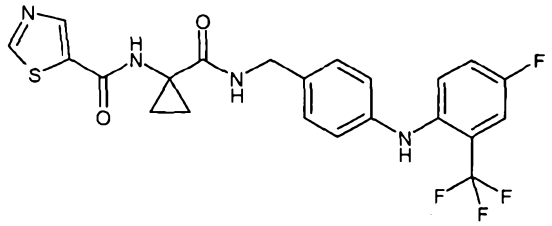
28b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(4-(甲硫基)-2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係自N-(4-(胺基甲基)苯基)-4-(甲硫基)-2-(三氟甲基)苯胺(得自28a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)開始而製成。

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_2S$ (501.53)

R_t = 2.33 分鐘 方法 2

實例29： N-(1-(4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)噻唑-5-羧醯胺



29a) **N-(4-(胺基甲基)苯基)-2-(三氟甲基)苯胺**

類似方法(1c)，標題化合物係自2-三氟甲基-4-氟苯胺與4-氟基苯甲腈開始而製成。

$C_{14}H_8F_4N_2$ (280.22)

R_t = 0.38 分鐘 方法 4

29b) **1-(4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基胺基甲酸第三-丁酯**

將0.98毫升(7.04毫莫耳)三乙胺與1.24克(3.87毫莫耳)TBTU添加至710毫克(3.52毫莫耳)1-(第三-丁氧羰基胺基)環丙烷羧酸在60毫升DMF中之溶液內，並將混合物於環境溫

度下攪拌30分鐘。然後添加1克N-(4-(胺基甲基)苯基)-2-(三氟甲基)苯胺，且將混合物於環境溫度下攪拌1小時。使反應混合物在真空中蒸發至乾涸。使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以5%碳酸氫鈉溶液洗滌兩次。使有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，及在真空中蒸發至乾涸。

產率：　　理論值之96%

$C_{23}H_{25}F_4N_3O_3$　　(467.46)

R_t = 1.50分鐘　　方法4

29c) **1-胺基-N-(4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺**

將10毫升乙醚中之1.57克(3.36毫莫耳) 1-(4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基胺基甲酸第三-丁酯與20毫升在二氧陸圜中之4莫耳濃度氯化氫合併，並於環境溫度下攪拌10分鐘。將反應混合物與醋酸乙酯合併，且以飽和碳酸鉀溶液使其呈鹼性。使有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，及在真空中蒸發至乾涸。

產率：　　理論值之101%

$C_{18}H_{17}F_4N_3O$　　(367.34)

R_t = 1.33分鐘　　方法4

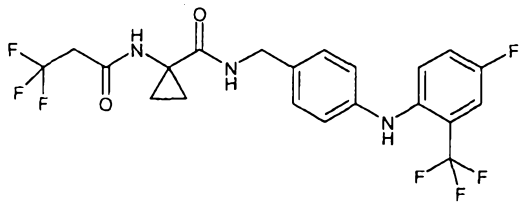
29d) **N-(1-(4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)-噻唑-5-羧醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係自1-胺基-N-(4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺(得自29c)與噻唑-5-羧酸開始而製成。

$C_{22}H_{18}F_4N_4O_3S$ (478.46)

R_t = 2.76 分鐘 方法 3

實例 30： N-(4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯胺)苄基)-1-(3,3,3-三氟丙醯胺基)環丙烷羧醯胺



30a) **N-(4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯胺)苄基)-1-(3,3,3-三氟丙醯胺基)環丙烷羧醯胺**

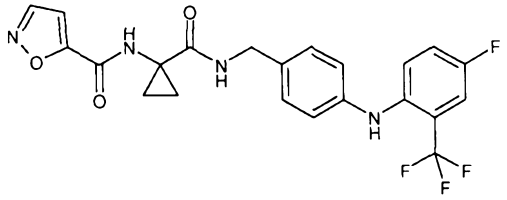
將已溶於5毫升二氯甲烷中之44.0毫克(0.15毫莫耳)氯化3,3,3-三氟丙醯逐滴添加至110.2毫克(0.3毫莫耳) 1-胺基-N-(4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺(得自29c)與80微升(0.6毫莫耳)三乙胺在10毫升二氯甲烷中之溶液內。然後，使反應混合物於環境溫度下留置度過週末，並攪拌，接著，使其藉製備型RP-HPLC-MS純化(方法3)。以濃氨使溶離液呈鹼性，且蒸餾出乙腈。將含水混合物以醋酸乙酯萃取，並使有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，及在真空中蒸發至乾涸。

產率： 理論值之44%

$C_{21}H_{18}F_7N_3O_2$ (477.38)

R_t = 2.85 分鐘 方法 3

實例 31： N-(1-(4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯胺)苄基胺甲醯基)環丙基)異噁唑-5-羧醯胺

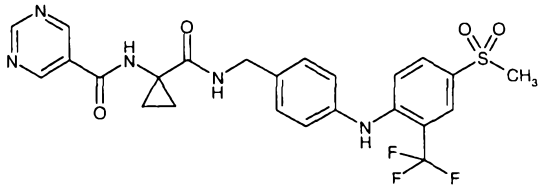


類似方法(30a)，標題化合物係自1-胺基-N-(4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺(得自29c)與異噁唑-5-氯化碳醯開始而製成。

$C_{22}H_{18}F_4N_4O_3$ (462.4)

R_t = 2.79分鐘 方法3

實例32： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(4-(甲基磺醯基)-2-(三氟甲基)苯胺)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺



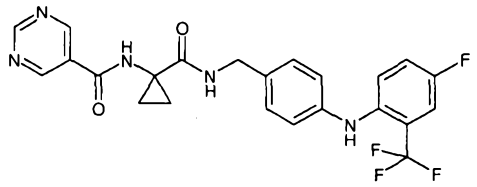
將34毫克(0.2毫莫耳)3-氯基過氧苯甲酸添加至已溶於5毫升二氯甲烷中之66毫克(0.13毫莫耳)嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(4-(甲硫基)-2-(三氟甲基)-苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺(得自28b)內，並使混合物在環境溫度下留置過夜，且攪拌。然後，將混合物添加至飽和碳酸氫鈉溶液中，及以二氯甲烷萃取。使有機相經過相分離藥筒脫水乾燥，並使濾液於真空中蒸發至乾涸。

產率： 理論值之40%

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_4S$ (533.52)

R_t = 1.84分鐘 方法2

實例33： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯胺)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺

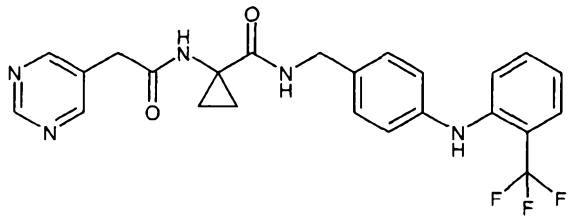


類似方法(1d)，標題化合物係自1-胺基-N-(4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺(得自29c)與嘧啶-5-羧酸開始而製成。

$C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$ (473.42)

R_t = 2.09 分鐘 方法2

實例34： 1-(2-(嘧啶-5-基)乙醯胺基)-N-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺

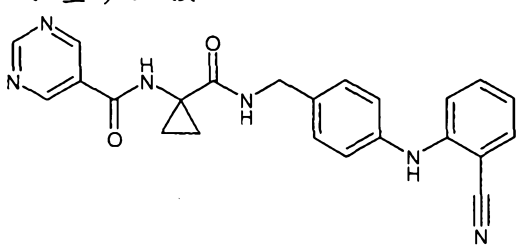


類似方法(1d)，標題化合物係自1-胺基-N-(4-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺(得自29c)與嘧啶-5-羧酸開始而製成。

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_2$ (469.46)

R_t = 2.21 分鐘 方法6

實例35： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(2-氰基苯基胺)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺



35a) **4-胺基苄基胺基甲酸第三-丁酯**

將92.65克(424.5毫莫耳)二碳酸二-第三-丁酯添加至已溶

於850毫升氯仿中之61.85克(424.4毫莫耳)4-胺基甲基-苯胺內，並將混合物在環境溫度下攪拌，直到不再有離析物存在為止。使混合物於真空中蒸發至乾涸，且使殘留物自醋酸乙酯/己烷(約3毫升/克)再結晶。

產率：　　理論值之66%

$C_{12}H_{18}N_2O_2$　　(222.28)

R_f = 0.49　　己烷：醋酸乙酯(1/1)

35b) **4-(2-氰基苯基胺基)苄基胺基甲酸第三-丁酯**

反應係在保護氣體(氮)下進行。將8毫克(0.01毫莫耳)參(二苯亞甲基丙酮)二鈀與17毫克(0.04毫莫耳)黃磷(Xantphos)添加至5毫升甲苯中之100毫克(0.45毫莫耳)4-胺基苄基胺基甲酸第三-丁酯、138毫克(0.63毫莫耳)硫酸鉀及98毫克(0.54毫莫耳)2-溴基苯甲腈內。將混合物於110℃下攪拌過夜，然後濾出無機鹽。使濾液在真空中蒸發至乾涸，並使殘留物經過RP管柱，以溶劑梯度液(水/乙腈+0.1%三氟醋酸)純化。

產率：　　理論值之82%

$C_{19}H_{21}N_3O_2$　　(323.39)

R_t = 2.57分鐘　　方法2

35c) **2-(4-(胺基甲基)苯基胺基)苯甲腈-2,2,2-三氟醋酸鹽**

使119毫克(0.37毫莫耳)4-(2-氰基苯基胺基)苄基胺基甲酸第三-丁酯溶於5毫升二氯甲烷中，並與1毫升(13.06毫莫耳)三氟醋酸合併。將反應物於環境溫度下攪拌過夜，然後在真空中蒸發至乾涸。

產率：　　理論值之99%

$C_{14}H_{13}N_3*C_2HF_3O_2$ (337.3)

R_t = 1.30 分鐘 方法 2

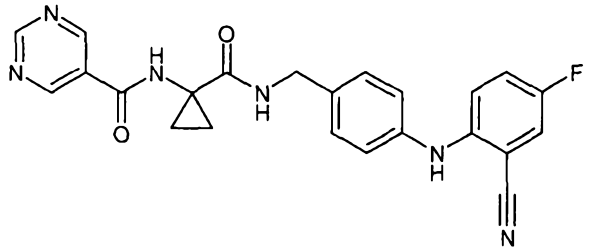
35d) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(2-氰基苯基胺)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係自2-(4-(胺基甲基)苯基胺基)苯甲腈2,2,2-三氟醋酸鹽(得自35c)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)開始而製成。

$C_{23}H_{20}N_6O_2$ (412.44)

R_t = 1.84 分鐘 方法 2

實例36： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(2-氰基-4-氟苯基胺)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺



36a) **4-(2-氰基-4-氟苯基胺基)苄基胺基甲酸第三-丁酯**

類似方法(35b)，標題化合物係自4-胺基苄基胺基甲酸第三-丁酯(得自35a)、硫酸鉀、2-溴基-5-氟基苯甲腈、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀及黃磷(Xantphos)開始而製成。

$C_{19}H_{20}FN_6O_2$ (341.38)

R_t = 2.61 分鐘 方法 2

36b) **2-(4-(胺基甲基)苯基胺基)-5-氟基苯甲腈2,2,2-三氟醋酸鹽**

類似方法(35c)，標題化合物係自4-(2-氰基-4-氟苯基胺基)苄基胺基甲酸第三-丁酯與三氟醋酸開始而製成。

$C_{14}H_{12}FN_3*C_2HF_3O_2$ (355.29)

R_t = 1.39 分鐘　　方法 2

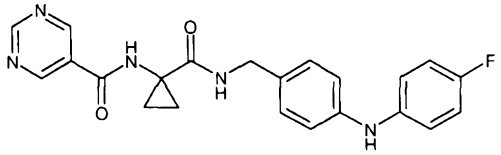
36c) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(2-氯基-4-氟苯基胺)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係製自2-(4-(胺基甲基)苯基胺基)-5-氟基苯甲腈2,2,2-三氟醋酸鹽(得自36b)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)。

$C_{23}H_{19}FN_6O_2$　　(430.43)

R_t = 1.91 分鐘　　方法 2

實例37： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(4-氟苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺



37a) **4-(胺基甲基)-N-(4-氟苯基)苯胺**

類似方法(1c)，標題化合物係自2-溴基-4-氟-苯胺、4-氟基苯甲腈及阮尼鎳開始而製成。

$C_{13}H_{13}FN_2$　　(216.25)

37b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(4-氟苯基胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

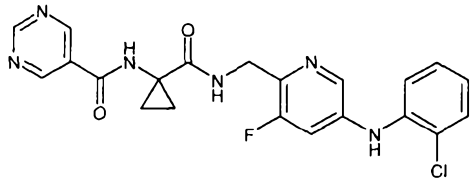
類似方法(1d)，標題化合物係製自4-(胺基甲基)-N-(4-氟苯基)苯胺(得自37a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)。

$C_{22}H_{20}FN_5O_2$　　(405.43)

質譜 $[M+H]^+$ = 406

實例38： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(2-氯苯基胺基)-3-氟基吡啶-2-

基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺



38a) **6-(胺基甲基)-N-(2-氯苯基)-5-氟基吡啶-3-胺**

類似方法(1c)，標題化合物係自2-氯-苯胺、2-氰基-3,5-二氟吡啶及阮尼鎳開始而製成。

$C_{12}H_{11}FN_3$ (251.69)

R_t = 1.295分鐘 方法1

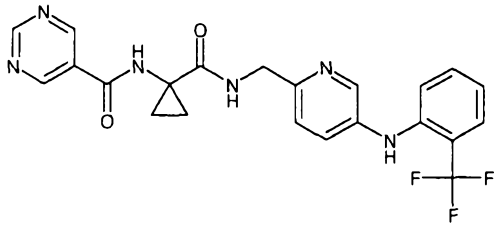
38b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(2-氯苯基胺基)-3-氟基吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係製自6-(胺基甲基)-N-(2-氯苯基)-5-氟基吡啶-3-胺(得自38a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)。

$C_{21}H_{18}FN_6O_2$ (440.86)

R_t = 1.73分鐘 方法1

實例39： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺



39a) **6-(胺基甲基)-N-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺**

類似方法(1c)，標題化合物係自2-(三氟甲基)苯胺、5-氟-吡啶羧酸腈及阮尼鎳開始而製成。

$C_{13}H_{12}F_3N_3$ (267.25)

R_t = 1.29 分鐘　　方法 1

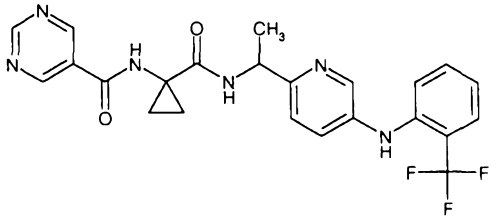
39b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係製自6-(胺基甲基)-N-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自39a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)。

$C_{22}H_{19}F_3N_6O_2$　　(456.42)

R_t = 1.39 分鐘　　方法 1

實例40： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(1-(5-(2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)環丙基)醯胺



40a) **5-(2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶羧酸腈**

將10毫升DMSO中之820毫克(6.72毫莫耳)5-氟基吡啶羧酸腈和0.84毫升(6.72毫莫耳)2-(三氟甲基)苯胺與1.51克(13.43毫莫耳)第三-丁醇鉀合併，並於環境溫度下攪拌2小時。將混合物傾倒在氯化鈉水溶液上，且以第三-丁基甲基醚萃取。使有機相於真空中蒸發至乾涸，並使如此獲得之粗產物藉HPLC純化(方法2)。

產率：　　理論值之54%

$C_{13}H_8F_3N_3$　　(263.22)

40b) **1-(5-(2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)乙酮**

反應係在保護氣體(氮)下進行。將5毫升乙醚中之860毫

克(3.27毫莫耳)5-(2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶羧酸腈，於-10℃下，逐滴添加至9.34毫升(13.07毫莫耳)溴化甲基鎂在甲苯/THF(3:1)中之1.4莫耳濃度溶液內，且使混合物於此溫度下留置15分鐘，並攪拌。將反應混合物與飽和氯化銨溶液合併，在-5℃下以1莫耳濃度鹽酸水溶液中和，及以第三-丁基甲基醚萃取。使有機相於真空中蒸發至乾涸。

產率：　　理論值之96%

$C_{14}H_{11}F_3N_2O$　　(280.25)

R_t = 1.97分鐘　　方法1

40c) **(Z)-1-(5-(2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)乙酮-肟**

將0.73毫升(12.42毫莫耳)50%羥胺水溶液添加至5毫升乙醇中之870毫克(3.1毫莫耳)1-(5-(2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)乙酮內。將混合物於100℃下攪拌2小時，然後蒸餾出溶劑。

產率：　　理論值之98%

$C_{14}H_{12}F_3N_3O$　　(295.26)

R_t = 1.75分鐘　　方法1

40d) **6-(1-胺基乙基)-N-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺**

使25毫升甲醇性氨中之900毫克(3.05毫莫耳)(Z)-1-(5-(2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)乙酮-肟與100毫克阮尼鎳，於環境溫度及50 psi氫壓力下氫化1.5天。過濾反應混合物，蒸發至乾涸，然後直接進一步反應。

產率：　　理論值之96%

$C_{14}H_{14}F_3N_3$　　(281.28)

R_t = 1.33 分鐘　　方法 1

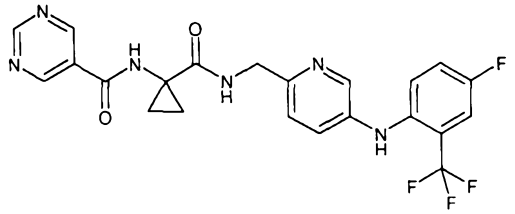
40e) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-(1-(5-(2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係製自6-(1-胺基乙基)-N-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自40d)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)。

$C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$　　(470.45)

R_t = 1.46 分鐘　　方法 1

實例41： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺



41a) **6-(胺基甲基)-N-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺**

類似方法(1c)，標題化合物係自2-三氟甲基-4-氟-苯胺、2-氰基-5-氟基吡啶及阮尼鎳開始而製成。

$C_{13}H_{11}F_4N_3$　　(285.24)

R_t = 1.50 分鐘　　方法 9

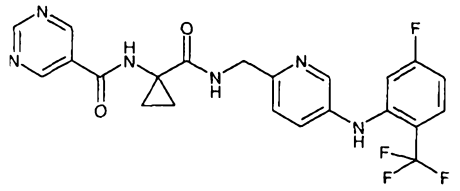
41b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似實例(1d)，標題化合物係製自6-(胺基甲基)-N-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自41a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)。

$C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$　　(474.41)

R_t = 2.96 分鐘　　方法 7

實例 42：　嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(5-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺



42a)　**6-(胺基甲基)-N-(5-氟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺**

類似方法(1c)，標題化合物係自2-氟基-6-(三氟甲基)苯胺、2-氰基-5-氟基吡啶及阮尼鎳開始而製成。

$C_{13}H_{11}F_4N_3$　　(281.24)

R_t = 1.95 分鐘　　方法 8

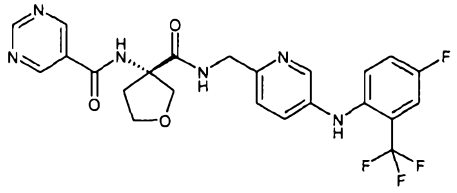
42b)　**嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係自6-(胺基甲基)-N-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自41a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)開始而製成。

$C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$　　(474.41)

R_t = 3.10 分鐘　　方法 7

實例 43：　(S)-嘧啶-5-羧酸-N-(3-((5-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)四氫呋喃-3-基)醯胺



43a)　**(S)-3-胺基四氫呋喃-3-羧酸苯乙酯**

使19.37克(50毫莫耳)(S)-3-胺基四氫呋喃-3-羧酸苯乙酯

(S)-2-羥基-2-苯基醋酸酯懸浮於75毫升THF與75毫升水中，與6.3克(75毫莫耳)碳酸氫鈉合併，且在環境溫度下攪拌3小時。將混合物以二氯甲烷萃取兩次。將有機相以14%氯化鈉溶液洗滌，於硫酸鈉上脫水乾燥，及在真空中蒸發至乾涸。使如此獲得之粗產物直接進一步反應。

產率：　　理論值之85%

$C_{13}H_{17}NO_3$　　(235.28)

R_t = 1.19分鐘　　方法1

43b) **(S)-3-(嘧啶-5-羧醯胺基)四氫呋喃-3-羧酸苯乙酯**

將4.43毫升(40.3毫莫耳)N-甲基嗎福啉與5.69克(17.7毫莫耳)TBTU添加至2克(16.1毫莫耳)嘧啶-5-羧酸在50毫升DMF中之溶液內。使混合物於環境溫度下留置30分鐘，並攪拌，然後與3.8克(16.16毫莫耳)(S)-3-胺基四氫呋喃-3-羧酸苯乙酯合併。將混合物在環境溫度下攪拌過夜，接著蒸發至乾涸。使如此獲得之粗產物藉HPLC純化(方法2)。

產率：　　理論值之93%

$C_{18}H_{19}N_3O_4$　　(341.36)

R_t = 1.60分鐘　　方法1

43c) **(S)-3-(嘧啶-5-羧醯胺基)四氫呋喃-3-羧酸**

將60.24毫升(60.24毫莫耳)1莫耳濃度氫氧化鈉溶液添加至5.14克(15.1毫莫耳)(S)-3-(嘧啶-5-羧醯胺基)四氫呋喃-3-羧酸苯乙酯在97毫升乙醇中之溶液內。將混合物於環境溫度下攪拌1小時，然後以4莫耳濃度鹽酸酸化。藉HPLC進行純化(方法2)。

產率： 理論值之93%

$C_{10}H_{11}N_3O_4$ (237.21)

R_t = 0.87 分鐘 方法 1

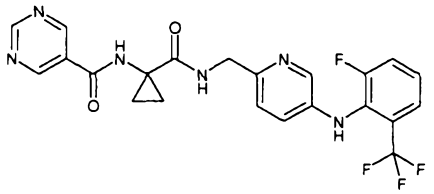
43d) **嘧啶-5-羧酸-(S)-N-(3-((5-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)-吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)四氫呋喃-3-基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係製自6-(胺基甲基)-N-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自41a)與(S)-3-(嘧啶-5-羧醯胺基)四氫呋喃-3-羧酸(得自43c)。

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_3$ (504.44)

R_t = 2.86 分鐘 方法 7

實例44： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(2-氟基-6-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺



44a) **6-(胺基甲基)-N-(2-氟基-6-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺**

類似方法(1c)，標題化合物係自2-三氟甲基-5-氟-苯胺、2-氯基-5-氟基吡啶及阮尼鎳開始而製成。

$C_{13}H_{11}F_4N_3$ (285.24)

R_t = 1.95 分鐘 方法 8

44b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(2-氟基-6-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

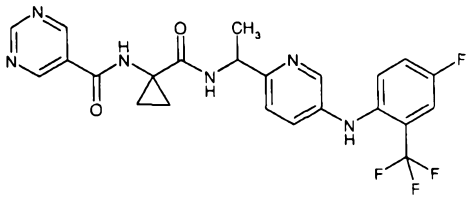
類似方法(1d)，標題化合物係自6-(胺基甲基)-N-(2-氟基-6-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自44a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-

環丙烷羧酸(得自1b)開始而製成。

$C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$ (474.41)

R_t = 2.71分鐘 方法7

實例45： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(1-(5-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)環丙基)醯胺



45a) **5-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶羧酸腈**

類似方法(40a)，標題化合物係自5-氟-吡啶羧酸腈、4-氟基-2-(三氟甲基)苯胺及第三-丁醇鉀在DMSO中開始而製成。

$C_{13}H_8F_3N_3$ (281.21)

R_t = 1.40分鐘 方法4

45b) **1-(5-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)乙酮**

類似方法(40b)，標題化合物係製自溴化甲基鎂與5-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶羧酸腈。

$C_{14}H_{11}F_4N_2O$ (298.24)

R_t = 1.43分鐘 方法4

45c) **(E)-1-(5-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)乙酮-肟**

類似方法(40c)，標題化合物係自1-(5-(2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)乙酮與50%羥胺水溶液開始而製成。

$C_{14}H_{11}F_4N_3O$ (313.25)

R_t = 1.31分鐘 方法4

45d) **6-(1-胺基乙基)-N-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺**

類似方法(40d)，標題化合物係自(E)-1-(5-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)乙酮-肟與阮尼鎳開始而製成。

$C_{14}H_{14}F_4N_3$ (299.27)

R_t = 1.65 分鐘 方法 9

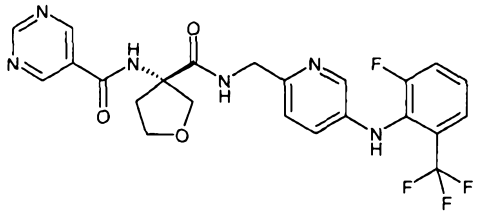
45e) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-(1-(5-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，使6-(1-胺基乙基)-N-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自45d)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)反應，以形成標題化合物。

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$ (488.44)

R_t = 3.01 分鐘 方法 7

實例46： (S)-嘧啶-5-羧酸-N-(3-((5-(2-氟基-6-(三氟甲基)苯基-胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)四氫呋喃-3-基)醯胺

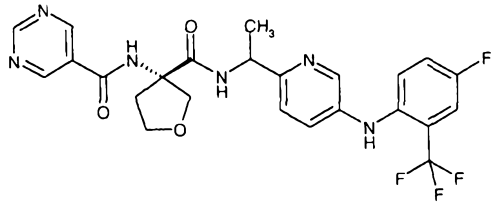


類似方法(1d)，標題化合物係製自6-(胺基甲基)-N-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自41a)與(S)-3-(嘧啶-5-羧醯胺基)四氫呋喃-3-羧酸(得自43c)。

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_3$ (504.44)

R_t = 2.74 分鐘 方法 7

實例47： (S)-嘧啶-5-羧酸-N-(-3-(1-(5-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)四氫呋喃-3-基)醯胺

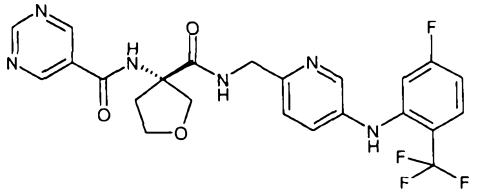


類似方法(1d)，標題化合物係製自6-(1-胺基乙基)-N-(4-氟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自45d)與(S)-3-(嘧啶-5-羧醯胺基)四氫呋喃-3-羧酸(得自43c)。

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$ (518.46)

R_t = 3.00分鐘 方法7

實例48： (S)-嘧啶-5-羧酸-N-(3-((5-(5-氟基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)四氫呋喃-3-基)醯胺

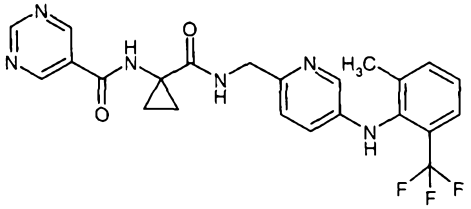


類似方法(1d)，標題化合物係製自6-(胺基甲基)-N-(5-氟基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自42a)與(S)-3-(嘧啶-5-羧醯胺基)四氫呋喃-3-羧酸(得自43c)。

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_3$ (504.44)

R_t = 3.15分鐘 方法7

實例49： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺



49a) **6-(胺基甲基)-N-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺**

類似方法(1c)，標題化合物係製自2-甲基-6-(三氟甲基)-苯

胺與2-氰基-5-氟基吡啶，使用阮尼鎳作為觸媒。

$C_{14}H_{14}F_3N_3$ (281.28)

R_t = 1.52 分鐘 方法2

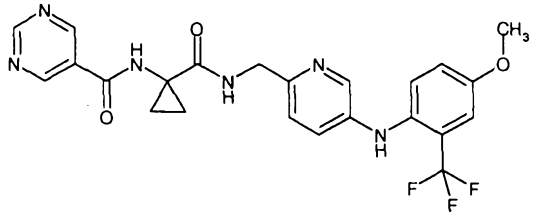
49b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係製自6-(胺基甲基)-N-(2-甲基-6-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自49a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)。

$C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$ (470.45)

R_t = 1.57 分鐘 方法2

實例50： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺



50a) **6-(胺基甲基)-N-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺**

類似方法(1c)，標題化合物係自2-胺基-5-甲氧基三氟化甲苯與2-氰基-5-氟基吡啶開始，使用阮尼鎳作為觸媒而製成。

$C_{14}H_{14}F_3N_3O$ (297.28)

R_f = 0.21 醋酸乙酯/甲醇/氨 = 9:1:0.1

50b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

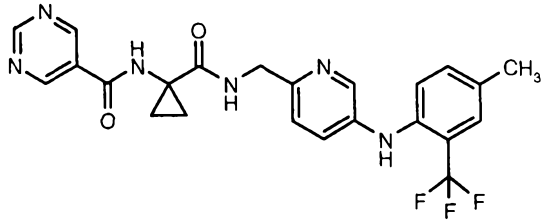
類似方法(1d)，標題化合物係製自6-(胺基甲基)-N-(4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自50a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-

胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)。

$C_{23}H_{21}F_3N_6O_3$ (486.45)

R_t = 2.82分鐘 方法7

實例51： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(4-甲基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺



51a) **6-(胺基甲基)-N-(4-甲基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺**

類似方法(1c)，標題化合物係使用阮尼鎳，製自2-胺基-5-甲基三氟化甲苯與2-氰基-5-氟基吡啶。

$C_{14}H_{14}F_3N_3$ (281.28)

R_t = 1.63分鐘 方法2

51b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(4-甲基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

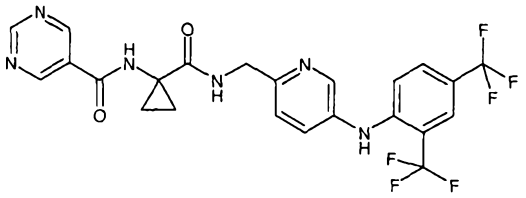
將已溶於0.5毫升DMF中之0.1毫升(0.56毫莫耳)DIPEA與87毫克(0.27毫莫耳)四氟硼酸O-[(乙氧羰基)氰基亞甲基胺基]-N,N,N',N'-四甲基鎓，添加至50毫克(0.24毫莫耳)1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)在2毫升THF中之溶液內。使混合物於環境溫度下留置15分鐘，並攪拌，然後添加0.5毫升DMF中之82毫克(0.29毫莫耳)6-(胺基甲基)-N-(4-甲基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自51a)。將混合物在環境溫度下攪拌過夜，接著藉HPLC純化(Microsorb C18；41.4 x 250毫米，使用乙腈/水/三氟醋酸 = 10/90/0.1 => 100/0/0.1)。

產率： 理論值之33%

$C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$ (470.45)

R_t = 1.63 分鐘 方法2

實例52： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(2,4-雙(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺



52a) **6-(胺基甲基)-N-(2,4-雙(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺**

類似方法(1c)，標題化合物係使用阮尼鎳，製自2,4-雙(三氟甲基)苯胺與2-氰基-5-氟基吡啶。

$C_{14}H_{11}F_6N_3$ (335.25)

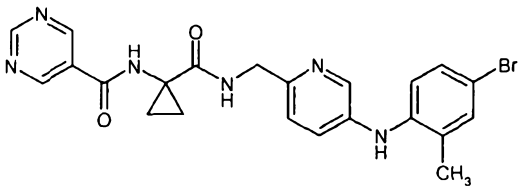
52b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(2,4-雙(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係製自6-(胺基甲基)-N-(2,4-雙(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自52a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)。

$C_{23}H_{18}F_6N_6O_2$ (524.42)

R_t = 3.63 分鐘 方法10

實例53： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(4-溴基-2-甲基苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺



53a) **5-(4-溴基-2-(三氟甲基)苯基胺基)甲基吡啶腈**

類似方法(40a)，標題化合物係自2-氰基-5-氟基吡啶、2-胺基-5-溴-三氟化甲苯及第三-丁醇鉀開始，使用DMSO作為溶劑而製成。

$C_{13}H_7BrF_3N_3$ (342.11)

R_t = 2.50 分鐘 方法2

53b-1) **6-(胺基甲基)-N-(4-溴基-2-甲基苯基)吡啶-3-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽**

將1.65毫升(3.3毫莫耳)在THF中之2莫耳濃度氫化鋰鋁溶液添加至564毫克(1.65毫莫耳) 5-(4-溴基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶羧酸腈在5毫升THF中之溶液內。將反應混合物於環境溫度下攪拌30分鐘，然後與水混合。將鹽抽氣過濾，並使濾液在真空中蒸乾。使殘留物藉HPLC純化(使用溶劑梯度液，具有0.1%三氟醋酸之乙腈與水)。形成2種產物。

產率： 理論值之65%

$C_{13}H_{14}BrN_3 * C_2HF_3O_2$ (406.2)

R_t = 1.63 分鐘 方法2

53b-2) **6-(胺基甲基)-N-(4-溴基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺**

產率： 理論值之11%

$C_{13}H_{11}Br_FF_3N_3$ (346.15)

R_t = 1.72 分鐘 方法2

53c) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(4-溴基-2-甲基苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

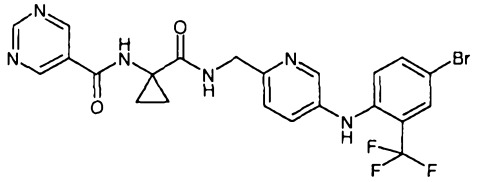
類似方法(1d)，標題化合物係自6-(胺基甲基)-N-(4-溴基-2-甲基苯基)吡啶-3-胺2,2,2-三氟醋酸鹽(得自53b-1)與1-[(嘧啶-5-

羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)開始而製成。

$C_{22}H_{21}BrN_6O_2$ (481.35)

R_t = 1.61分鐘 方法2

實例54： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(4-溴基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺

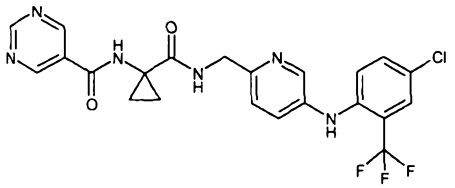


類似方法(1d)，標題化合物係製自6-(胺基甲基)-N-(4-溴基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自53b-2)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)。

$C_{22}H_{18}BrF_3N_6O_2$ (535.32)

R_t = 1.82分鐘 方法2

實例55： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(4-氯基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺



55a) **5-(4-氯基-2-(三氟甲基)苯基胺基)甲基吡啶腈**

反應係在保護氣體(氮)下進行。將21毫克(0.04毫莫耳)黃磷(Xantphos)與10毫克(0.01毫莫耳)參(二苯亞甲基丙酮)二鈀添加至100毫克(0.55毫莫耳)5-溴基-2-氰基吡啶、93微升(0.66毫莫耳)2-胺基-5-氯基三氟化甲苯及167毫克(0.77毫莫耳)磷酸鉀在5毫升甲苯中之溶液內。將混合物於110℃下攪拌過夜，濾出鹽，並使濾液在真空中蒸發至乾涸。使殘留物藉

HPLC純化(使用溶離劑梯度液，具有0.1%三氟醋酸之乙腈與水)。

產率： 理論值之68%

$C_{13}H_7ClF_3N_3$ (297.66)

R_t = 2.53分鐘 方法2

55b) **6-(胺基甲基)-N-(4-氯基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺**

類似方法(53b)，標題化合物係自5-(4-氯基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶羧酸腈與2莫耳濃度氫化鋰鋁溶液開始而製成。

$C_{13}H_{11}ClF_3N_3$ (301.69)

R_t = 1.72分鐘 方法2

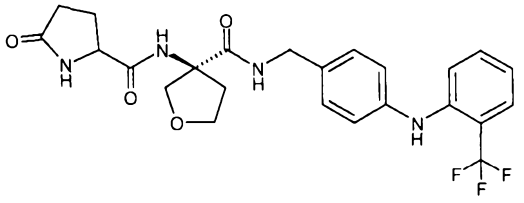
55c) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-((5-(4-氯基-2-(三氟甲基)苯基胺基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係製自6-(胺基甲基)-N-(4-氯基-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-胺(得自55b)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自1b)。

$C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_2$ (490.87)

R_t = 1.76分鐘 方法2

實例56： 5-酮基-N-((S)-3-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)四氫呋喃-3-基)四氫吡咯-2-羧醯胺



56a) **(S)-3-(第三-丁氧羰基胺基)四氫呋喃-3-羧酸苯乙酯**

將2克(9.18毫莫耳)二碳酸二-第三-丁酯與11.29毫升(9.18

毫莫耳）TEA添加至1.8克(7.65毫莫耳)(S)-3-胺基四氫呋喃-3-羧酸苯乙酯(得自43a)在30毫升二氯甲烷中之溶液內。將混合物於環境溫度下攪拌過夜，然後添加更多二碳酸二-第三-丁酯與50毫克二甲胺基吡啶。使反應混合物在真空中蒸發至乾涸，並使殘留物溶於50毫升二氧陸圜中，且於60℃下攪拌6小時。蒸餾出溶劑，並使殘留物在醋酸乙酯與0.5莫耳濃度氫硫酸鉀溶液之間區隔。將有機相以氫硫酸鈉溶液洗滌，於硫酸鈉上脫水乾燥，及在真空中蒸發至乾涸。將殘留物於矽膠上以比例4:1之石油醚/醋酸乙酯純化。

產率：　　理論值之63%

$C_{18}H_{25}NO_5$　　(335.39)

R_t = 2.05分鐘　　方法1

56b) **(S)-3-第三-丁氧羰基胺基)四氫呋喃-3-羧酸**

將8.94毫升(17.89毫莫耳)2莫耳濃度氫氧化鈉溶液添加至1.5克(4.47毫莫耳)(S)-3-(第三-丁氧羰基胺基)四氫呋喃-3-羧酸苯乙酯在20毫升乙醇中之溶液內。將混合物於環境溫度下攪拌2小時，然後，於其中添加8.94毫升(17.89毫莫耳)2莫耳濃度鹽酸。使混合物蒸乾，使殘留物懸浮於乙醇中，並將鹽抽氣過濾。將濾液去除溶劑，且以粗製形式進一步反應。

產率：　　理論值之100%

$C_{10}H_{17}NO_5$　　(231.25)

R_t = 1.53分鐘　　方法1

56c) **(S)-3-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)-四氫呋**

喃-3-基胺基甲酸第三-丁酯

類似方法(1d)，標題化合物係製自N-(4-(胺基甲基)苯基)-2-(三氟甲基)苯胺(得自4a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸(得自56b)。

$C_{24}H_{28}F_3N_3O_4$ (479.49)

56d) **(S)-3-胺基-N-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)四氫呋喃-3-羧醯胺**

於環境溫度下，將2克(4.17毫莫耳)(S)-3-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)-四氫呋喃-3-基胺基甲酸第三-丁酯在15毫升二氯甲烷與三氟醋酸之1:1混合物中攪拌30分鐘。在蒸發反應混合物後，使殘留物溶於二氯甲烷中，以4莫耳濃度氫氧化鈉溶液使呈鹼性，並添加至相分離藥筒中。將濾液去除溶劑，且使粗產物於矽膠上以比例1:1之環己烷/醋酸乙酯，接著第二次以比例9:1之二氯甲烷/甲醇層析。

產率： 理論值之77%

$C_{19}H_{20}F_3N_3O_2$ (379.38)

R_t = 1.97分鐘 方法6

56e) **(S)-5-酮基-N-(-3-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基胺甲醯基)四氫-呋喃-3-基)四氫吡咯-2-羧醯胺**

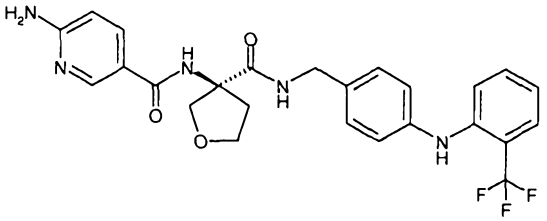
類似方法(1d)，標題化合物係自(S)-3-胺基-N-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)四氫呋喃-3-羧醯胺(得自56d)與5-酮基四氫吡咯-2-羧酸開始而製成。

$C_{24}H_{25}F_3N_4O_4$ (490.49)

R_t = 1.84分鐘 方法5

下列實例57至107係類似方法(1d)，製自(S)-3-胺基-N-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)四氫呋喃-3-羧醯胺及其相應之酸類。

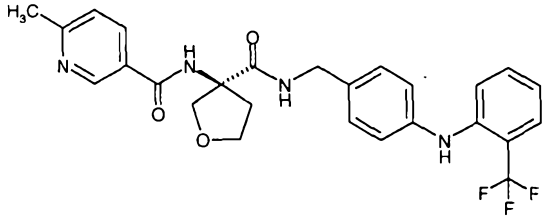
實例57： (S)-6-胺基-N-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫-呋喃-3-基}-菸鹼醯胺



$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$ (499.5)

R_t = 1.66 分鐘 方法5

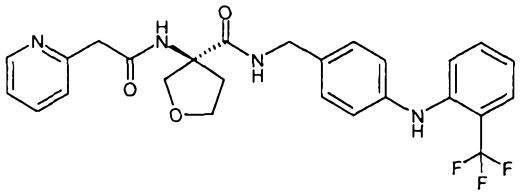
實例58： (S)-6-甲基-N-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫-呋喃-3-基}-菸鹼醯胺



$C_{26}H_{25}F_3N_4O_3$ (498.5)

R_t = 1.69 分鐘 方法5

實例59： 3-(2-吡啶-2-基-乙醯胺基)-四氫-呋喃-3-羧酸4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺

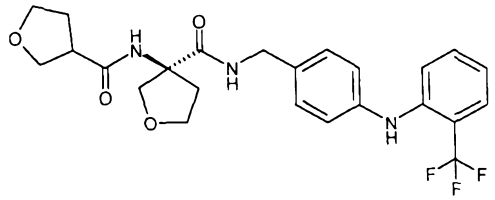


$C_{26}H_{25}F_3N_4O_3$ (498.5)

R_t = 1.64 分鐘 方法5

實例60： (S)-3-[(四氫-呋喃-3-羰基)-胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸

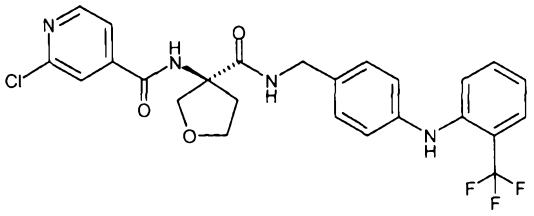
-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{24}H_{26}F_3N_3O_4$ (477.5)

R_t = 1.96 分鐘 方法 5

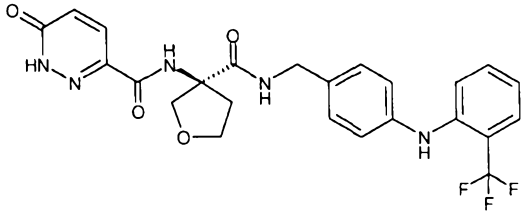
實例 61： (S)-2-氯-N-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫-呋喃-3-基}-異菸鹼醯胺



$C_{25}H_{22}ClF_3N_4O_3$ (518.9)

R_t = 2.15 分鐘 方法 5

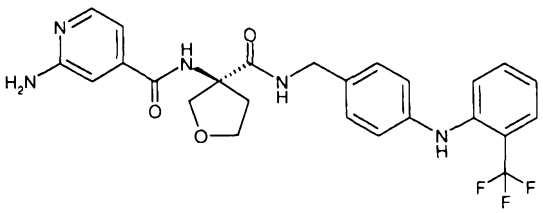
實例 62： (S)-6-酮基-1,6-二氫-嗒吡-3-羧酸{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫-呋喃-3-基}-醯胺



$C_{24}H_{22}F_3N_5O_4$ (501.5)

R_t = 1.91 分鐘 方法 5

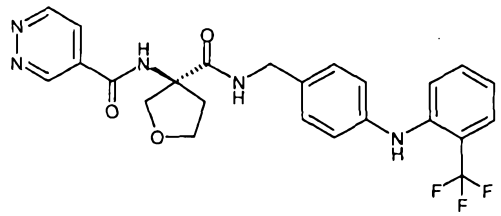
實例 63： (S)-2-胺基-N-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫-呋喃-3-基}-異菸鹼醯胺



$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$ (499.5)

R_t = 1.64 分鐘 方法 5

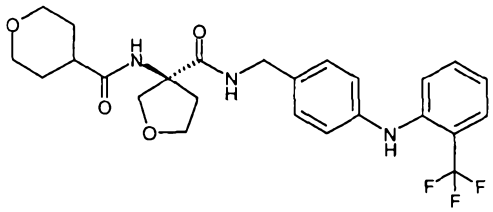
實例 64： (S)-嗒呯-4-羧酸{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫-呋喃-3-基}-醯胺



$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$ (485.5)

R_t = 1.92 分鐘 方法 5

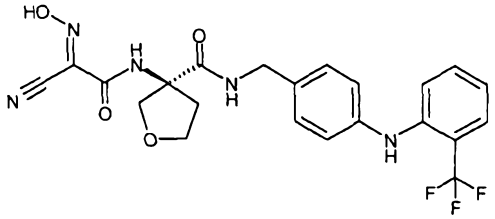
實例 65： (S)-四氫哌喃-4-羧酸{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{25}H_{28}F_3N_3O_4$ (491.5)

R_t = 1.97 分鐘 方法 5

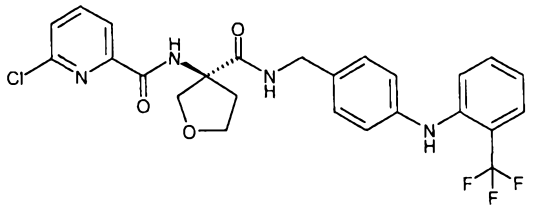
實例 66： (S)-3-(2-氰基-2-羥亞胺基-乙醯胺基)-四氫-呋喃-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{22}H_{20}F_3N_5O_4$ (475.4)

R_t = 2.07 分鐘 方法 5

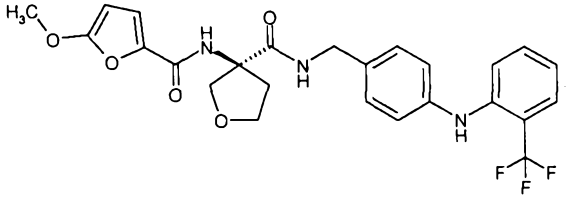
實例 67： (S)-6-氯-吡啶-2-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫-呋喃-3-基}-醯胺



$C_{25}H_{22}ClF_3N_4O_3$ (518.9)

R_t = 2.25 分鐘 方法 5

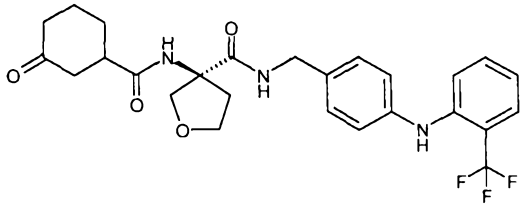
實例 68： (S)-5-甲氧基-呋喃-2-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{25}H_{24}F_3N_3O_5$ (503.5)

R_t = 2.12 分鐘 方法 5

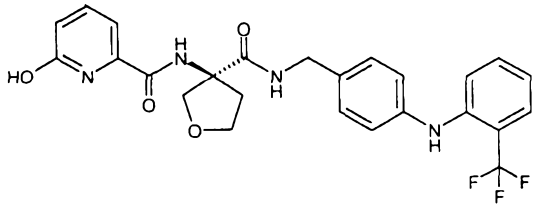
實例 69： (S)-3-[(3-酮基-環己羰基)-胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{26}H_{28}F_3N_3O_4$ (503.5)

R_t = 2.00 分鐘 方法 5

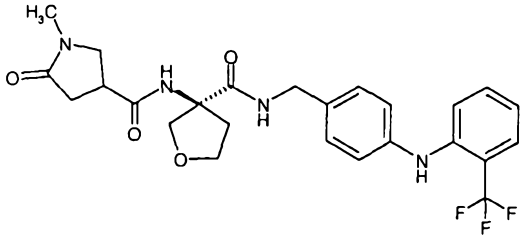
實例 70： (S)-6-羥基-吡啶-2-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{25}H_{23}F_3N_4O_4$ (500.5)

R_t = 1.94 分鐘　　方法 5

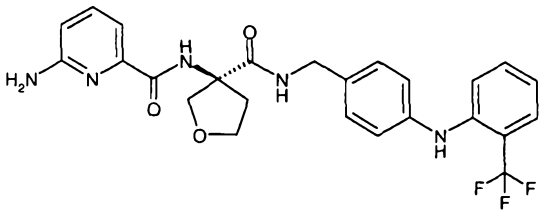
實例 71： (S)-1-甲基-5-酮基-四氫吡咯-3-羧酸{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{25}H_{27}F_3N_4O_4$　　(504.5)

R_t = 1.85 分鐘　　方法 5

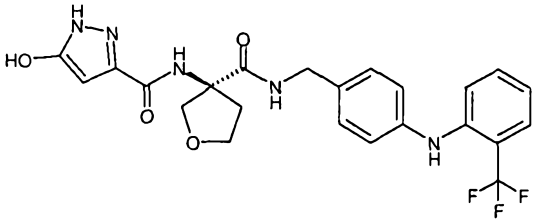
實例 72： (S)-6-胺基-吡啶-2-羧酸{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$　　(499.5)

R_t = 1.72 分鐘　　方法 5

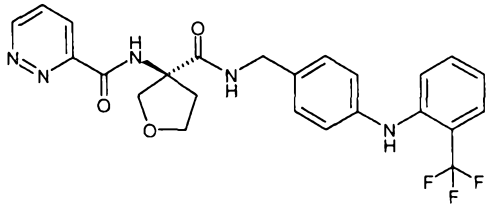
實例 73： (S)-5-羥基-1H-吡唑-3-羧酸{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{23}H_{22}F_3N_5O_4$　　(489.5)

R_t = 1.89 分鐘　　方法 5

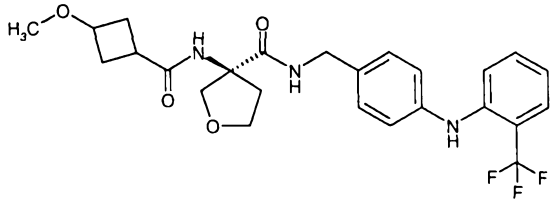
實例 74： (S)-嗒吡-3-羧酸{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$ (485.5)

R_t = 2.02 分鐘 方法 5

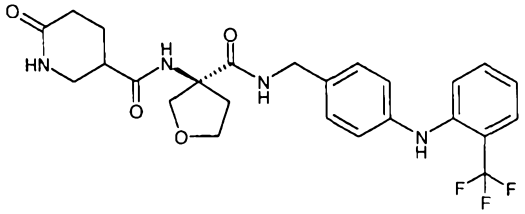
實例 75： (S)-3-[(3-甲氧基-環丁烷羰基)-胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{25}H_{28}F_3N_3O_4$ (491.5)

R_t = 2.02 分鐘 方法 5

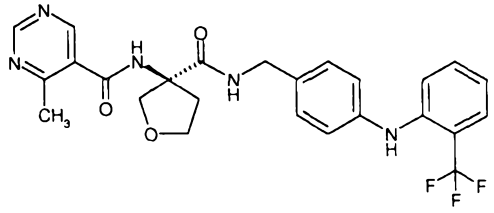
實例 76： (S)-6-酮基-六氫吡啶-3-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{25}H_{27}F_3N_4O_4$ (504.5)

R_t = 1.81 分鐘 方法 5

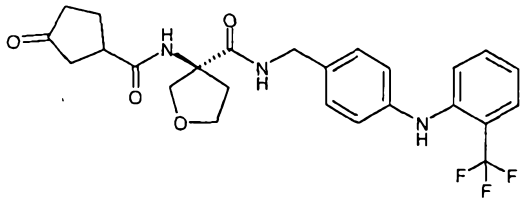
實例 77： (S)-4-甲基-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$ (499.5)

R_t = 1.96 分鐘　　方法 5

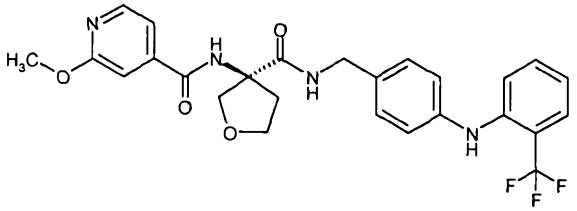
實例 78： (S)-3-[(3-酮基-環戊羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{25}H_{26}F_3N_3O_4$　　(489.5)

R_t = 1.97 分鐘　　方法 5

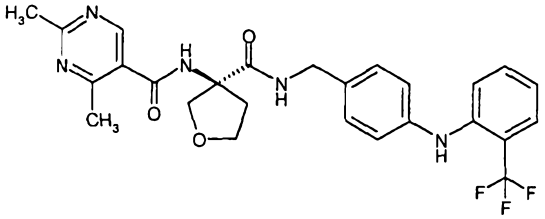
實例 79： (S)-2-甲氧基-N-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-異菸鹼醯胺



$C_{26}H_{25}F_3N_4O_4$　　(514.5)

R_t = 2.11 分鐘　　方法 5

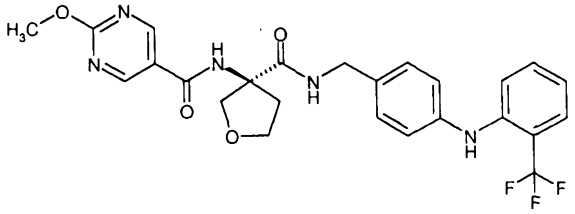
實例 80： (S)-2,4-二甲基-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{26}H_{26}F_3N_5O_3$　　(513.5)

R_t = 1.95 分鐘　　方法 5

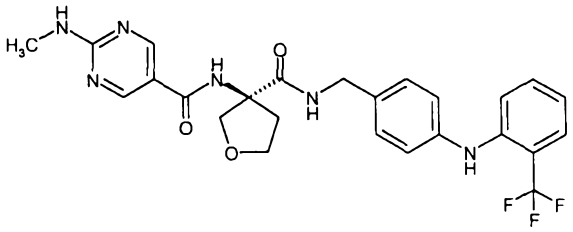
實例 81： (S)-2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{25}H_{24}F_3N_5O_4$ (515.5)

R_t = 2.04 分鐘 方法 5

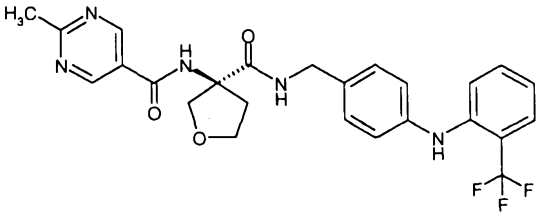
實例 82： (S)-2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{25}H_{25}F_3N_6O_3$ (514.5)

R_t = 1.91 分鐘 方法 5

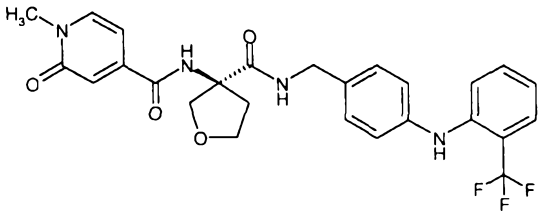
實例 83： (S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$ (499.5)

R_t = 1.97 分鐘 方法 5

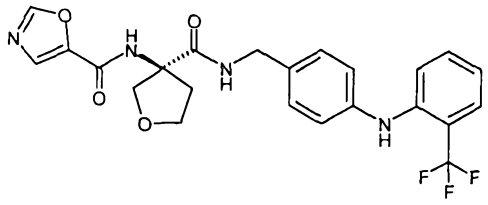
實例 84： (S)-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{26}H_{25}F_3N_4O_4$ (514.5)

R_t = 1.90 分鐘 方法 5

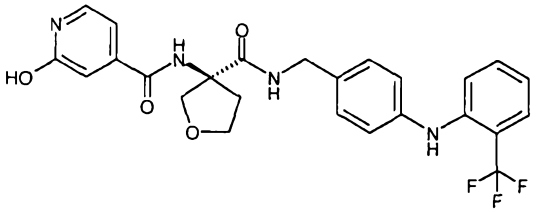
實例 85： (S)-噁唑-5-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{23}H_{21}F_3N_4O_4$ (474.4)

R_t = 1.97 分鐘 方法 5

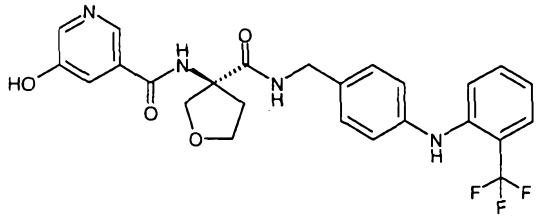
實例 86： (S)-2-羥基-N-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-異菸鹼醯胺



$C_{25}H_{23}F_3N_4O_4$ (500.5)

R_t = 1.85 分鐘 方法 5

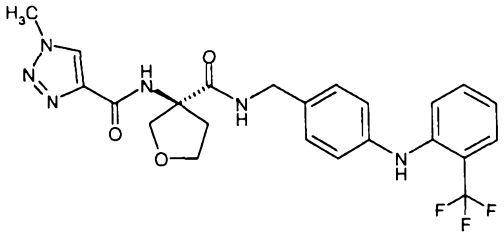
實例 87： (S)-5-羥基-N-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-菸鹼醯胺



$C_{25}H_{23}F_3N_4O_4$ (500.5)

R_t = 1.72 分鐘 方法 5

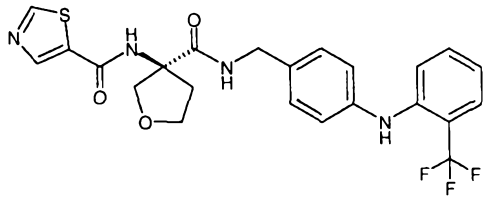
實例 88： (S)-1-甲基-1H-[1.2.3]三唑-4-羧酸{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{23}H_{23}F_3N_6O_3$ (488.5)

R_t = 1.99 分鐘 方法 5

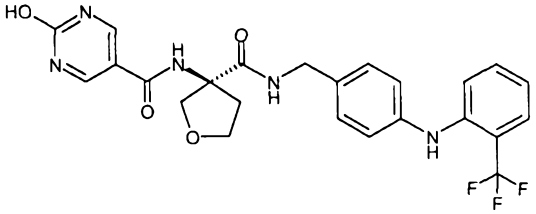
實例 89： (S)-噻唑-5-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫-呋喃-3-基}-醯胺



$C_{23}H_{21}F_3N_4O_3S$ (490.5)

R_t = 2.01 分鐘 方法 5

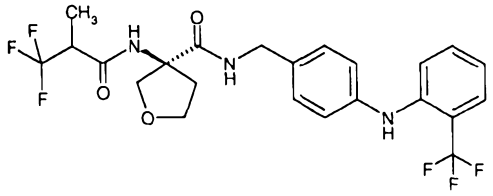
實例 90： (S)-2-羥基-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{24}H_{22}F_3N_5O_4$ (501.5)

R_t = 1.79 分鐘 方法 5

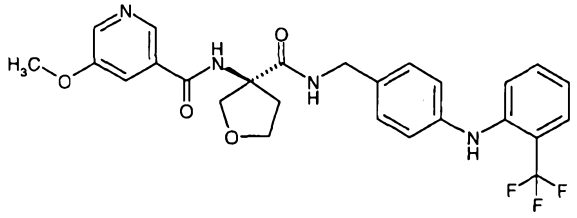
實例 91： (S)-3-(3,3,3-三氟-2-甲基-丙醯基胺基)-四氫呋喃-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{23}H_{23}F_6N_3O_3$ (503.4)

R_t = 2.18 分鐘　　方法 5

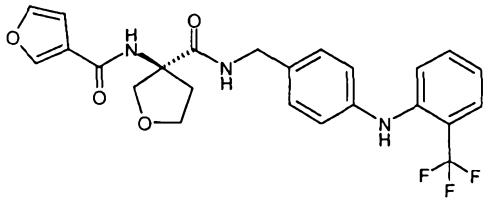
實例 92： (S)-5-甲氧基-N-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-菸鹼醯胺



$C_{26}H_{25}F_3N_4O_4$　　(514.5)

R_t = 1.85 分鐘　　方法 5

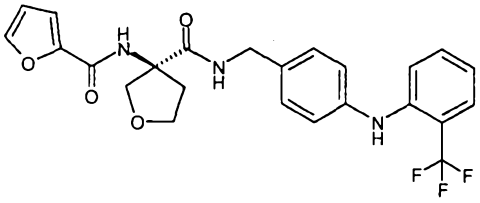
實例 93： (S)-呋喃-3-羧酸{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{24}H_{22}F_3N_3O_4$　　(473.4)

R_t = 2.09 分鐘　　方法 5

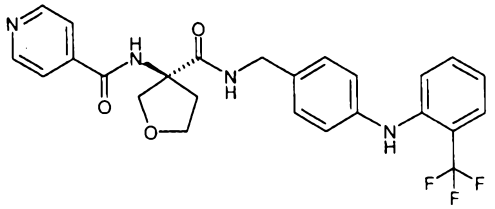
實例 94： (S)-呋喃-2-羧酸{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{24}H_{22}F_3N_3O_4$　　(473.4)

R_t = 2.08 分鐘　　方法 5

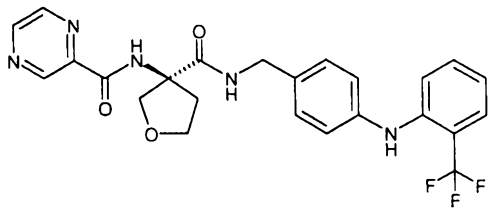
實例 95： (S)-N-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-異菸鹼醯胺



$C_{25}H_{23}F_3N_4O_3$ (484.5)

R_t = 1.71 分鐘 方法 5

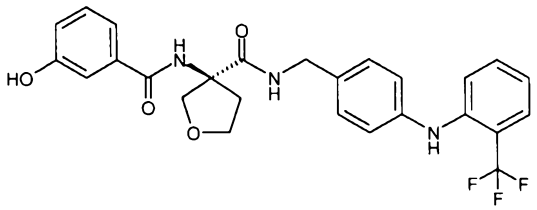
實例 96： (S)-吡哄-2-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$ (485.5)

R_t = 2.06 分鐘 方法 5

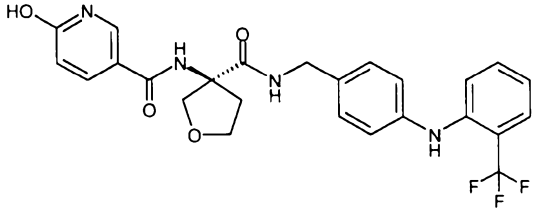
實例 97： (S)-3-(3-羥基-苯甲醯胺基)-四氫呋喃-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{26}H_{24}F_3N_3O_4$ (499.5)

R_t = 2.03 分鐘 方法 5

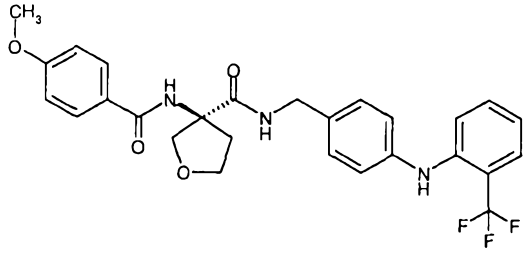
實例 98： (S)-6-羥基-N-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-菸鹼醯胺



$C_{25}H_{23}F_3N_4O_4$ (500.5)

R_t = 1.84 分鐘　　方法 5

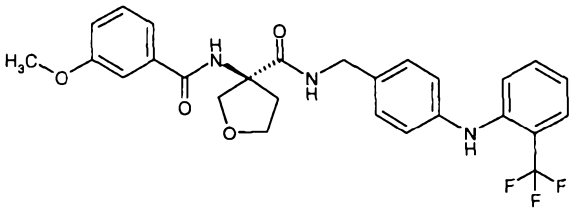
實例 99： (S)-3-(4-甲氧基-苯甲醯胺基)-四氫呋喃-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{27}H_{26}F_3N_3O_4$　　(513.5)

R_t = 2.16 分鐘　　方法 5

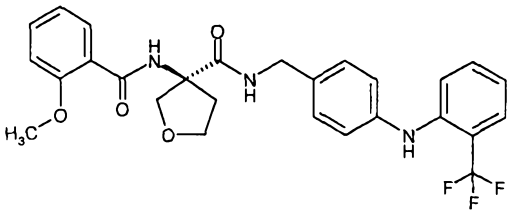
實例 100： (S)-3-(3-甲氧基-苯甲醯胺基)-四氫呋喃-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{27}H_{26}F_3N_3O_4$　　(513.5)

R_t = 2.18 分鐘　　方法 5

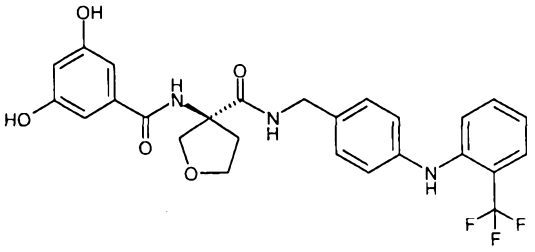
實例 101： (S)-3-(2-甲氧基-苯甲醯胺基)-四氫呋喃-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{27}H_{26}F_3N_3O_4$　　(513.5)

R_t = 2.22 分鐘　　方法 5

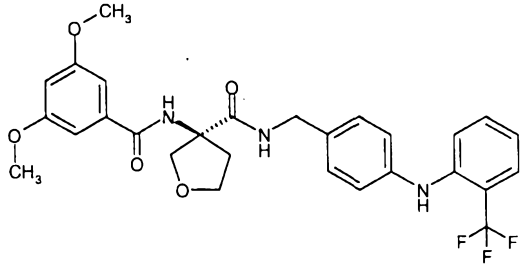
實例 102： (S)-3-(3,5-二羥基-苯甲醯胺基)-四氫呋喃-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{26}H_{24}F_3N_3O_5$ (515.5)

R_t = 1.93 分鐘 方法 5

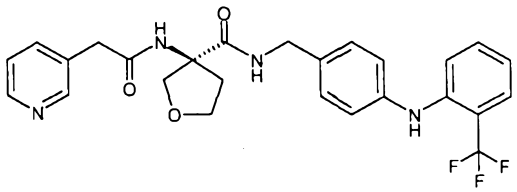
實例 103： (S)-3-(3,5-二甲氧基-苯甲醯胺基)-四氫呋喃-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{28}H_{28}F_3N_3O_5$ (543.5)

R_t = 2.20 分鐘 方法 5

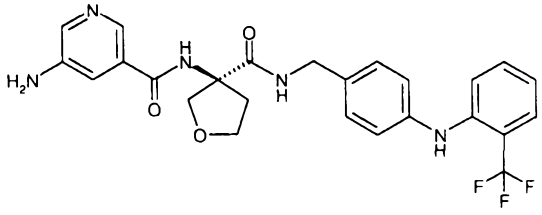
實例 104： (S)-3-(2-吡啶-3-基-乙醯胺基)-四氫呋喃-3-羧酸-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基醯胺



$C_{26}H_{25}F_3N_4O_3$ (498.5)

R_t = 1.64 分鐘 方法 5

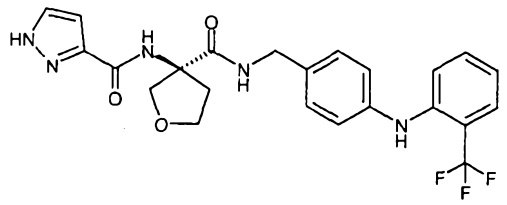
實例 105： (S)-5-胺基-N-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-菸鹼醯胺



$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$ (499.5)

R_t = 1.65 分鐘 方法 5

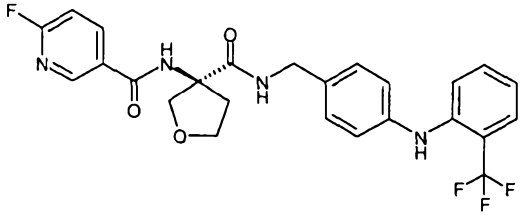
實例 106： (S)-1H-吡唑-3-羧酸{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



$C_{23}H_{22}F_3N_5O_3$ (473.5)

R_t = 1.96 分鐘 方法 5

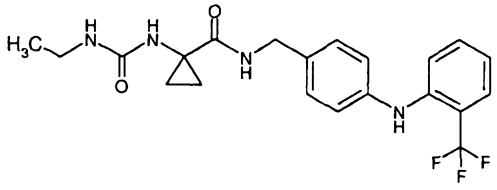
實例 107： (S)-6-氟-N-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-菸鹼醯胺



$C_{25}H_{22}F_4N_4O_3$ (502.5)

R_t = 2.10 分鐘 方法 5

實例 108： 1-(3-乙基脲基)-N-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)環丙烷羧醯胺



將 55 毫克 (0.16 毫莫耳) 1-胺-N-(4-(2-(三氟甲基)苯基胺基)苄基)-環丙烷羧醯胺 (得自 5a) 在 2 毫升二氯甲烷中之溶液，與 68 微升 (0.49 毫莫耳) TEA 及 16 微升 (0.2 毫莫耳) 異氰酸乙酯合併，且於環境溫度下攪拌過夜。然後再添加異氰酸乙酯三

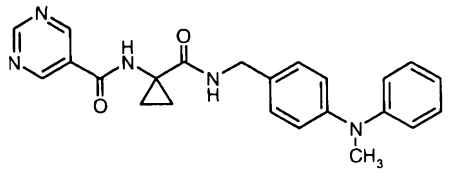
次，並將混合物於環境溫度下或於60℃下攪拌。接著，使反應混合物在真空中蒸發至乾涸，及藉RP-HPLC-MS，以溶離劑梯度液(水/乙腈=1:1至1:20+0.1%三氟醋酸)純化。

產率：　　理論值之79%

$C_{21}H_{23}F_3N_4O_2$　　(420.43)

R_t=2.27分鐘　　方法5

實例109： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(甲基(苯基)胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺



109a) **4-(胺基甲基)-N-甲基-N-苯基苯胺**

類似方法(1c)，標題化合物係製自N-甲基苯胺與4-氟基苯甲腈。

$C_{14}H_{16}N_2$　　(212.3)

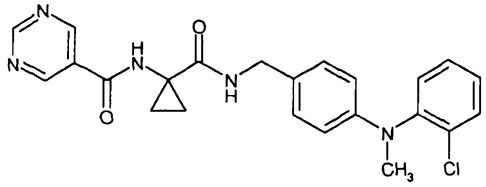
109b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(甲基(苯基)胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係自4-(胺基甲基)-N-甲基-N-苯基苯胺(得自109a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷-羧酸(得自1b)開始而製成。

$C_{23}H_{23}N_5O_2$　　(401.47)

R_t=2.87分鐘　　方法5

實例110： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-((2-氯苯基)(甲基)胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺



110a) **N-(4-(胺基甲基)苯基)-2-氯-N-甲基苯胺**

類似實例(1c)，標題化合物係自2-氯-N-甲基苯胺與4-氟基苯甲腈開始而製成。

$C_{14}H_{15}ClN_2$ (246.74)

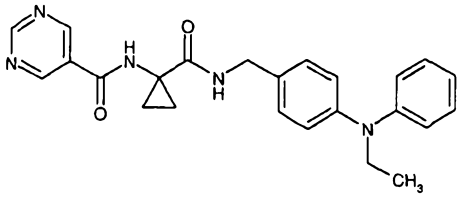
110b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-((2-氯苯基)(甲基)胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似實例(1d)，標題化合物係自N-(4-(胺基甲基)苯基)-2-氯-N-甲基苯胺(得自110a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷-羧酸(得自1b)開始而製成。

$C_{23}H_{22}ClN_5O_2$ (435.91)

R_t = 2.23 分鐘 方法11

實例111： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(乙基(苯基)胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺



111a) **4-(胺基甲基)-N-乙基-N-苯基苯胺**

類似方法(1c)，標題化合物係自N-乙基苯胺與4-氟基苯甲腈開始而製成。

$C_{15}H_{18}N_2$ (226.32)

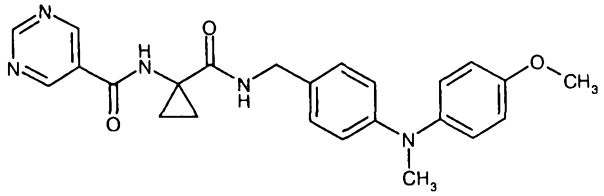
111b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(乙基(苯基)胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係製自4-(胺基甲基)-N-乙基-N-苯基苯胺(得自111a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷-羧酸(得自1b)。

$C_{24}H_{25}N_5O_2$ (415.49)

R_t = 2.26分鐘 方法11

實例112： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-((4-甲氧苯基)(甲基)胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺



112a) **4-(胺基甲基)-N-(4-甲氧苯基)-N-甲基苯胺**

類似方法(1c)，標題化合物係自4-甲氧基-N-甲基苯胺與4-氰基苯甲腈開始，使用阮尼鎳製成。

$C_{15}H_{18}N_2O$ (242.32)

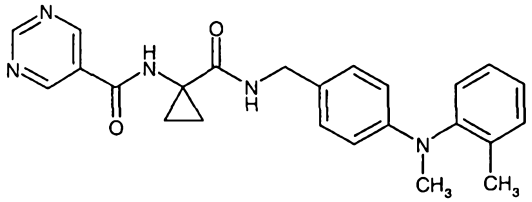
112b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-((4-甲氧苯基)(甲基)胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係自4-(胺基甲基)-N-(4-甲氧苯基)-N-甲基苯胺(得自112a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷-羧酸(得自1b)開始而製成。

$C_{24}H_{25}N_5O_3$ (431.49)

R_t = 2.13分鐘 方法11

實例113： 嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(甲基(鄰-甲苯基)胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺



113a) **N-(4-(胺基甲基)苯基)-2-氯-N-甲基苯胺**

類似方法(1c)，使用阮尼鎳，使N-甲基-鄰-甲苯胺與4-氟基苯甲腈反應，以獲得標題化合物。

$C_{15}H_{18}N_2$ (226.32)

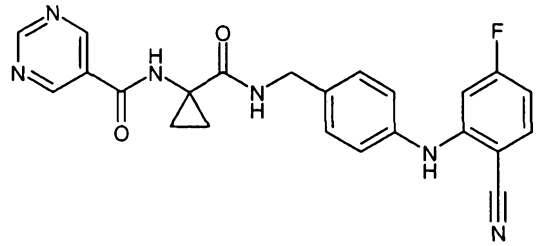
113b) **嘧啶-5-羧酸-N-(1-(4-(甲基(鄰-甲苯基)胺基)苄基胺甲醯基)環丙基)醯胺**

類似方法(1d)，標題化合物係製自N-(4-(胺基甲基)苯基)-2-氯-N-甲基苯胺(得自113a)與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷-羧酸(得自1b)。

$C_{24}H_{25}N_5O_2$ (415.49)

R_t = 2.26分鐘 方法11

實例114： 嘧啶-5-羧酸-{1-[4-(2-氰基-5-氟苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



114a) **[4-(2-氰基-5-氟苯基胺基)-苄基]-胺基甲酸第三-丁酯**

類似(55a)中之方法，製自2-溴基-4-氟-苯甲腈與(4-胺基-苄基)-胺基甲酸第三-丁酯。

產率： 理論值之60%

$C_{19}H_{20}FN_3O_2$ (341.38)

R_t = 2.65 分鐘　　方法 12

114b) **2-(4-胺基甲基-苯基胺基)-4-氟-苯甲腈二-三氟醋酸鹽**

於環境溫度下，將 92 毫克 (0.27 毫莫耳) [4-(2-氰基-5-氟苯基胺基)-苄基]-胺基甲酸第三-丁酯在 1 毫升三氟醋酸與 5 毫升二氯甲烷中攪拌 1 小時。然後，使反應混合物於真空中蒸發至乾涸。

產率：　　理論值之 96%

$C_{14}H_{12}FN_3 * 2C_2HF_3O_2$　　(469.31)

R_t = 1.41 分鐘　　方法 12

114c) **嘧啶-5-羧酸{1-[4-(2-氰基-5-氟苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺**

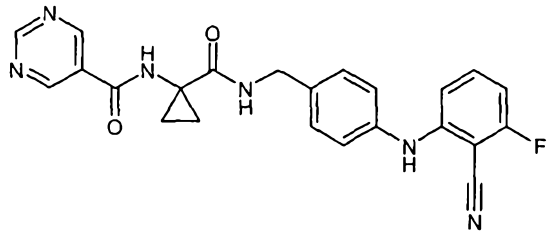
將 83 毫克 (0.21 毫莫耳) TBTU、146 微升 (1.0 毫莫耳) 三乙胺及 122 毫克 (0.21 毫莫耳) 2-(4-胺基甲基-苯基胺基)-4-氟-苯甲腈二-三氟醋酸鹽添加至 54 毫克 (0.26 毫莫耳) 1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸在 5 毫升 DMF 中之溶液內。將混合物於環境溫度下攪拌過夜，然後在真空中蒸餾出溶劑。使殘留物藉層析純化 (RP，使用溶離劑梯度液，具有 0.1% 三氟醋酸之乙腈與水)。

產率：　　理論值之 69%

$C_{23}H_{19}FN_6O_2$　　(430.44)

R_t = 1.91 分鐘　　方法 12

實例 115：　嘧啶-5-羧酸{1-[4-(2-氰基-3-氟苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



115a) **4-(2-氰基-3-氟苯基胺基)-苄基]-胺基甲酸第三-丁酯**

標題化合物係類似方法(55a)，得自2-溴基-6-氟-苯甲腈與(4-胺基-苄基)-胺基甲酸第三-丁酯。

$C_{19}H_{20}FN_3O_2$ (341.38)

R_t = 2.65 分鐘 方法 12

115b) **2-(4-胺基甲基-苯基胺基)-6-氟-苯甲腈二-三氟醋酸鹽**

標題化合物係類似方法(114b)，製自[4-(2-氰基-3-氟苯基胺基)-苄基]-胺基甲酸第三-丁酯。

$C_{14}H_{12}FN_3 * 2C_2HF_3O_2$ (469.31)

R_t = 1.46 分鐘 方法 12

115c) **嘧啶-5-羧酸-{1-[4-(2-氰基-3-氟苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺**

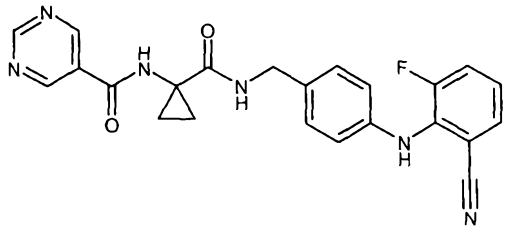
標題化合物係類似方法(114c)，得自2-(4-胺基甲基-苯基胺基)-6-氟-苯甲腈二-三氟醋酸鹽與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸。

產率： 理論值之44%

$C_{23}H_{19}FN_6O_2$ (430.44)

R_t = 1.94 分鐘 方法 12

實例116： 嘧啶-5-羧酸-{1-[4-(2-氰基-6-氟苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



116a) **[4-(2-氰基-6-氟苯基胺基)-苄基]-胺甲醯胺酸第三-丁酯**

標題化合物係根據方法(55a)，製自2-溴基-3-氟-苯甲腈與(4-胺基-苄基)-胺基甲酸第三-丁酯。

$C_{19}H_{20}FN_3O_2$ (341.38)

R_t = 2.50 分鐘 方法 12

116b) **2-(4-胺基甲基-苯基胺基)-3-氟-苯甲腈二-三氟醋酸鹽**

類似方法(114b)，得自[4-(2-氰基-6-氟苯基胺基)-苄基]-胺基甲酸第三-丁酯之標題化合物之製備。

$C_{14}H_{12}FN_3 * 2C_2HF_3O_2$ (469.31)

R_t = 1.27 分鐘 方法 12

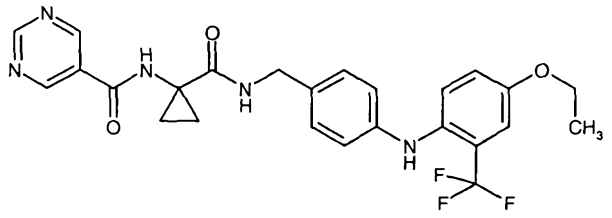
116c) **嘧啶-5-羧酸{1-[4-(2-氰基-6-氟苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺**

標題化合物係類似方法(114c)，製自2-(4-胺基甲基-苯基胺基)-3-氟-苯甲腈二-三氟醋酸鹽與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸。

$C_{23}H_{19}FN_6O_2$ (430.44)

R_t = 1.78 分鐘 方法 12

實例117： 嘧啶-5-羧酸{1-[4-(4-乙氧基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



117a) **4-(4-乙氧基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苯甲腈**

使276毫克(2.28毫莫耳)4-氟-苯甲腈與550毫克(2.28毫莫耳)4-乙氧基-2-三氟甲基-苯胺-鹽酸鹽溶於10毫升DMSO中，且與639毫克(5.69毫莫耳)第三-丁醇鉀合併，同時以冰冷卻。將反應混合物在環境溫度下攪拌過夜，以水稀釋，及以乙醚萃取。使有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，並蒸乾。使殘留物在矽膠上藉層析純化(石油醚/醋酸乙酯=9:1)。

產率：　　理論值之20%

$C_{16}H_{13}F_3N_2O$　　(306.28)

質譜 $[M+H]^+ = 307$

117b) **(4-胺基甲基-苯基)-(4-乙氧基-2-三氟甲基-苯基)-胺**

使用阮尼鎳作為觸媒，使10毫升甲醇性氨中之140毫克(0.46毫莫耳)4-(4-乙氧基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苯甲腈於50 psi氫壓力下氫化。濾出觸媒，並將濾液去除溶劑。

$C_{16}H_{17}F_3N_2O$　　(310.31)

117c) **嘧啶-5-羧酸{1-[4-(4-乙氧基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺**

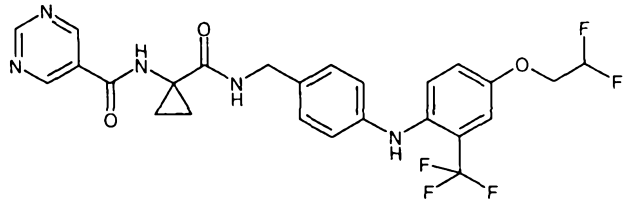
類似方法(1d)，使1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸與(4-胺基甲基-苯基)-(4-乙氧基-2-三氟甲基-苯基)-胺回流。於反應結束後，蒸餾出溶劑，且將殘留物與醋酸乙酯合併，以碳酸氫鈉溶液萃取，及在硫酸鈉上脫水乾燥。使溶液於真空

中蒸乾，且使殘留物在矽膠管柱上純化(二氯甲烷/乙醇=19:1)。

$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$ (499.49)

質譜 $[M+H]^+ = 500$

實例118： 嘧啶-5-羧酸(1-{4-[4-(2,2-二氟-乙氧基)-2-三氟甲基-苯基胺基]-苄基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺鹽酸鹽



118a) **4-[4-(2,2-二氟-乙氧基)-2-三氟甲基-苯基胺基]-苯甲腈**

標題化合物係類似方法(117a)，得自4-氟-苯甲腈與4-(2,2-二氟-乙氧基)-2-三氟甲基-苯胺。

產率： 理論值之32%

$C_{16}H_{11}F_5N_2O$ (342.26)

質譜 $[M+H]^+ = 343$

118b) **(4-胺基甲基-苯基)-[4-(2,2-二氟-乙氧基)-2-三氟甲基-苯基]-胺**

標題化合物係類似方法(117b)，製自4-[4-(2,2-二氟-乙氧基)-2-三氟甲基-苯基胺基]-苯甲腈。

$C_{16}H_{15}F_5N_2O$ (346.30)

質譜 $[M+H-NH_3]^+ = 330$

118c) **嘧啶-5-羧酸(1-{4-[4-(2,2-二氟-乙氧基)-2-三氟甲基苯基胺基]-苄基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺鹽酸鹽**

類似方法(1d)，使(4-胺基甲基-苯基)-[4-(2,2-二氟-乙氧基)-2-

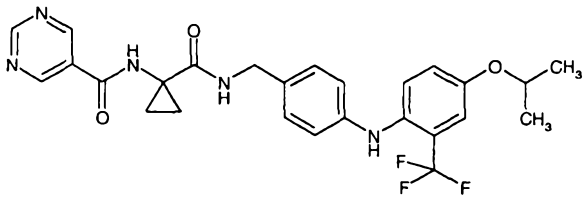
三氟甲基-苯基]-胺與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸回流。然後，將反應混合物藉層析純化(RP，乙腈/水+0.15%甲酸)。使含有產物之溶離份蒸乾，以氨水溶液使其呈鹼性，及以醋酸乙酯萃取。接著，使有機相蒸乾，使殘留物溶於醋酸乙酯中，以鹽酸造成酸性pH，及蒸餾出溶劑。

產率：　　理論值之56%

$C_{25}H_{22}F_5N_5O_3$*HCl　　(571.93)

R_t = 3.96分鐘　　方法10

實例119： 嘧啶-5-羧酸-{1-[4-(4-異丙氧基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



119a) **4-(4-異丙氧基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苯甲腈**

類似方法(117a)，製自4-氟-苯甲腈與4-異丙氧基-2-三氟甲基-苯胺。

產率：　　理論值之37%

$C_{17}H_{15}F_3N_2O$　　(320.31)

質譜 $[M+H]^+$ = 321

119b) **(4-胺基甲基-苯基)-(4-異丙氧基-2-三氟甲基-苯基)-胺**

標題化合物係根據方法(117b)，得自4-(4-異丙氧基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苯甲腈。

$C_{17}H_{19}F_3N_2O$　　(324.34)

質譜 $[M+H-NH_3]^+$ = 308

119c) **嘧啶-5-羧酸{1-[4-(4-異丙氧基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺**

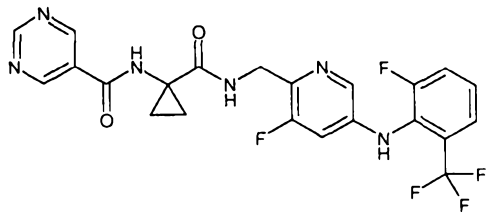
類似方法(1d)，使(4-胺基甲基-苯基)-(4-異丙氧基-2-三氟甲基-苯基)-胺與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸反應。在反應混合物之層析純化(RP，乙腈/水+0.15%甲酸)後，其鹽酸鹽係按方法(118c)中所述製成。

產率：　　理論值之28%

$C_{26}H_{26}F_3N_5O_3$*HCl　　(549.97)

R_t = 2.72分鐘　　方法14

實例120： 嘧啶-5-羧酸-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



120a) **3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-甲腈**

當以冰冷卻時，將7.21克(64.2毫莫耳)第三-丁醇鉀添加至6.00克(42.8毫莫耳)3,5-二氟-吡啶-2-甲腈與7.67克(42.8毫莫耳)2-氟基-6-三氟甲基-苯胺在240毫升DMSO中之溶液內。將反應混合物於環境溫度下攪拌2小時，與水混合，及以乙醚萃取。使有機相在硫酸鈉上脫水乾燥，並蒸乾。使殘留物藉層析純化(矽膠，具有0-15%醋酸乙酯之石油醚)。

120b) **(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-胺**

類似方法(1c)，使3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-甲腈氫化。使所得之使產物直接進一步反應。

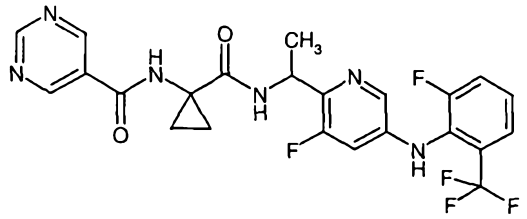
120c) **嘧啶-5-羧酸(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

類似方法(1d)，使(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-胺與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸反應。關於處理，蒸餾出溶劑。然後，將殘留物與水混合，以碳酸鉀溶液使其呈鹼性，及以醋酸乙酯萃取。將有機相以水洗滌，於硫酸鈉上脫水乾燥，及蒸乾。使所殘留之粗產物藉層析純化。

$C_{22}H_{17}F_5N_6O_2$ (492.40)

質譜 $[M+H]^+ = 493$

實例121： 嘧啶-5-羧酸-(1-{1-[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



121a) **1-[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮**

於-25℃下，將2.70克(9.02毫莫耳)(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-胺在50毫升乙醚中之溶液，逐滴添加至50毫升乙醚中之12毫升3莫耳濃度溴化甲基鎂溶液內。將反應混合物加熱至5℃，然後，當冷卻時，與1莫耳濃度鹽酸水溶液合併。接著分離出有機相，於硫酸鈉上脫水乾燥，及蒸乾。將殘留物使用於下一反應，未進行任何進一步純化。

$C_{14}H_9F_5N_2O$ (316.23)

質譜 $[M+H]^+ = 317$

121b) **1-[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮-肟**

類似方法(40c)，使1-[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮反應。關於處理，使反應混合物蒸乾，與水混合，及以醋酸乙酯萃取。將有機相以水與氯化鈉溶液洗滌，並於硫酸鈉上脫水乾燥。在已蒸餾出溶劑後，使殘留物藉層析純化(矽膠，具有2-6%甲醇之二氯甲烷)。

$C_{14}H_{10}F_5N_3O$ (331.24)

質譜 $[M+H]^+ = 332$

121c) **6-(1-胺基-乙基)-5-氟-吡啶-3-基]-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-胺**

1-[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮-肟之反應係類似方法(40d)進行。使粗產物藉層析純化(矽膠，具有0-10%甲醇/氨=9:1之醋酸乙酯)。

$C_{14}H_{12}F_5N_3$ (317.26)

質譜 $[M+H]^+ = 318$

121d) **嘧啶-5-羧酸-(1-{1-[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

類似方法(1d)，使6-(1-胺基-乙基)-5-氟-吡啶-3-基]-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-胺與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸反應。關於處理，使反應混合物蒸乾，並以碳酸鉀溶液使其呈鹼性。濾出固體，以水洗滌，及乾燥。然後，使殘留物於矽膠管柱上藉層析純化，並將含有產物之溶離份去除溶

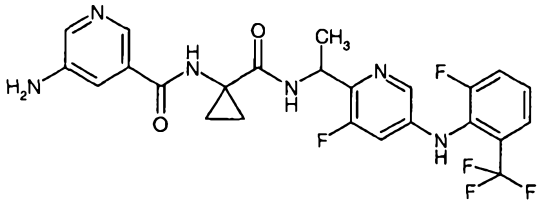
劑。其鹽酸鹽係藉由使殘留物溶於一數量之醋酸乙酯中，且將其與含醚鹽酸合併而獲得。

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2$*2 HCl (579.35)

質譜 $[M+H]^+ = 507$

實例121之(R)-與(S)-對掌異構物係藉對掌性HPLC (SFC)，得自外消旋化合物(管柱：Daicel D-H，250 x 20毫米，溶離劑：具有0.2%二乙胺之80%超臨界二氧化碳與20%異丙醇，流率：70毫升/分鐘)。

實例122： 5-胺基-N-(1-{1-[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺



122a) **(1-{1-[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯**

按方法(121d)中所述，使1-第三-丁氧羰基胺基-環丙烷羧酸與6-(1-胺基-乙基)-5-氟-吡啶-3-基]-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-胺反應並處理。在最後層析純化中，使用矽膠管柱(具有30-50%醋酸乙酯之石油醚)。

122b) **1-胺基-環丙烷羧酸-{1-[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基}-醯胺**

將10毫升二氯甲烷中之400毫克(0.80毫莫耳)(1-{1-[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯與3毫升在二氧陸圜中之4莫耳

濃度鹽酸合併，並於環境溫度下攪拌兩小時。然後蒸餾出溶劑。使殘留物直接進一步反應。

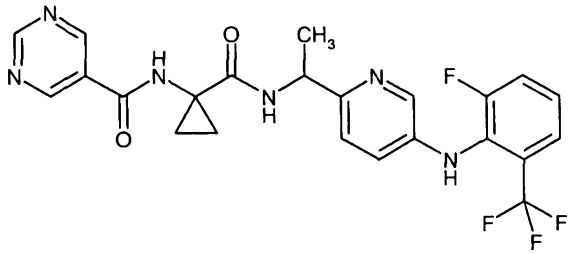
122c) **5-胺基-N-(1-{1-[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺**

按方法(121d)中所述，使1-胺基-環丙烷羧酸{1-[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基}-醯胺二鹽酸鹽與5-胺基-菸鹼酸反應並處理。在經過矽膠層析純化期間，使用具有0-15%甲醇之二氯甲烷作為溶離劑。

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_2 * 2\,HCl$ (593.38)

質譜 $[M+H]^+ = 521$

實例123： 嘧啶-5-羧酸-(1-{1-[5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



123a) **1-[5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮**

採用39.7毫升在甲苯/THF (3:1)中之1.4莫耳濃度溴化甲基鎂溶液與200毫升乙醚，並冷卻至-30℃。然後添加100毫升乙醚中之3.90克(13.9毫莫耳) 5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-甲腈，且使反應混合物留置過夜，並加熱至環境溫度，及攪拌。將反應混合物與1莫耳濃度鹽酸水溶液混合，並攪拌一段時間。分離出有機相，於硫酸鈉上脫水乾燥，及蒸乾。將此粗產物使用在下一反應，未進行任何進一步純化。

$C_{14}H_{10}F_4N_2O_2$ (298.24)

質譜 $[M+H]^+ = 299$

123b) **1-[5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮-肟**

類似方法(121b)，使1-[5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮反應並處理。在矽膠上後續管柱層析期間，使用二氯甲烷/乙醇50:1作為溶離劑。

$C_{14}H_{11}F_4N_3O$ (313.25)

123c) **[6-(1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-胺**

類似方法(40d)，使1-[5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮-肟氫化。使粗產物藉層析純化(矽膠，具有2至5%甲醇/氨10:1之二氯甲烷)。

$C_{14}H_{13}F_4N_3$ (299.27)

$R_t = 2.76$ 分鐘 方法7

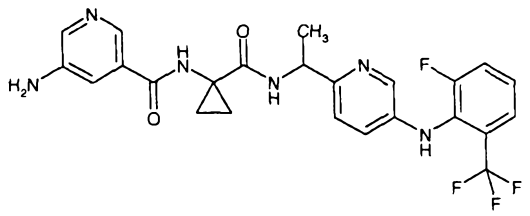
123d) **嘧啶-5-羧酸(1-{1-[5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

類似方法(1d)，使[6-(1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-胺與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸反應。關於處理，使反應混合物蒸乾，與醋酸乙酯合併，及以碳酸氫鈉溶液洗滌。使有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，並蒸餾出溶劑。將殘留物藉層析純化(矽膠，二氯甲烷/乙醇=50:1)。

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$ (488.44)

質譜 $[M+H]^+ = 489$

實例124： 5-胺基-N-(1-{1-[5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺



124a) **(1-{1-[5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯**

按方法(123d)中所述，使1-第三-丁氧羰基胺基-環丙烷羧酸與[6-(1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-胺反應並處理。將此粗產物使用於下一反應，無需藉管柱層析純化。

$C_{23}H_{26}F_4N_4O_3$ (482.47)

質譜 $[M+H]^+ = 483$

124b) **1-胺基-環丙烷羧酸{1-[5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基}-醯胺鹽酸鹽**

類似方法(122b)，(1-{1-[5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基-胺甲醯基}-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯之反應。

$C_{18}H_{18}F_4N_4O*HCl$ (418.82)

質譜 $[M+H]^+ = 383$

124c) **5-胺基-N-(1-{1-[5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺**

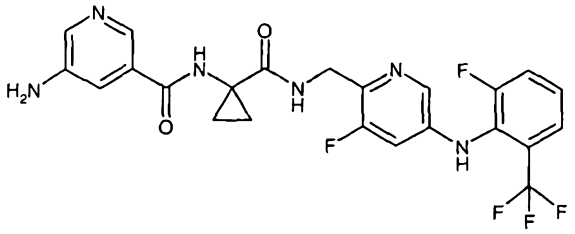
類似方法(1d)，使1-胺基-環丙烷羧酸{1-[5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基}-醯胺鹽酸鹽與5-胺基菸鹼酸反應。關於處理，使反應混合物蒸乾，與醋酸乙酯合併，及以碳酸氫鈉溶液洗滌。使有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，並蒸餾出溶劑。將殘留物藉層析純化(矽膠，二氯甲烷/乙

醇 = 9:1)。

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$ (502.46)

質譜 $[M+H]^+ = 503$

實例 125： 5-胺基-N-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺



125a) **(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯**

類似方法(1d)，(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-胺與1-第三-丁氧羰基胺基-環丙烷羧酸之反應。於反應結束後，使溶液蒸乾，並以碳酸鉀溶液使其呈鹼性。濾出沉澱物，以水洗滌，及乾燥。

$C_{22}H_{23}F_5N_4O_3$ (486.44)

125b) **1-胺基-環丙烷羧酸-{1-[5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基}-醯胺**

類似方法(122b)，使(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯反應。

$C_{17}H_{15}F_5N_4O*2\,HCl$ (459.24)

125c) **5-胺基-N-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺**

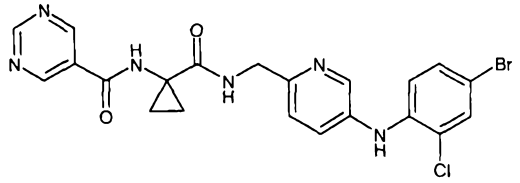
按方法(121d)中所述，使5-胺基-菸鹼酸與1-胺基-環丙烷羧

酸{1-[5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基}-醯胺反應。在經過矽膠層析純化期間，使用二氯甲烷與0至15%甲醇作為溶離劑。

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2$*2 HCl (579.35)

質譜 $[M+H]^+ = 507$

實例126： 嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-溴基-2-氯苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



126a) **5-(4-溴基-2-氯苯基胺基)-吡啶-2-甲腈**

將250毫克(2.0毫莫耳)5-氟-吡啶-2-甲腈於環境溫度下添加至423毫克(2.0毫莫耳)4-溴基-2-氯苯胺與459毫克(4.0毫莫耳)第三-丁醇鉀在4毫升DMSO中之溶液內。將反應混合物攪拌過夜，然後與氯化鈉溶液合併，及以第三-丁基-甲基醚萃取。使有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，並蒸乾。

$C_{12}H_7BrClN_3$ (308.56)

質譜 $[M+H]^+ = 308$

126b) **(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-溴基-2-氯苯基)-胺**

將250毫克5-(4-溴基-2-氯苯基胺基)-吡啶-2-甲腈在4毫升THF中之溶液，於環境溫度下，逐滴添加至0.8毫升之氫化鋰鋁在THF中之2莫耳濃度溶液內。然後，使反應混合物回流20分鐘。使其以水小心地水解，並以THF萃取。將有機相以氯化鈉溶液洗滌，於硫酸鈉上脫水乾燥，及蒸乾。使

殘留物藉層析純化(RP，溶離劑：具有0.1%三氟醋酸之乙腈與水)。

$C_{12}H_{11}BrClN_3$ (312.59)

質譜 $[M+H]^+ = 311$

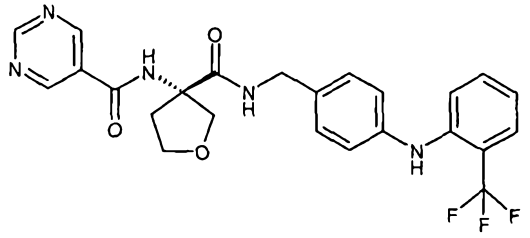
126c) **嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-溴基-2-氯苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

類似方法(51b)，製自(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-溴基-2-氯苯基)-胺與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸。

$C_{21}H_{18}BrClN_6O_2$ (501.76)

質譜 $[M+H]^+ = 501$

實例127： (S)-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫-呋喃-3-基}-醯胺

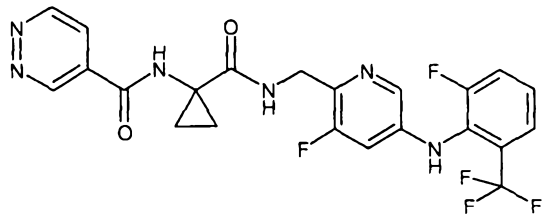


類似方法(51b)，使(S)-3-(嘧啶-5-羧醯胺基)四氫呋喃-3-羧酸與N-(4-(胺基甲基)苯基)-2-(三氟甲基)苯胺反應。最後純化係藉層析(RP，溶離劑：具有0.2%三氟醋酸之乙腈與水)進行。

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$ (485.46)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 486$

實例128： 嗒吡-4-羧酸-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



128a) **(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯**

類似方法(1d)，(1-胺甲醯基-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯與(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-胺之反應。關於處理，使反應混合物蒸乾，並以碳酸鉀溶液使其呈鹼性。濾出已沉澱之產物，以水洗滌，及乾燥。

$C_{22}H_{23}F_5N_4O_3$ (486.44)

R_t = 2.30 分鐘 方法 12

128b) **1-胺基-環丙烷羧酸[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺二鹽酸鹽**

按方法(122b)中所述，使(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯反應。

$C_{17}H_{15}F_5N_4O*2\,HCl$ (459.24)

R_t = 1.50 分鐘 方法 12

128c) **嗒吡-4-羧酸-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

類似方法(1d)，使1-胺基-環丙烷羧酸[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺二鹽酸鹽與嗒吡-4-羧酸反應，然後藉層析純化(RP，溶離劑：具有0.1%三氟醋酸之乙腈與水)。

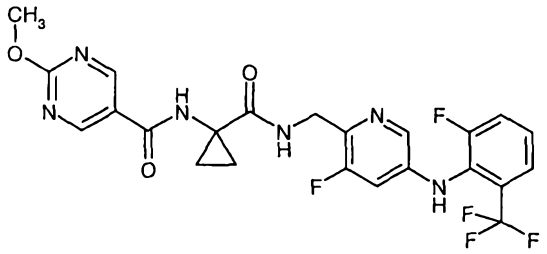
產率： 理論值之47%

$C_{22}H_{17}F_5N_6O_2$ (492.40)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 493$

下列實例129至137係類似方法(128c)，製自1-胺基-環丙烷羧酸[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺二鹽酸鹽及其相應之羧酸。

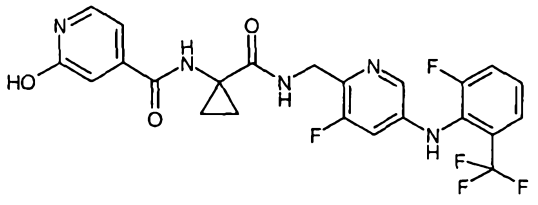
實例129： 2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



$C_{23}H_{19}F_5N_6O_3 * C_2HF_3O_2$ (636.45)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 523$

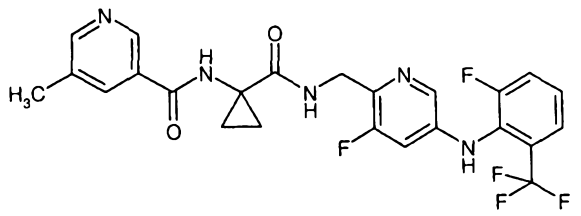
實例130： N-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-2-羥基-異菸鹼醯胺



$C_{23}H_{18}F_5N_5O_3$ (507.41)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 508$

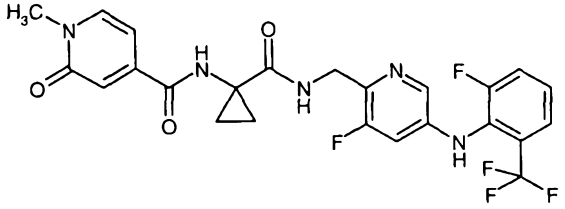
實例131： N-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-甲基-菸鹼醯胺



$C_{24}H_{20}F_5N_5O_2$ (505.44)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 506$

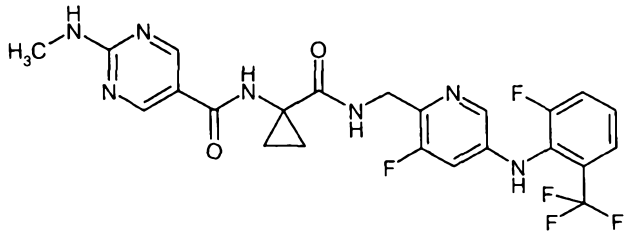
實例132： 1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



$C_{24}H_{20}F_5N_5O_3$ (521.44)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 522$

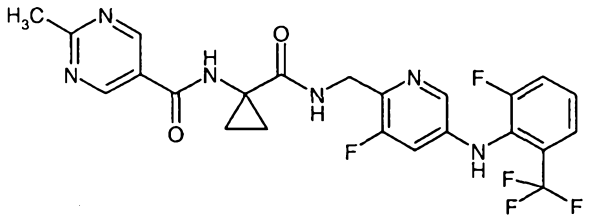
實例133： 2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



$C_{23}H_{20}F_5N_7O_2$ (521.44)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 522$

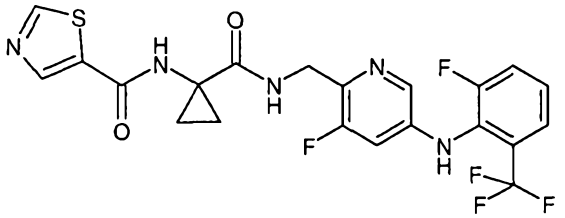
實例134： 2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2$ (506.43)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 507$

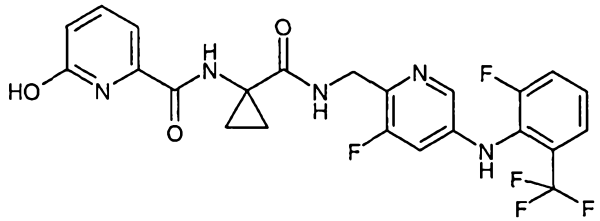
實例135： 噻唑-5-羧酸-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



$C_{21}H_{16}F_5N_5O_2S$ (497.44)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 498$

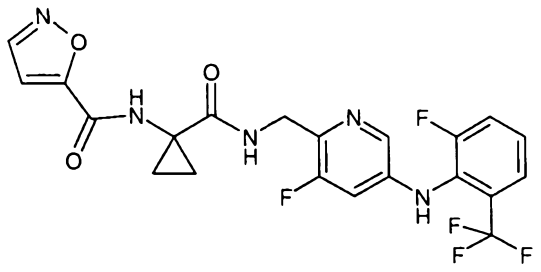
實例136： 6-羥基-吡啶-2-羧酸-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



$C_{23}H_{18}F_5N_5O_3$ (507.41)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 508$

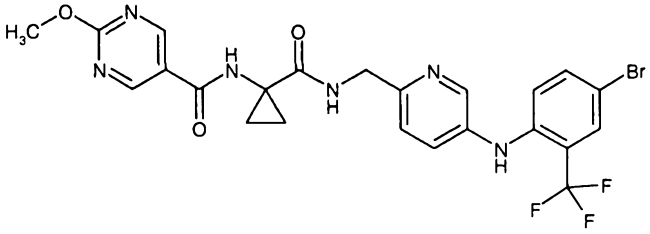
實例137： 異噁唑-5-羧酸-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



$C_{21}H_{16}F_5N_5O_3$ (481.38)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 482$

實例138： 2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



138a) **(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯**

類似方法(1d)，(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-胺與1-第三-丁氧羰基胺基-環丙烷羧酸之反應。然後，使反應混合物蒸乾，並使殘留物層析(RP，溶離劑：具有0.1%三氟醋酸之乙腈與水)。

$C_{22}H_{24}BrF_3N_4O_3$ (529.35)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 529$

138b) **1-胺基-環丙烷羧酸[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺三氟醋酸鹽**

將2.5毫升二氯甲烷中之150毫克(0.28毫莫耳)(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯與1毫升三氟醋酸合併，並於環境溫

度下攪拌一小時。蒸餾出溶劑，且使殘留物直接進一步反應。

產率：　　理論值之100%

$C_{17}H_{16}BrF_3N_4O*C_2HF_3O_2$　(543.26)

R_t = 1.59分鐘　　方法12

138c) **2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

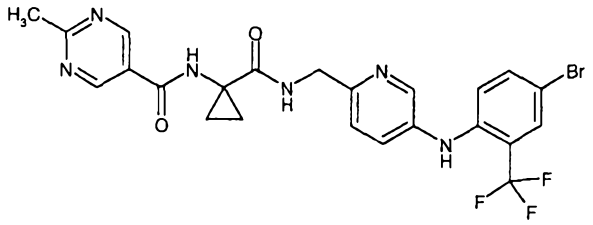
產物係根據方法(1d)，製自1-胺基-環丙烷羧酸[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺三氟醋酸鹽與2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_3$　(565.34)

質譜(ESI)：$[M+H]^+$ = 565

下列實例139至141係根據方法(1d)，製自1-胺基-環丙烷羧酸[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺三氟醋酸鹽及其相應之羧酸。

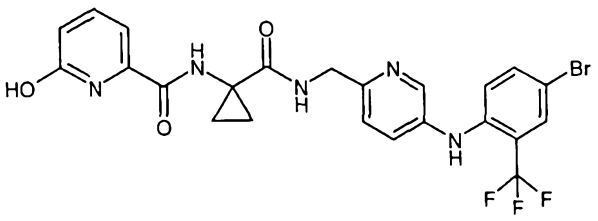
實例139：　2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



$C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_2$　(549.34)

質譜(ESI)：$[M+H]^+$ = 549

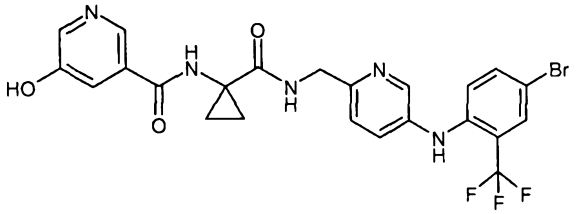
實例140：　6-羥基-吡啶-2-羧酸-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



$C_{23}H_{19}BrF_3N_5O_3$ (550.33)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 550$

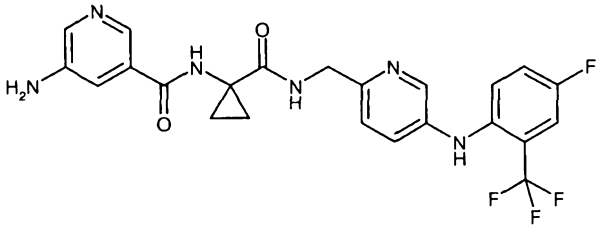
實例141： N-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-羥基-菸鹼醯胺



$C_{23}H_{19}BrF_3N_5O_3$ (550.33)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 550$

實例142： 5-胺基-N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺



142a) **1-[(5-胺基-吡啶-3-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸苄酯**

根據方法(1d)，使5-胺基-菸鹼酸與1-胺基-環丙烷羧酸苄酯鹽酸鹽偶合。關於處理，使反應混合物蒸乾，與碳酸鉀溶液合併，及以醋酸乙酯萃取。將有機相以水洗滌，於硫酸鈉上脫水乾燥，並在真空中去除溶劑。使殘留物於矽膠管柱上層析(溶離劑：具有0-10%甲醇之二氯甲烷)。

142b) **1-[(5-胺基-吡啶-3-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸**

使 1.90 克 (6.1 毫莫耳) 1-[(5-胺基-吡啶-3-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸苄酯溶於 70 毫升甲醇中，並使用鈀/炭 (10%) 作為觸媒，在 3 巴氫壓力下氫化。濾出觸媒，並使濾液蒸乾。關於純化，將殘留物與乙醚一起攪拌，過濾，及乾燥。

產率： 理論值之 85%

$C_{10}H_{11}N_3O_3$ (221.21)

質譜 (ESI)： $[M+H]^+ = 222$

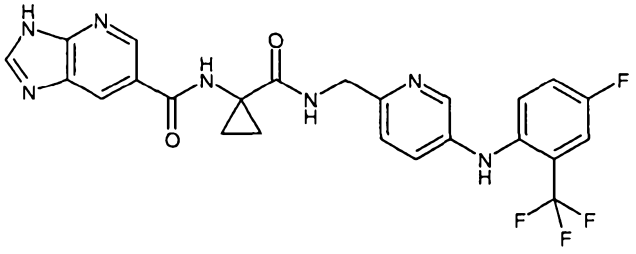
142c) **5-胺基-N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺**

類似方法 (1d)，使 1-[(5-胺基-吡啶-3-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸與 (6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺反應。在層析純化 (RP，溶離劑：具有 0.15% 甲酸之乙腈與水) 之後，以碳酸鉀溶液使含有產物之溶離份呈鹼性。然後蒸餾出乙腈，並以醋酸乙酯萃取。使有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，去除溶劑，及以二異丙基醚研製。

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$ (488.44)

質譜 (ESI)： $[M+H]^+ = 489$

實例 143： 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



143a) **1-[(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸苄酯**

類似方法(142a)，製自3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸與1-胺基-環丙烷羧酸苄酯鹽酸鹽。

$C_{18}H_{16}N_4O_3$ (336.35)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 337$

143b) **1-[(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸**

根據方法(142b)，得自1-[(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸苄酯之反應。

$C_{11}H_{10}N_4O_3$ (246.22)

R_t = 1.64分鐘 方法10

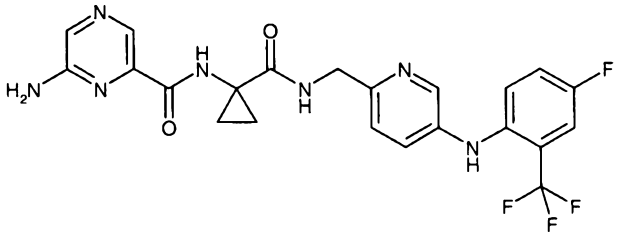
143c) **3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

化合物係經由類似(142c)，使1-[(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸與(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺反應而獲得。

$C_{24}H_{19}F_4N_7O_2$ (513.45)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 514$

實例144： 6-胺基-吡咔-2-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基-胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



144a) **(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯**

類似方法(1d)，使1-第三-丁氧羰基胺基-環丙烷羧酸和(6-

胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺與TBTU偶合。使反應混合物蒸乾，與醋酸乙酯合併，及以碳酸氫鈉溶液洗滌。然後，使有機相在硫酸鈉上脫水乾燥，並去除溶劑。使殘留物於矽膠管柱上純化，使用比例1:50至1:20之二氯甲烷/乙醇作為溶離劑。

$C_{22}H_{24}F_4N_4O_3$ (468.45)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 469$

144b) **1-胺基-環丙烷羧酸[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺鹽酸鹽**

使1.00克(2.14毫莫耳)(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯溶於30毫升二氧陸圜中，並於添加3.2毫升在二氧陸圜中之4莫耳濃度鹽酸鹽溶液後，在環境溫度下攪拌過夜。於真空中蒸餾出溶劑，且使殘留物直接進一步反應。

$C_{17}H_{16}F_4N_4O*HCl$ (404.79)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 369$

144c) **6-胺基-吡咔-2-羧酸(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

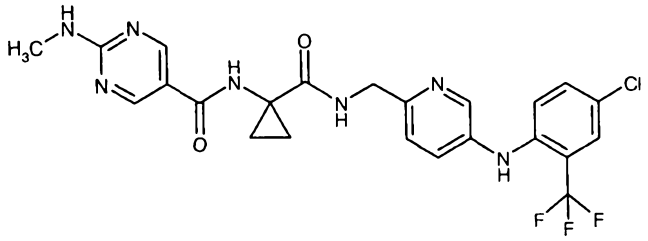
類似方法(142c)，得自1-胺基-環丙烷羧酸[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺鹽酸鹽與6-胺基-吡咔-2-羧酸。

$C_{22}H_{19}F_4N_7O_2$ (489.43)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 490$

實例145： 2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯

基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



145a) **(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯**

按方法(1d)中所述，使1-(第三-丁氧羰基-胺基)-環丙烷羧酸與(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-胺偶合。關於處理，將反應混合物與水混合，並以二氯甲烷萃取。使有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，及蒸乾。

$C_{22}H_{24}ClF_3N_4O_3$ (484.90)

R_t = 2.23 分鐘 方法 12

145b) **1-胺基-環丙烷羧酸-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺三氟醋酸鹽**

將5毫升二氯甲烷中之906毫克(1.40毫莫耳)(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-胺基甲酸第三-丁酯與2毫升三氟醋酸合併，並於環境溫度下攪拌一小時。然後在真空中蒸餾出溶劑，且使殘留物反應，未進行任何進一步純化。

$C_{17}H_{16}ClF_3N_4O*C_2HF_3O_2$ (498.81)

R_t = 1.54 分鐘 方法 12

145c) **2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

類似方法(1d)，使1-胺基-環丙烷羧酸[5-(4-氯基-2-三氟甲基

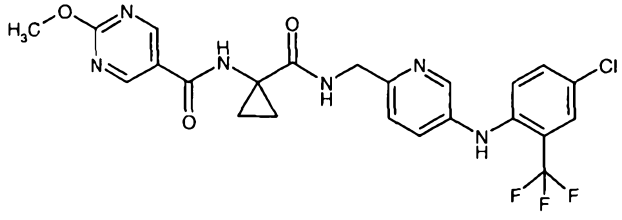
-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺三氟醋酸鹽與2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸反應。然後，使反應混合物藉層析純化(RP，溶離劑：具有0.1%三氟醋酸之乙腈與水)。

$C_{23}H_{21}ClF_3N_7O_2$ (519.91)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 520$

實例146至149係以類似方式製自1-胺基-環丙烷羧酸[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺及其相應之羧酸。

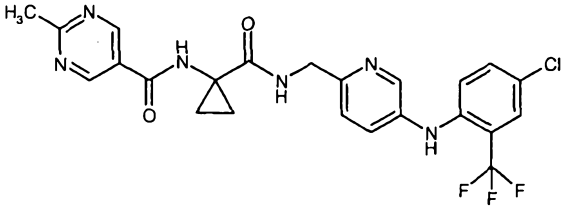
實例146： 2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_3$ (520.89)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 521$

實例147： 2-甲基-嘧啶-5-羧酸(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

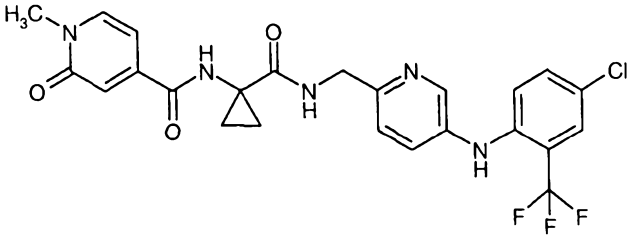


$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_2$ (504.89)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 505$

實例148： 1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯

基}-環丙基)-醯胺

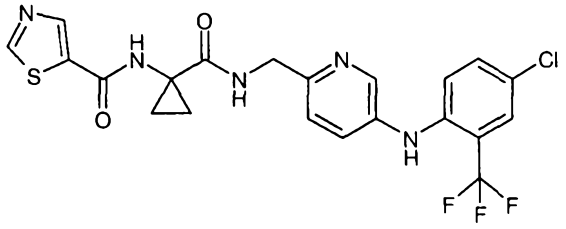


$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_3$ (519.90)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 520$

R_t = 1.74 分鐘 方法 13

實例 149： 噻唑-5-羧酸(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

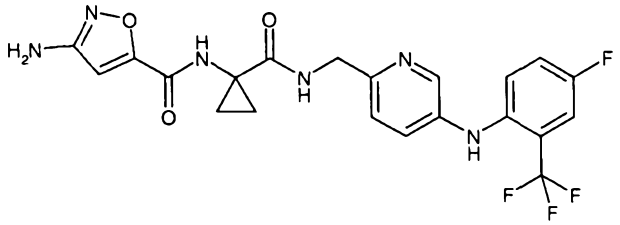


$C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_2S$ (495.91)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 496$

R_t = 1.84 分鐘 方法 13

實例 150： 3-胺基-異噁唑-5-羧酸(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

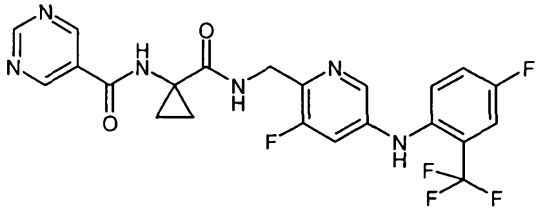


根據方法(142c)，製自1-胺基-環丙烷羧酸[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺鹽酸鹽與3-胺基-異噁唑-5-羧酸。

$C_{21}H_{18}F_4N_6O_3$ (478.40)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 479$

實例151： 嘧啶-5-羧酸(1-{[3-氟基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺二鹽酸鹽

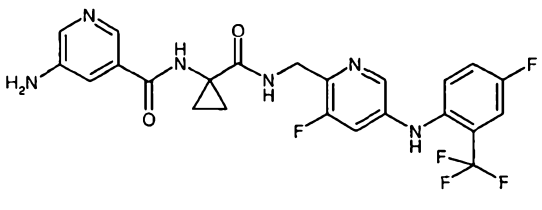


類似方法(1d)，使1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸與(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺反應。使反應混合物蒸乾，與碳酸鉀溶液合併，及以醋酸乙酯萃取。將有機相以水與氯化鈉溶液洗滌，於硫酸鈉上脫水乾燥，及去除溶劑。在殘留物之層析純化(RP，溶離劑：具有甲酸之水與乙腈)後，以氨使含有產物之溶離份呈鹼性，蒸餾出乙腈，並將其餘部份以醋酸乙酯萃取。在以硫酸鈉脫水乾燥後，使產物以含醚鹽酸鹽溶液自有機溶液沉澱。

$C_{22}H_{17}F_5N_6O_2 * 2\,HCl$ (565.32)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 493$

實例152： 5-胺基-N-(1-{[3-氟基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺二鹽酸鹽



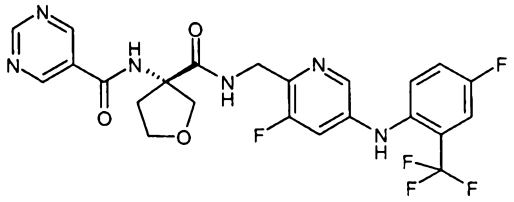
類似實例147之方法，得自5-胺基-菸鹼酸與1-胺基-環丙烷

羧酸-[3-氟基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺。然而，在層析純化中，使用矽膠管柱(溶離劑：具有5至12%甲醇之二氯甲烷)。

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2$*2 HCl (579.35)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 507$

實例153： (S)-嘧啶-5-羧酸(3-{[3-氟基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫-呋喃-3-基)-醯胺二鹽酸鹽

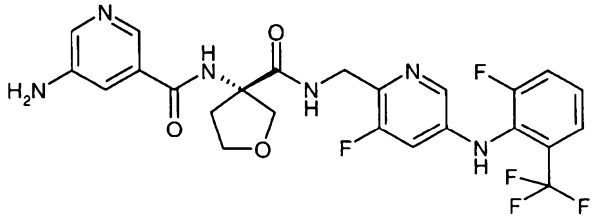


類似實例150，製自(S)-3-(嘧啶-5-羧醯胺基)四氫呋喃-3-羧酸與(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺。管柱層析純化係使用矽膠管柱及具有0至7%甲醇之二氯甲烷作為溶離劑。

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_3$*2 HCl (595.35)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 523$

實例154： (S)-5-胺基-N-(3-{[3-氟基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺



154a) **(S)-3-[(5-胺基-吡啶-3-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸丁酯**

類似方法(1d)，使5-胺基-菸鹼酸和(S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸丁酯與TBTU偶合。關於處理，使反應混合物蒸乾，與碳酸鉀溶液合併，及以醋酸乙酯萃取。將有機相以水與氯化鈉溶液洗滌，於硫酸鈉上脫水乾燥，及去除溶劑。使殘留物在矽膠管柱上層析(溶離劑：具有5至10%甲醇之二氯甲烷)。

$C_{15}H_{21}N_3O_4$ (307.35)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 308$

154b) **(S)-3-[(5-胺基-吡啶-3-羰基)-胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸**

將50毫升甲醇中之2.45克(7.97毫莫耳)(S)-3-[(5-胺基-吡啶-3-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸丁酯與16毫升1莫耳濃度氫氧化鈉溶液合併，並在環境溫度下攪拌一小時。於添加16毫升1莫耳濃度鹽酸後，在真空中蒸餾出溶劑。使殘留物溶於乙醇中，並濾出無機鹽。然後，使濾液蒸乾。

產率： 理論值之99%

$C_{11}H_{13}N_3O_4$ (251.24)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 252$

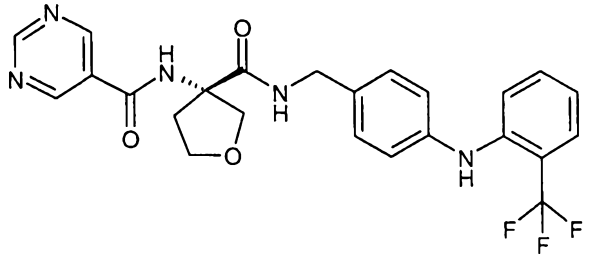
154c) **(S)-5-胺基-N-(3-{[3-氟基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺-二鹽酸鹽**

按方法(154a)中所述，使(S)-3-[(5-胺基-吡啶-3-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸與(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺反應並純化。在層析純化之後，使產物溶於醋酸乙酯中，且以含醚鹽酸鹽溶液沉澱。

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_3$*2 HCl (609.38)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 537$

實例155： (S)-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



將64毫克(0.27毫莫耳)(S)-3-[(5-胺基-吡啶-3-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸、93毫克(0.28毫莫耳)四氟硼酸O-[(乙氧羰基)氰基-亞甲基胺基]-N,N,N',N'-四甲基脲(TOTU)及139微升(0.81毫莫耳)DIPEA在1毫升DMF中之溶液，於環境溫度下攪拌1小時，接著與144毫克(0.41毫莫耳)N-(4-(胺基甲基)苯基)-2-(三氟甲基)苯胺合併，且留置過夜。然後，使混合物藉層析純化(RP，使用梯度液，溶離劑：具有0.2%三氟醋酸之乙腈與水)。

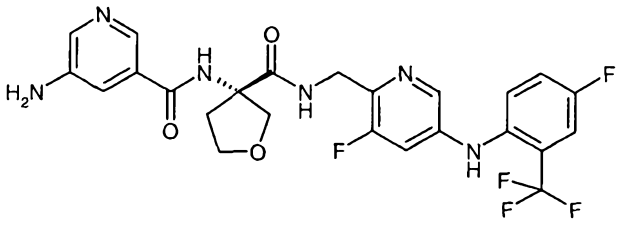
產率： 理論值之18%

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$ (485.46)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 486$

R_t = 2.15分鐘 方法12

實例156： (S)-5-胺基-N-(3-{[3-氟基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺二鹽酸鹽

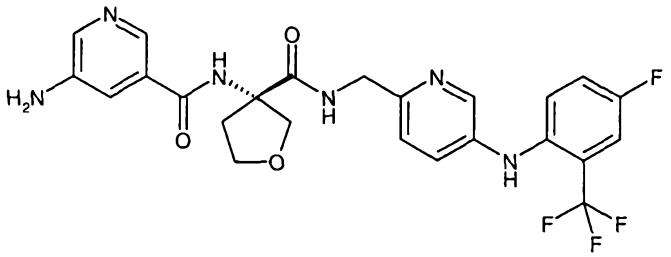


按方法(154a)中所述，使(S)-3-[(5-胺基-吡啶-3-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸與(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺反應並純化。在層析純化之後，使產物溶於醋酸乙酯中，且以含醚鹽酸鹽溶液沉澱。

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_3$ *2 HCl (609.38)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 537$

實例157： (S)-5-胺基-N-(3-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺

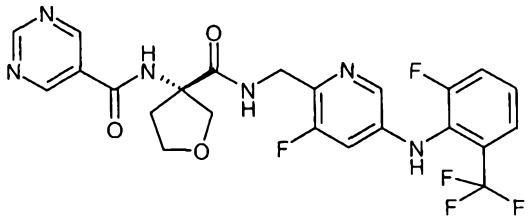


根據方法(142c)，得自(S)-3-[(5-胺基-吡啶-3-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸與(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺。

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$ (518.46)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 519$

實例158： (S)-嘧啶-5-羧酸-(3-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺二鹽酸鹽

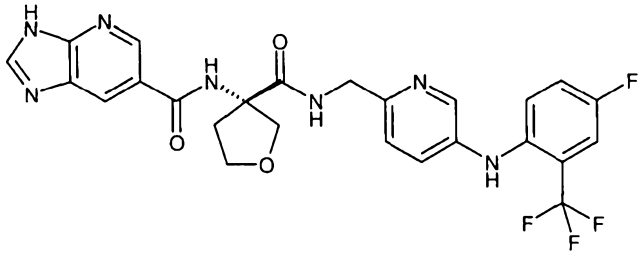


類似方法(154a)，製自(S)-3-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸與(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-胺。

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_3$*2 HCl (595.35)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 523$

實例159： (S)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸-(3-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫-呋喃-3-基)-醯胺



159a) **(S)-3-[(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羰基)-胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸丁酯**

按方法(154a)中所述，製自3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸與(S)-3-胺基-四氫呋喃-3-羧酸丁酯，未使用層析純化。

$C_{16}H_{20}N_4O_4$ (332.36)

R_t = 1.99分鐘 方法13

159b) **(S)-3-[(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羰基)-胺基]-四氫-呋喃-3-羧酸**

使400毫克(1.20毫莫耳)(S)-3-[(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸丁酯溶於10毫升THF與5毫升乙

醇中，與1.2毫升2莫耳濃度氫氧化鋰溶液合併，及在環境溫度下攪拌過夜。然後蒸餾出溶劑，並將殘留物與2.4毫升1莫耳濃度鹽酸水溶液合併。使混合物於真空中蒸乾，並藉由與乙醇之重複共沸蒸餾作用脫除殘留水。

$C_{12}H_{12}N_4O_4$ (276.25)

質譜(ESI)：$[M-H]^+ = 275$

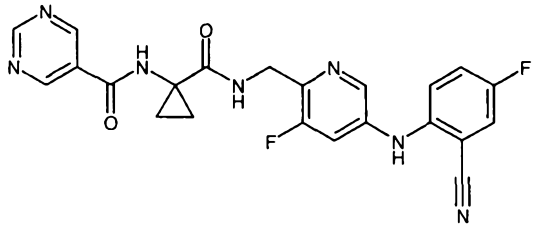
159c) **(S)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸(3-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺**

類似方法(154a)，製自(S)-3-[(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸與(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺。

$C_{25}H_{21}F_4N_7O_3$ (543.47)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 544$

實例160： 嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(2-氰基-4-氟苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



160a) **(5-溴基-3-氟-吡啶-2-基甲基)-胺基甲酸第三-丁酯**

使581毫克(2.41毫莫耳)C-(5-溴基-3-氟-吡啶-2-基)-甲胺溶於5毫升三乙胺與1.5毫升水中，且當以冰浴使混合物冷卻時，添加630毫克(2.89毫莫耳)二碳酸二-第三-丁酯。然後，將反應混合物攪拌過夜。蒸餾出溶劑，並使殘留物藉層析

純化(RP，使用溶離劑梯度液，溶離劑：具有0.2%三氟醋酸之乙腈與水)。以三乙胺使含有產物之溶離份中和，及蒸乾。

產率：　　理論值之40%

$C_{11}H_{14}BrFN_2O_2$　　(305.14)

R_t = 2.29分鐘　　方法12

160b) **[5-(2-氰基-4-氟苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺基甲酸第三-丁酯**

類似方法(55a)，使132毫克(0.97毫莫耳)2-胺基-5-氟基苯甲腈與295毫克(0.97毫莫耳)(5-溴基-3-氟-吡啶-2-基甲基)-胺基甲酸第三-丁酯反應並處理。

產率：　　理論值之15%

$C_{18}H_{18}F_2N_4O_2$　　(360.36)

R_t = 2.35分鐘　　方法12

160c) **2-(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基胺基)-5-氟-苯甲腈-三氟醋酸鹽**

將51毫克(0.14毫莫耳)[5-(2-氰基-4-氟苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺基甲酸第三-丁酯與1.5毫升三氟醋酸及2.5毫升二氯甲烷於環境溫度下一起攪拌3小時。然後，使反應混合物在真空中蒸乾，且直接進一步反應。

產率：　　理論值之94%

$C_{13}H_{10}F_2N_4 * C_2HF_3O_2$　　(374.27)

R_t = 1.17分鐘　　方法12

160d) **嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(2-氰基-4-氟苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

類似方法(1d)，使用DMF作為溶劑，使28毫克(0.13毫莫耳)1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸和50毫克(0.13毫莫耳)2-(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基胺基)-5-氟-苯甲腈與TBTU反應。

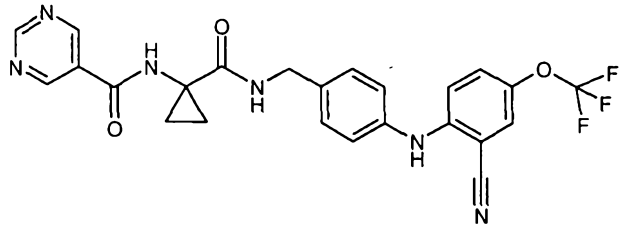
產率：　　理論值之50%

$C_{22}H_{17}F_2N_7O_2$　　(449.13)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 450$

R_t = 1.67分鐘　　方法12

實例161： 嘧啶-5-羧酸{1-[4-(2-氰基-4-三氟甲氧基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



161a) **(4-溴-苄基)-胺基甲酸第三-丁酯**

將20毫升二氯甲烷中之2.35克(11毫莫耳)二碳酸二-第三-丁酯逐滴添加至2.00克(8.99毫莫耳)4-溴基苄胺鹽酸鹽與6.26毫升三乙胺在30毫升二氯甲烷中之溶液內，同時以冰浴冷卻。然後，將混合物攪拌過夜，接著蒸乾。使殘留物溶於醋酸乙酯中，以檸檬酸酸化，然後以水與碳酸氫鈉溶液洗滌。使有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，並去除溶劑。

產率：　　理論值之96%

$C_{12}H_{16}BrNO_2$　　(286.17)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 286$

161b) **[4-(2-氰基-4-三氟甲氧基-苯基胺基)-苄基]-胺基甲酸第三-丁酯**

類似方法(55a)，使(4-溴-苄基)-胺基甲酸第三-丁酯與2-胺基-5-三氟甲氧基-苯甲腈反應。

$C_{20}H_{20}F_3N_3O_3$ (407.39)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 408$

R_t = 4.63分鐘 方法13

161c) **2-(4-胺基甲基-苯基胺基)-5-三氟甲氧基-苯甲腈-三氟醋酸鹽**

為分裂保護基，將[4-(2-氰基-4-三氟甲氧基-苯基胺基)-苄基]-胺基甲酸第三-丁酯以三氟醋酸在二氯甲烷中處理。然後蒸餾出溶劑，並使殘留物層析(RP，使用溶離劑梯度液，溶離劑：具有0.2%三氟醋酸之乙腈與水)。

$C_{15}H_{12}F_3N_3O*C_2HF_3O_2$ (421.29)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 308$

R_t = 2.45分鐘 方法13

161d) **嘧啶-5-羧酸-{1-[4-(2-氰基-4-三氟甲氧基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺**

類似方法(1d)，使166毫克(0.39毫莫耳)2-(4-胺基甲基-苯基胺基)-5-三氟甲氧基-苯甲腈-三氟醋酸鹽與82毫克(0.39毫莫耳)1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸偶合。

產率： 理論值之33%

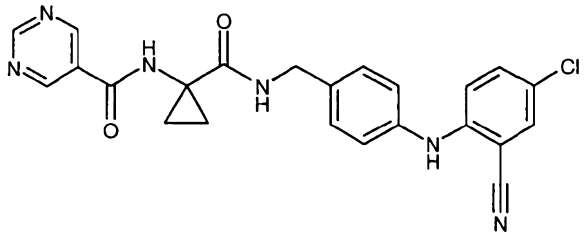
$C_{24}H_{19}F_3N_6O_3$ (496.44)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 497$

R_t = 2.24分鐘 方法13

實例162： 嘧啶-5-羧酸{1-[4-(4-氯基-2-氰基-苯基胺基)-苄基-

胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



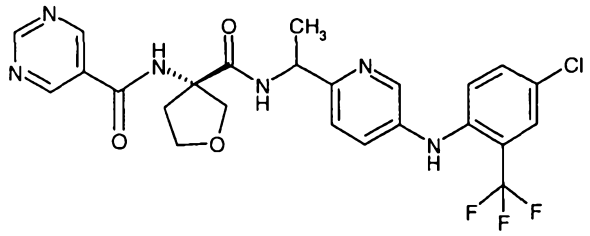
按實例161，藉由相同反應順序(Buchwald反應，保護基之分裂，醯胺連結)，自(4-溴基苄基)-胺基甲酸第三-丁酯開始而製成。

$C_{23}H_{19}ClN_6O_2$ (446.89)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 447$

R_t = 2.10分鐘 方法13

實例163： (S)-嘧啶-5-羧酸(3-{1-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基-胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺



163a) **1-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮**

將5毫升乙醚中之500毫克(1.68毫莫耳)5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-甲腈，於-5℃下，逐滴添加至2.2毫升之3莫耳濃度溴化甲基鎂在乙醚中之溶液內。以氯化銨溶液使反應混合物水解，且與1莫耳濃度鹽酸及第三-丁基甲基醚合併。分離出有機相，於硫酸鈉上脫水乾燥，及蒸乾。

產率： 理論值之50%

$C_{14}H_{10}ClF_3N_2O$ (314.69)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 315$

163b) **1-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮-肟**

使266毫克(0.85毫莫耳)1-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮、73毫克(1.04毫莫耳)羥胺-鹽酸鹽及238微升(1.69毫莫耳)三乙胺在15毫升乙腈中回流過夜，並攪拌。然後，將反應混合物與水混合，且以二氯甲烷萃取。使有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，並蒸乾。將殘留物使用於下一反應，未進行任何進一步純化。

產率：　　理論值之79%

$C_{14}H_{11}ClF_3N_3O$　　(329.71)

R_t = 2.27分鐘　　方法12

163c) **[6-(1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-胺**

將1毫升甲醇中之220毫克(0.67毫莫耳)1-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮-肟，與50毫克鋅粉及1.1毫升在甲醇中之4莫耳濃度鹽酸，以分批方式混合，接著回流3小時，並攪拌。然後，將水添加至混合物中，且將其以二氯甲烷萃取。使有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，及蒸乾。

產率：　　理論值之62%

$C_{14}H_{13}ClF_3N_3$　　(315.72)

R_t = 1.76分鐘　　方法12

163d) **(S)-嘧啶-5-羧酸-(3-{1-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺**

化合物係類似方法(51b)，得自(S)-3-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸與[6-(1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-(4-氯基-2-三氟

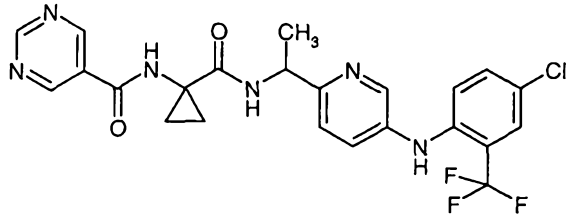
甲基-苯基)-胺。

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_3$ (534.93)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 535$

R_t = 1.86分鐘 方法12

實例164： 嘧啶-5-羧酸(1-{1-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺三氟醋酸鹽



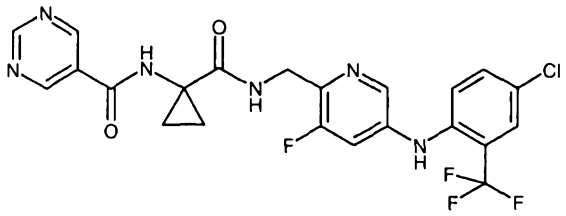
類似方法(1d)，得自[6-(1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-胺與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸。

$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_2 * C_2HF_3O_2$ (618.92)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 505$

R_t = 1.84分鐘 方法12

實例165： [5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺基甲酸第三-丁酯



165a) **[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺基甲酸第三-丁酯**

類似方法(55a)，製自(5-溴基-3-氟-吡啶-2-基甲基)-胺基甲酸第三-丁酯與4-氯基-2-三氟甲基-苯胺。

$C_{18}H_{18}ClF_4N_3O_2$ (419.80)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 420$

165b) **(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-胺鹽酸鹽**

將3毫升二氧陸圜中之50毫克(0.12毫莫耳)[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺基甲酸第三-丁酯與2毫升半濃鹽酸合併，並於60℃下攪拌兩小時。在蒸發反應混合物後，藉由與甲苯之共沸蒸餾作用脫除殘留水。

R_t = 1.73分鐘 方法12

165c) **[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺基甲酸第三-丁酯**

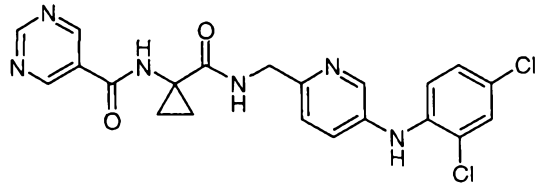
類似方法(1d)，製自(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-胺鹽酸鹽與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸。

$C_{22}H_{17}ClF_4N_6O_2$ (508.86)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 509$

R_t = 2.12分鐘 方法12

實例166： 嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(2,4-二氯-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



166a) **5-(2,4-二氯-苯基胺基)-吡啶-2-甲腈**

將30毫升DMSO中之1.33克(8.2毫莫耳)2,4-二氯苯胺與1.38

克(12.3毫莫耳)第三-丁醇鉀合併，並於環境溫度下攪拌一小時。然後添加20毫升DMSO中之1.00克(8.2毫莫耳)2-氯基-5-氟基吡啶，且將混合物再攪拌六小時。將其以二氯甲烷稀釋，以氯化鈉溶液洗滌，在硫酸鈉上脫水乾燥，及蒸乾。使殘留物於矽膠管柱上層析(溶離劑：石油醚/醋酸乙酯=4:1)。

產率：　　理論值之44%

$C_{12}H_7Cl_2N_3$　　(264.11)

R_t = 2.46分鐘　　方法12

166b) **(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(2,4-二氯-苯基)-胺**

將3.56毫升之氫化鋰鋁在THF中之2莫耳濃度溶液，於-10℃下，添加至60毫升THF中之0.94克(3.6毫莫耳)5-(2,4-二氯-苯基胺基)-吡啶-2-甲腈內。將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，然後與水混合，及過濾。將固體以THF洗滌，並使濾液蒸發至乾涸。

$C_{12}H_{11}Cl_2N_3$　　(268.14)

質譜(ESI)：$[M+H]^+$ = 268

166c) **嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(2,4-二氯-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

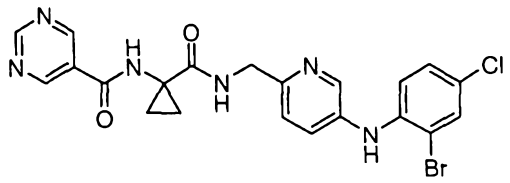
類似方法(1d)，得自(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(2,4-二氯-苯基)-胺與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸。

$C_{21}H_{18}Cl_2N_6O_2$　　(457.31)

質譜(ESI)：$[M+H]^+$ = 457

實例167：　嘧啶-5-羧酸(1-{[5-(2-溴基-4-氯苯基胺基)-吡啶-2-

基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



167a) **5-(2-溴基-4-氯苯基胺基)-吡啶-2-甲腈**

類似(166a)，製自2-溴基-4-氯苯胺與2-氰基-5-氟基吡啶。

$C_{12}H_7BrClN_3$ (308.56)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 308$

167b) **(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(2-溴基-4-氯苯基)-胺-三氟醋酸鹽**

類似方法(166b)，使用氫化鋰鋁，使5-(2-溴基-4-氯苯基胺基)-吡啶-2-甲腈還原。然而，後續純化係藉層析(RP，使用溶離劑梯度液，溶離劑：具有0.1%三氟醋酸之乙腈與水)進行。

$C_{12}H_{11}BrClN_3$ (312.59)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 312$

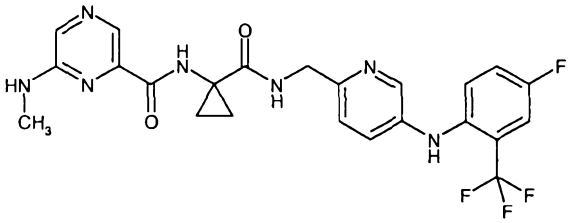
167c) **嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(2-溴基-4-氯苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

類似方法(1d)，製自(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(2-溴基-4-氯苯基)-胺-三氟醋酸鹽與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸。

$C_{21}H_{18}BrClN_6O_2$ (501.76)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 501$

實例168： 6-甲胺基-吡啡-2-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



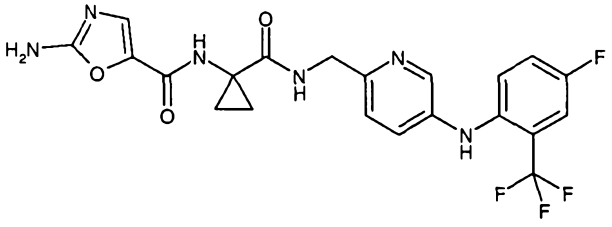
將61毫克(0.40毫莫耳)6-甲胺基-吡呾-2-羧酸、162毫克(0.40毫莫耳)1-胺基-環丙烷羧酸[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺鹽酸鹽及167微升(1.20毫莫耳)三乙胺置於7毫升THF與1毫升DMF中，與154毫克(0.48毫莫耳)TBTU合併，接著在環境溫度下攪拌4天。蒸餾出THF，並使殘留物藉層析純化(RP，使用溶離劑梯度液，溶離劑：具有甲酸之水與乙腈)。然後，以碳酸鉀溶液使含有產物之溶離份呈鹼性。蒸餾出乙腈，且將殘留物以醋酸乙酯萃取。使有機相於硫酸鈉上脫水乾燥，去除溶劑，及以二異丙基醚研製。

產率：　　理論值之34%

$C_{23}H_{21}F_4N_7O_2$　　(503.45)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 504$

實例169： 2-胺基-噁唑-5-羧酸(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基-胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



169a) **[5-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基胺甲醯基)-噁唑-2-基]-胺基甲酸第三-丁酯**

類似關於實例168之方法，得自2-第三-丁氧羰基胺基-噁唑-5-羧酸與1-胺基-環丙烷羧酸[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺鹽酸鹽。然而，在處理中，未進行層析純化。

$C_{26}H_{26}F_4N_6O_5$ (578.52)

R_t = 3.19分鐘 方法14

169b) **2-胺基-噁唑-5-羧酸(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

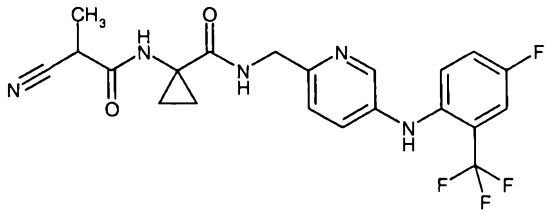
化合物[5-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基胺甲醯基)-噁唑-2-基]-胺基甲酸第三-丁酯之保護基係使用關於中間物步驟(144b)所述之方法而分裂。

$C_{21}H_{18}F_4N_6O_3$ (478.40)

質譜(ESI)：$[M+H]^+$ = 479

R_t = 2.71分鐘 方法7

實例170： 1-(2-氰基-2-甲基-乙醯胺基)-環丙烷羧酸[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺



類似關於實例168之方法，40毫克(0.40毫莫耳)氰基甲基-醋酸與162毫克(0.40毫莫耳)1-胺基-環丙烷羧酸[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺鹽酸鹽之反應。

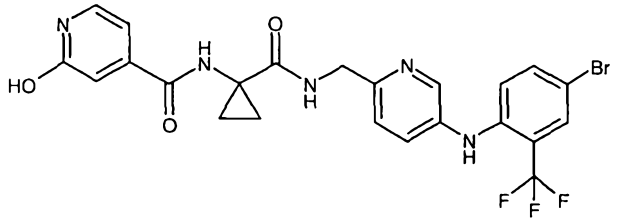
產率： 理論值之28%

$C_{21}H_{19}F_4N_5O_2$ (449.40)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 450$

$R_t = 3.03$ 分鐘 方法7

實例171： N-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-2-羥基-異菸鹼醯胺



將150毫克(0.165毫莫耳)1-胺基-環丙烷羧酸[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺三-三氟醋酸鹽添加至23毫克(0.165毫莫耳)2-羥基異菸鹼酸、56毫克(0.174毫莫耳)TBTU及114微升(0.661莫耳)DIPEA在0.5毫升DMF中之溶液內，於5分鐘後，在環境溫度下攪拌。然後，將反應混合物留置過夜，接著層析(RP，使用梯度液，溶離劑：具有0.2%三氟醋酸之乙腈與水)。

產率： 理論值之69%

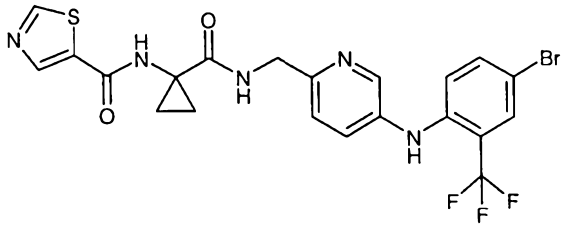
$C_{23}H_{19}BrF_3N_5O_3$ (550.33)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 550$

$R_t = 1.73$ 分鐘 方法12

下列實例172至179係以類似方式製自1-胺基-環丙烷羧酸-[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺三-三氟醋酸鹽及其相應之酸類。

實例172： 噻唑-5-羧酸-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



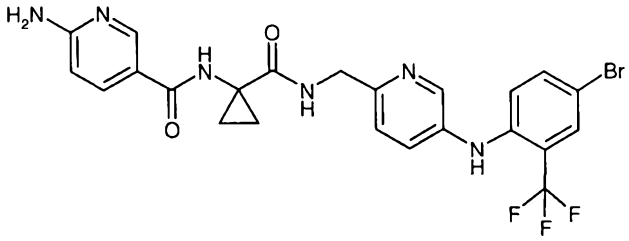
產率： 理論值之94%

$C_{21}H_{17}BrF_3N_5O_2S$ (540.36)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 540$

R_t = 1.88分鐘 方法12

實例173： 6-胺基-N-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺三氟醋酸鹽

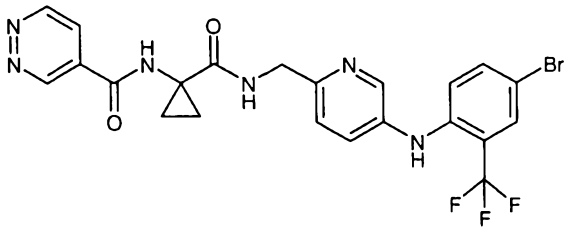


產率： 理論值之89%

$C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_2 * C_2HF_3O_2$ (663.37)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 549$

實例174： 嗒吡-4-羧酸-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



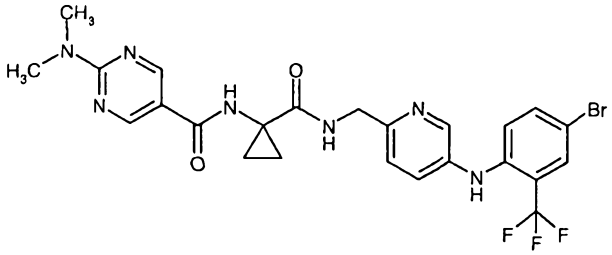
產率： 理論值之71%

$C_{22}H_{18}BrF_3N_6O_2$ (535.32)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 535$

R_t = 1.80 分鐘　　方法 12

實例 175： 2-二甲胺基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



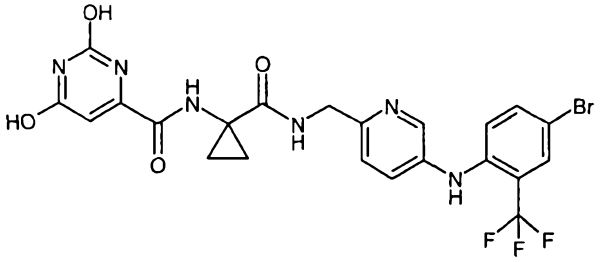
產率：　　理論值之 67%

$C_{24}H_{23}BrF_3N_7O_2$　　(578.39)

質譜 (ESI)：$[M+H]^+$ = 578

R_t = 1.99 分鐘　　方法 12

實例 176： 2,6-二羥基-嘧啶-4-羧酸-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



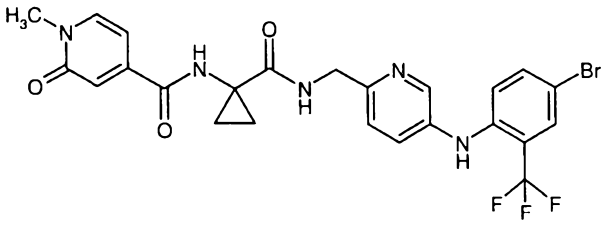
產率：　　理論值之 46%

$C_{22}H_{18}BrF_3N_6O_4$　　(567.32)

質譜 (ESI)：$[M+H]^+$ = 567

R_t = 1.74 分鐘　　方法 12

實例 177： 1-甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



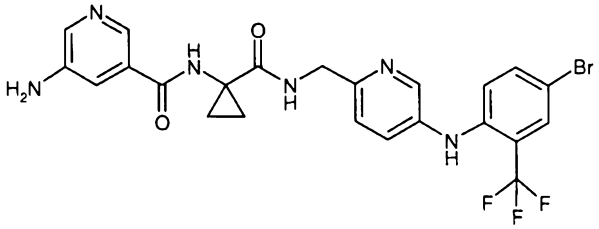
產率： 理論值之71%

$C_{24}H_{21}BrF_3N_5O_3$ (564.36)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 564$

R_t = 1.78分鐘 方法12

實例178： 5-胺基-N-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺



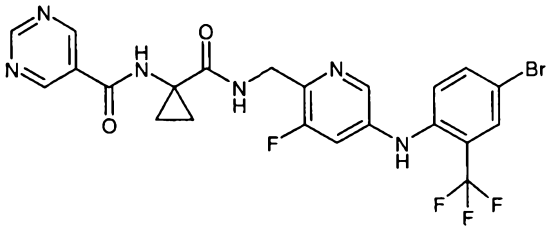
產率： 理論值之99%

$C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_2 * C_2HF_3O_2$ (663.37)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 549$

R_t = 1.68分鐘 方法12

實例179： 嘧啶-5-羧酸(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



179a) **5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-甲腈**

類似方法(40a)，得自2-氰基-3,5-二氟吡啶與4-溴基-2-三氟甲基-苯胺。

$C_{13}H_6BrF_4N_3$ (360.11)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 360$

R_t = 2.68 分鐘 方法 12

179b) **(6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-胺**

使 171 毫克(0.48 毫莫耳) 5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-甲腈溶於 3 毫升吡啶、1.5 毫升冰醋酸及 1.5 毫升水中，且與 459 毫克(5.22 毫莫耳)次磷酸鈉及阮尼鎳合併。然後，使混合物在 55℃ 及 3 巴氫壓力下氫化三小時。濾出觸媒，使濾液蒸發至乾涸，並將殘留物藉層析純化(RP，使用梯度液，溶離劑：具有 0.2% 三氟醋酸之乙腈與水)。

$C_{13}H_{10}BrF_4N_3$ (364.14)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 364$

R_t = 1.79 分鐘 方法 13

179c) **嘧啶-5-羧酸(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

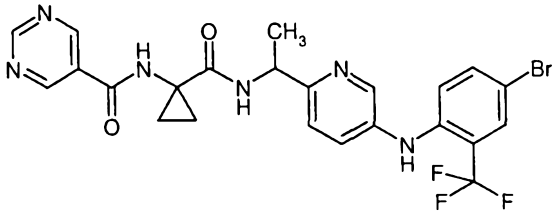
將 4 毫升 DMF 中之 54 毫克(0.26 毫莫耳) 1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸、36 微升三乙胺及 105 毫克(0.31 毫莫耳)TBTU 於環境溫度下攪拌 5 分鐘，然後與另外 144 微升三乙胺及 95 毫克(0.26 毫莫耳) (6-胺基甲基-5-氟-吡啶-3-基)-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-胺合併。將反應混合物攪拌過夜，接著蒸發至乾涸。使殘留物藉層析純化(RP，使用梯度液，溶離劑：具有 0.2% 三氟醋酸之乙腈與水)。

$C_{22}H_{17}BrF_4N_6O_2$ (553.31)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 553$

R_t = 2.20 分鐘　　方法 13

實例 180： 嘧啶-5-羧酸-(1-{1-[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



180a) **1-[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮**

將 3.27 克 (9.56 毫莫耳) 5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-甲腈在 100 毫升乙醚中之溶液，逐滴添加至 5.42 毫升在乙醚中之 3 莫耳濃度溴化甲基鎂內，同時以冰浴冷卻。然後，使反應混合物上升至環境溫度，並再攪拌一小時。將混合物與 2.5 毫升 1 莫耳濃度鹽酸合併，接著蒸發至乾涸。使殘留物藉層析純化 (RP，使用梯度液，溶離劑：具有 0.2% 三氟醋酸之乙腈與水)。

$C_{14}H_{10}BrF_3N_2O$　　(359.14)

R_t = 2.57 分鐘　　方法 12

180b) **1-[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮-肟**

使 25 毫升乙腈中之 702 毫克 (1.96 毫莫耳) 1-[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙酮、182 毫克羥胺-鹽酸鹽及 549 微升 (3.91 毫莫耳) 三乙胺回流 1.5 小時。蒸餾出溶劑，並將殘留物與二氯甲烷及三乙胺合併，且經過矽膠過濾。將濾液去除溶劑，且直接使用於下一反應。870 毫克產物。

180c) **[6-(1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-胺三氟醋酸鹽**

將870毫克(約85%，2.0毫莫耳)1-[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基-胺基)-吡啶-2-基]-乙酮-肟在20毫升甲醇中之溶液與6毫升在甲醇中之10莫耳濃度鹽酸及567毫克鋅合併，且回流3小時。然後，過濾混合物，並將濾液去除溶劑。使殘留物藉層析純化(RP，使用梯度液，溶離劑：具有0.2%三氟醋酸之乙腈與水)。

產率：　　78%，歷經兩個步驟

$C_{14}H_{13}BrF_3N_3$　　(360.17)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 360$

R_t = 1.83分鐘　　方法12

180d) **嘧啶-5-羧酸-(1-{1-[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

類似方法(179c)，得自190毫克(0.92毫莫耳)1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸與330毫克(0.69毫莫耳)[6-(1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-胺三氟醋酸鹽。

產率：　　理論值之55%

$C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_2 * C_2HF_3O_2$　　(663.37)

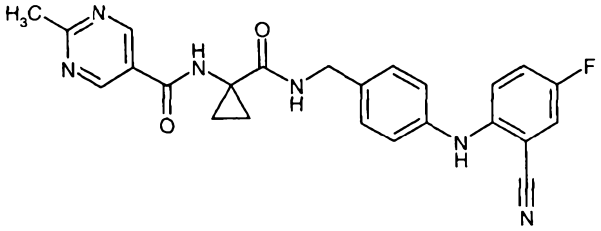
質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 549$

R_t = 1.92分鐘　　方法12

實例180之(R)-與(S)-對掌異構物係藉對掌性HPLC(SFC)，得自外消旋化合物(管柱：Daicel ASH，250毫米x 10毫米，流率：10毫升/分鐘，溶離劑：具有0.2%三乙胺之70%超臨界二氧化碳與30%異丙醇)。

實例181：　2-甲基-嘧啶-5-羧酸{1-[4-(2-氰基-4-氟苯基胺基)-

苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



181a) **{1-[4-(2-氰基-4-氟苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-胺基甲酸第三-丁酯**

類似方法(179c)，使877毫克(4.36毫莫耳)1-第三-丁氧羰基胺基-環丙烷羧酸與2.58 (60%，4.36毫莫耳)2-(4-胺基甲基-苯基胺基)-5-氟-苯甲腈三氟醋酸鹽偶合。

產率：　　理論值之30%

$C_{23}H_{25}FN_4O_3$　　(424.47)

質譜(ESI)：$[M-H]^+ = 423$

R_t = 2.39分鐘　　方法13

181b) **1-胺基-環丙烷羧酸4-(2-氰基-4-氟苯基胺基)-苄基醯胺三氟醋酸鹽**

將15毫升二氯甲烷中之560毫克(1.32毫莫耳)2-(4-胺基甲基-苯基胺基)-5-氟-苯甲腈三氟醋酸鹽與15毫升三氟醋酸合併，且於環境溫度下攪拌。然後，使反應混合物蒸發至乾涸，並藉層析純化(RP，使用梯度液，溶離劑：具有0.2%三氟醋酸之乙腈與水)。

$C_{18}H_{17}FN_4O*C_2HF_3O_2$　　(438.38)

質譜(ESI)：$[M-H]^+ = 325$

R_t = 1.56分鐘　　方法13

181c) **2-甲基-嘧啶-5-羧酸-{1-[4-(2-氰基-4-氟苯基胺基)-苄基胺**

甲醯基]-環丙基}-醯胺

類似方法(179c)，製自42毫克(0.29毫莫耳)2-甲基-嘧啶-5-羧酸與167毫克(75%，0.29毫莫耳)1-胺基-環丙烷羧酸-4-(2-氰基-4-氟苯基胺基)-苄基醯胺三氟醋酸鹽。

產率：　　理論值之83%

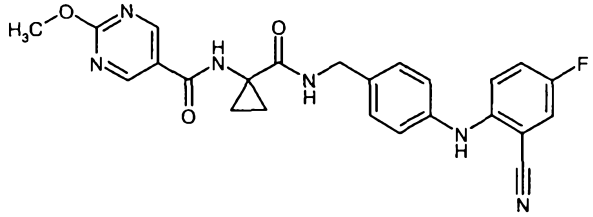
$C_{24}H_{21}FN_6O_2$　　(444.46)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 445$

$R_t = 1.92$ 分鐘　　方法13

實例182與183係以類似方式製自1-胺基-環丙烷羧酸-4-(2-氰基-4-氟苯基胺基)-苄基醯胺三氟醋酸鹽及其相應之羧酸類。

實例182： 2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸-{1-[4-(2-氰基-4-氟苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



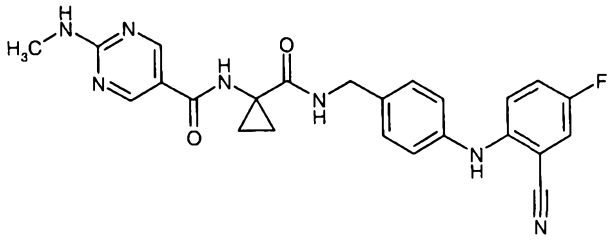
產率：　　理論值之28%

$C_{24}H_{21}FN_6O_3$　　(460.46)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 461$

$R_t = 2.03$ 分鐘　　方法13

實例183： 2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸-{1-[4-(2-氰基-4-氟苯基-胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



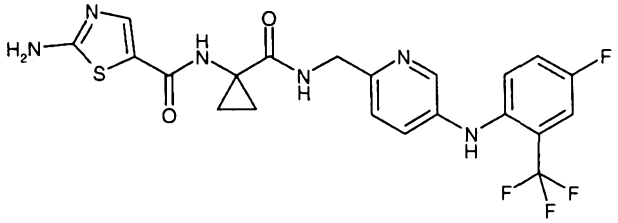
產率： 理論值之58%

$C_{24}H_{22}FN_7O_2$ (459.48)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 460$

R_t = 1.91分鐘 方法13

實例184： 2-胺基-噻唑-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基-胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



184a) **2-乙醯胺基-噻唑-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

類似方法(142c)，製自1-胺基-環丙烷羧酸-[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺鹽酸鹽與2-乙醯胺基-噻唑-5-羧酸。

產率： 理論值之51%

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_3S$ (536.50)

R_t = 2.96分鐘 方法7

184b) **2-胺基-噻唑-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺**

將110毫克(0.21毫莫耳)2-乙醯胺基-噻唑-5-羧酸(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙

基)-醯胺於80℃下在5毫升4莫耳濃度鹽酸中攪拌過夜。然後，以碳酸鉀溶液使反應混合物呈鹼性，並濾出已沉澱之固體，以水洗滌，及乾燥。

產率：　　理論值之43%

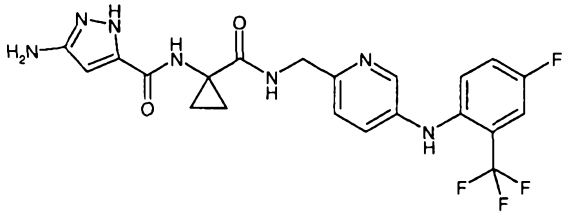
$C_{21}H_{18}F_4N_6O_2S$　　(494.47)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 495$

R_t = 2.73分鐘　　方法7

實例185與186係以類似方式製自1-胺基-環丙烷羧酸-[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺鹽酸鹽及其相應之乙醯胺基-羧酸。

實例185： 5-胺基-2H-吡唑-3-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

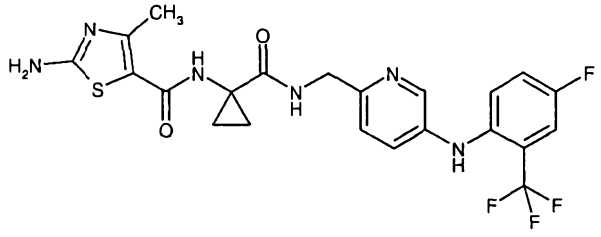


$C_{21}H_{19}F_4N_7O_2$　　(477.42)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 478$

R_t = 2.69分鐘　　方法7

實例186： 2-胺基-4-甲基-噻唑-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

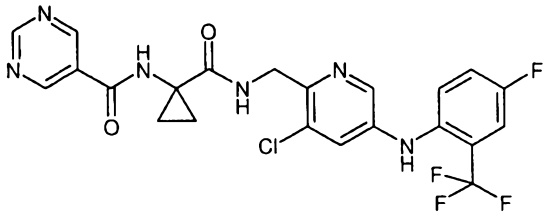


$C_{22}H_{20}F_4N_6O_2S$ (508.49)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 509$

$R_t = 2.67$ 分鐘 方法 7

實例 187： 嘧啶-5-羧酸(1-{[3-氯基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺二鹽酸鹽



187a) **3-氯基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-甲腈**

將 5.00 克(28.9 毫莫耳) 3,5-二氯-吡啶-2-甲腈與 5.18 克(28.9 毫莫耳) 4-氟基-2-三氟甲基-苯胺在 75 毫升 DMSO 中之溶液與 5.05 克(45.0 毫莫耳)第三-丁醇鉀合併，同時冷卻，然後在環境溫度下攪拌 30 分鐘。將反應混合物於水中攪拌，接著以乙醚萃取。將有機相以水與氯化鈉溶液洗滌，在硫酸鈉上脫水乾燥，及蒸乾。使殘留物經過矽膠管柱藉層析純化(具有 5 至 15% 醋酸乙酯之石油醚)。

產率： 理論值之 45%

187b) **(6-胺基甲基-5-氯-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺**

將 100 毫克(0.32 毫莫耳) 3-氯基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-甲腈在 3 毫升 THF 中之溶液，於環境溫度下，與 31 微升硼烷-甲硫醚複合物合併，接著攪拌過夜。然後小心添加甲醇，並使混合物蒸發至乾涸。將殘留物使用於下一反應，未進行任何進一步純化。

187c) **嘧啶-5-羧酸(1-{[3-氯基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺二鹽酸鹽**

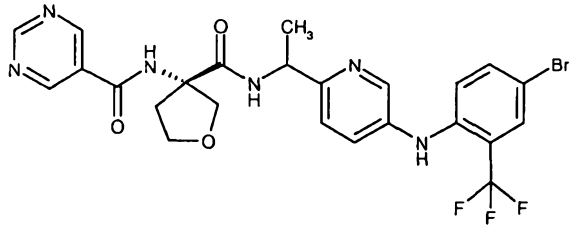
類似關於實例151之方法，製自(6-胺基甲基-5-氯-吡啶-3-基)-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-胺與1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸。

$C_{22}H_{17}ClF_4N_6O_2$*2 HCl (581.78)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 509$

R_t = 3.68分鐘 方法10

實例188： 嘧啶-5-羧酸-(3-{1-[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-(S)-四氫-呋喃-3-基)-醯胺



將59毫克(0.25毫莫耳)(S)-3-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-四氫呋喃-3-羧酸與48毫克(0.30毫莫耳)N,N'-羰基二咪唑在5毫升DMF中之溶液於50℃下攪拌一小時，接著與89毫克(0.25毫莫耳)[6-(1-胺基-乙基)-吡啶-3-基]-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-胺及45微升(0.26毫莫耳)DIPEA合併。然後，將其在環境溫度下再攪拌一小時。使反應混合物藉層析純化(RP，使用溶離劑梯度液，溶離劑：具有0.2%三氟醋酸之乙腈與水)。

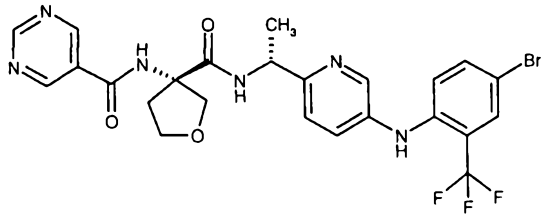
產率： 理論值之41%

$C_{24}H_{22}BrF_3N_6O_3$ (579.37)

質譜(ESI)：$[M+H]^+ = 579$

R_t = 1.93 分鐘　　方法 12

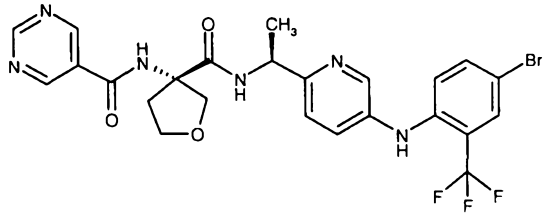
實例 188a： 嘧啶-5-羧酸-(3-{1-[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺



非對映異構物藉對掌性 HPLC 之分離(管柱：Daicel ASH；250 x 4.6 毫米；5 微米；25℃；溶離劑 CO_2/(異丙醇+0.2% 二乙胺) 80:20；流率：10 毫升/分鐘)。

R_t = 5.32-7.15 分鐘

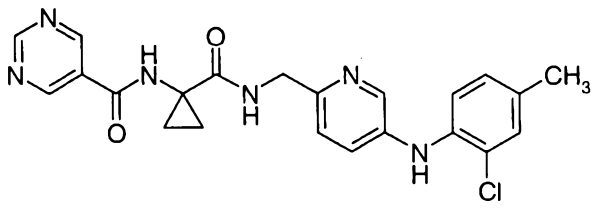
實例 188b： 嘧啶-5-羧酸(3-{1-[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺



非對映異構物藉對掌性 HPLC 之分離(管柱：Daicel ASH；250 x 4.6 毫米；5 微米；25℃；溶離劑 CO_2/(異丙醇+0.2% 二乙胺) 80:20；流率：10 毫升/分鐘)。

R_t = 8.23-10.51 分鐘

實例 189： 嘧啶-5-羧酸(1-{[5-(2-氯基-4-甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



類似實例 1d)，產物係藉由醯胺偶合，製自 1-[(嘧啶-5-羰基)-

胺基]-環丙烷羧酸與(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(2-氯基-4-甲基-苯基)-胺，使用TBTU作為偶合試劑及二異丙基乙胺作為鹼。

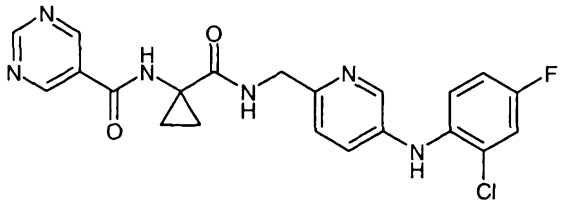
$C_{22}H_{21}ClN_6O_2$ (436.90)

質譜(ESI)： $[M+H]^+ = 437$

$[M-H]^- = 435$

R_t = 1.59分鐘 (方法2)

實例190： 嘧啶-5-羧酸(1-{[5-(2-氯基-4-氟苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



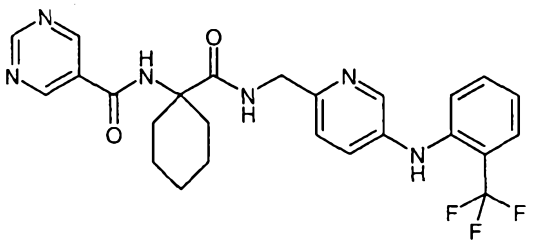
類似實例1d)，產物係藉由醯胺偶合，製自1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷-羧酸與(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(2-氯基-4-氟苯基)-胺，使用TBTU作為偶合試劑及二異丙基乙胺作為鹼。

$C_{21}H_{16}ClFN_6O_2$ (440.86)

質譜(ESI)： $[M+H]^+ = 441$

R_t = 1.50分鐘 (方法2)

實例191： 嘧啶-5-羧酸(1-{[5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環己基)-醯胺



191a) **1-胺基-環己烷羧酸[5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺**

將2毫升DMF中之61毫克(0.25毫莫耳)1-第三-丁氧羰基胺基-環己烷羧酸、80毫克(0.25毫莫耳)TBTU及53微升(0.38毫莫耳)三乙胺於環境溫度下攪拌5分鐘，接著與67毫克(0.25毫莫耳)(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(2-三氟甲基-苯基)-胺混合。然後，將反應混合物攪拌過夜，並藉層析純化(RP，使用溶離梯度液，溶離劑：具有0.1%三氟醋酸之乙腈與水)。將93毫克經單離之Boc-保護之胺於環境溫度下在5毫升二氯甲烷與三氟醋酸之1:1混合物中攪拌2小時。使反應混合物蒸發至乾涸，接著藉層析純化(RP，使用溶離梯度液，溶離劑：具有0.1%三氟醋酸之乙腈與水)。

產率：　　理論值之68%(為三氟醋酸鹽)

質譜 $[M+H]^+ = 393$

R_t = 1.70分鐘　　方法6

191b) **嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環己基)-醯胺**

類似方法191a)，製自1-胺基-環己烷羧酸[5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺與嘧啶-5-羧酸。

產率：　　理論值之37%

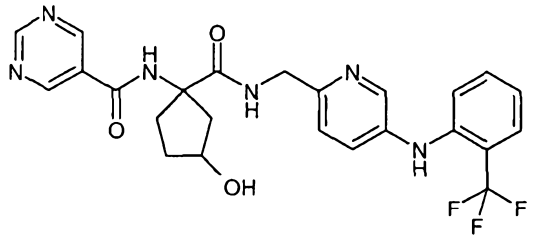
$C_{25}H_{25}F_3N_6O_2$　　(498.51)

質譜(ESI)：　　$[M+H]^+ = 499$

$[M-H]^- = 497$

R_t = 1.84分鐘　　(方法5)

實例192： 嘧啶-5-羧酸(3-羥基-1-{[5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環戊基)-醯胺



192a) **1-胺基-3-羥基-環戊烷羧酸[5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺**

類似方法191a)，使1-第三-丁氧羰基胺基-3-羥基-環戊烷羧酸與(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(2-三氟甲基-苯基)-胺反應。

產率：　　理論值之49%(為三氟醋酸鹽)

質譜 $[M+H]^+ = 395$

R_t = 1.62分鐘　　方法6

192b) **嘧啶-5-羧酸(3-羥基-1-{[5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環戊基)-醯胺**

類似方法191a)，標的化合物係製自1-胺基-3-羥基-環戊烷羧酸[5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺與嘧啶-5-羧酸。

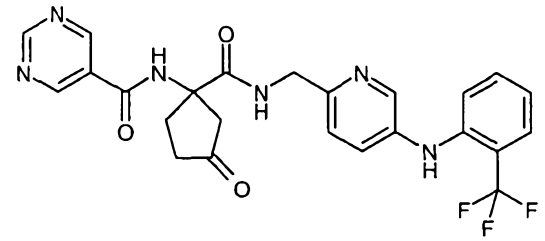
產率：　　理論值之55%

$C_{24}H_{23}F_3N_6O_3$　　(500.48)

質譜(ESI)：　　$[M+H]^+ = 501$

R_t = 1.66分鐘　　(方法5)

實例193： 嘧啶-5-羧酸(3-酮基-1-{[5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環戊基)-醯胺



將1毫升乙腈中之10毫克嘧啶-5-羧酸(3-羥基-1-{[5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環戊基)-醯胺與8毫克Dess-Martin-過碘烷試劑混合，並於環境溫度下攪拌1小時。然後，使反應混合物藉層析純化(RP，使用溶離梯度液，溶離劑：具有0.1%三氟醋酸之乙腈與水)。

產率： 理論值之90%

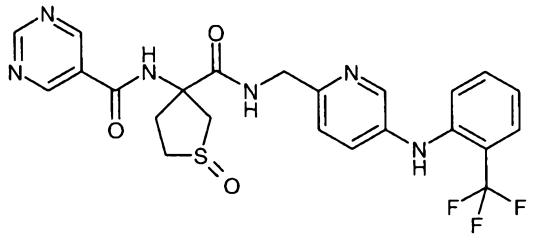
$C_{24}H_{21}F_3N_6O_3$ (498.46)

質譜(ESI)： $[M+H]^+ = 499$

$[M-H]^- = 497$

R_t = 1.73分鐘 (方法5)

實例194： 嘧啶-5-羧酸(1-酮基-3-{[5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫-1λ*4*-噻吩-3-基)-醯胺



194a) **3-胺基-1-酮基-四氫噻吩-3-羧酸[5-(2-三氟甲基-苯基-胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺**

類似方法191a)，產物係得自3-第三-丁氧羰基胺基-1-酮基-四氫-噻吩-3-羧酸與(6-胺基甲基-吡啶-3-基)-(2-三氟甲基-苯基)-胺。

產率： 理論值之96%(為三氟醋酸鹽)

質譜 $[M+H]^+ = 413$

R_t = 1.62分鐘 方法6

194b) **嘧啶-5-羧酸(1-酮基-3-{[5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫-噻吩-3-基)-醯胺**

類似方法191a)，製自3-胺基-1-酮基-四氫-噻吩-3-羧酸-[5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺與嘧啶-5-羧酸。

產率： 理論值之58%

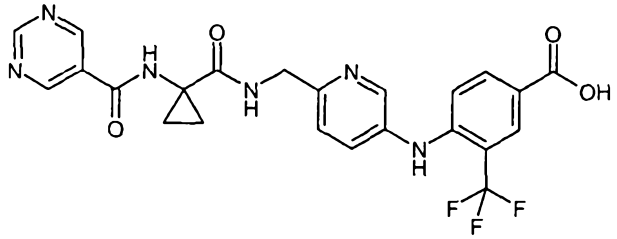
$C_{23}H_{21}F_3N_6O_3S$ (518.52)

質譜(ESI)： $[M+H]^+ = 519$

$[M+H]^+ = 517$

R_t = 1.66分鐘 (方法5)

實例195： 4-{6-[({1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羰基}-胺基)-甲基]-吡啶-3-基胺基}-3-三氟甲基-苯甲酸



將469 (0.91毫莫耳) 4-{6-[({1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羰基}-胺基)-甲基]-吡啶-3-基胺基}-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯於環境溫度下在5毫升1N氫氧化鈉水溶液與20毫升乙醇中攪拌過夜。然後，以1N鹽酸水溶液使反應混合物中和，並蒸發至乾涸。使殘留物溶於甲醇與DMF中，過濾，接著層析(RP，使用溶離梯度液，溶離劑：具有0.2%三氟醋酸之乙腈與水)。

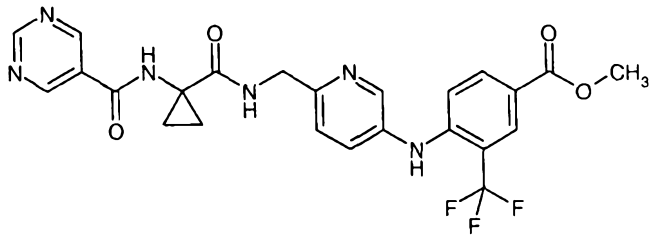
產率： 理論值之69%

$C_{23}H_{19}F_3N_6O_4$ (500.44)

質譜(ESI)： $[M+H]^+ = 501$

$[M-H]^- = 499$

實例196： 4-{6-[({1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羰基}-胺基)-甲基]-吡啶-3-基胺基}-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯



196a) **4-(6-氰基-吡啶-3-基胺基)-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯**

將10毫升甲醇與2毫升DMF中之1190毫克(3.48毫莫耳)5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-甲腈、221微升(1.6毫莫耳)三乙胺及97毫克(0.13毫莫耳)$Pd(ddpf)Cl_2$，於熱壓鍋中，在5巴之一氧化碳壓力下加熱至50℃，歷經60小時。在藉蒸餾移除溶劑後，使殘留物溶於乙腈與甲醇中，及過濾。然後，使濾液蒸乾，並藉層析純化(第1個管柱：RP，使用溶離梯度液，溶離劑：具有0.1%三氟醋酸之乙腈與水；第2個管柱：矽膠，溶離劑：二氯甲烷)。

產率：　　理論值之78%

質譜 $[M+H]^+ = 322$

196b) **4-(6-胺基甲基-吡啶-3-基胺基)-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯**

使30毫升甲醇性氨中之860毫克(2.7毫莫耳)4-(6-氰基-吡啶-3-基胺基)-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯，於環境溫度下，在50 psi之氫壓力下，於100毫克阮尼鎳存在下氫化。濾出觸媒，並將濾液去除溶劑。

產率：　　理論值之76%

質譜 $[M+H]^+ = 326$

196c) **4-{6-[({1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羰基}-胺基)-甲基]-吡啶-3-基胺基}-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯**

將3毫升DMF中之191毫克(0.92毫莫耳)1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸、305毫克(0.95毫莫耳)TBTU及203微升(1.85毫莫耳)N-甲基嗎福啉於環境溫度下攪拌5分鐘。將溶液與300毫克(0.92毫莫耳)4-(6-胺基甲基-吡啶-3-基胺基)-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯合併，並留置度過週末。然後，使反應混合物藉層析純化(RP，使用溶離梯度液，溶離劑：具有0.2%三氟醋酸之乙腈與水)。

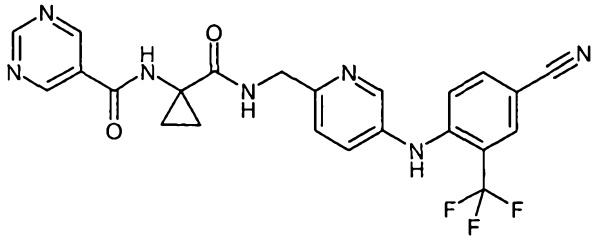
產率：　　理論值之62%

$C_{24}H_{21}F_3N_6O_4$　　(514.46)

質譜(ESI)：　　$[M+H]^+ = 515$

R_t = 1.73分鐘　　(方法12)

實例197： 嘧啶-5-羧酸(1-{[5-(4-氰基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



將5毫升DMSO中之55毫克(0.18毫莫耳)嘧啶-5-羧酸{1-[(5-胺基-吡啶-2-基甲基)-胺甲醯基]-環丙基}-醯胺、33毫克(0.18毫莫耳)4-氰基-3-(三氟甲基)苯甲腈及42毫克(0.35毫克)第三-丁醇鉀於50℃下攪拌1小時。過濾反應混合物，並使濾液藉層析純化(RP，使用溶離梯度液，溶離劑：具有0.2%三氟醋酸之乙腈與水)。

產率：　　理論值之23%

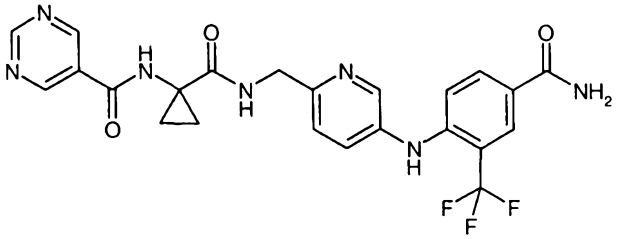
$C_{23}H_{18}F_3N_7O_2$　　(481.44)

質譜(ESI)：　　$[M+H]^+ = 482$

$[M-H]^- = 480$

R_t = 1.69分鐘　　(方法12)

實例198： 嘧啶-5-羧酸(1-{[5-(4-胺甲醯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



將50毫克(0.10毫莫耳)4-{6-[({1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羰基}-胺基)-甲基]-吡啶-3-基胺基}-3-三氟甲基-苯甲酸、33毫克(0.10毫莫耳)TBTU及12微升(0.11毫莫耳)N-甲基嗎福啉在0.5毫升DMF中之溶液於環境溫度下攪拌3分鐘，然後與17微升(0.11毫莫耳)2,4-二甲氧基苄胺合併，再攪拌10分鐘，並留置過夜。為分裂苄基，將混合物與10毫升二氯甲烷及10毫升三氟醋酸合併，留置過夜，及蒸發至乾涸。過濾殘留物，接著藉層析純化(RP，使用溶離梯度液，溶離劑：具有0.2%三氟醋酸之乙腈與水)。

產率：　　理論值之6%

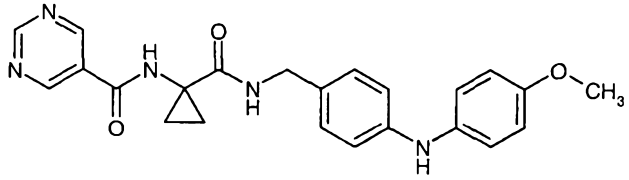
$C_{23}H_{20}F_3N_7O_3$　　(499.45)

質譜(ESI)：　　$[M+H]^+ = 500$

$[M-H]^- = 498$

實例199： 嘧啶-5-羧酸{1-[4-(4-甲氧基-苯基胺基)-苄基胺甲

醯基]-環丙基}-醯胺



類似方法191a)，得自1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸與(4-胺基甲基-苯基)-(4-甲氧基-苯基)-胺。

產率：　理論值之37%

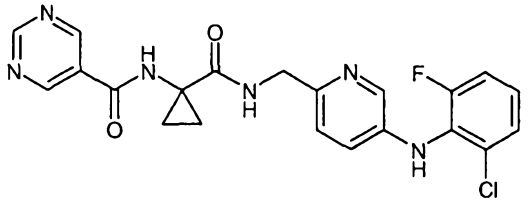
$C_{23}H_{23}N_5O_3$　(417.47)

質譜(ESI)：　$[M+H]^+ = 418$

$[M-H]^- = 416$

R_t = 1.83分鐘　(方法12)

實例200： 嘧啶-5-羧酸(1-{[5-(2-氯基-6-氟苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



類似方法191a)，1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸和(6-胺基-甲基-吡啶-3-基)-(2-氯基-6-氟苯基)-胺三氟醋酸鹽與TBTU之偶合。

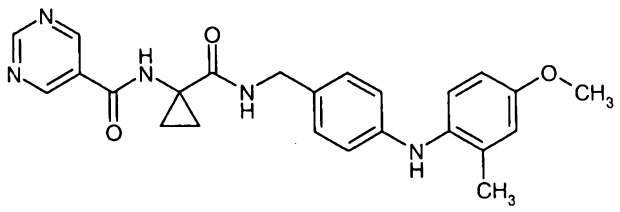
$C_{21}H_{18}ClFN_6O_2$　(440.86)

質譜(ESI)：　$[M+H]^+ = 441$

$[M-]^- = 439$

R_t = 1.38分鐘　(方法2)

實例201： 嘧啶-5-羧酸{1-[4-(4-甲氧基-2-甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



根據方法191a)，製自1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸與(4-胺基甲基-苯基)-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-胺。

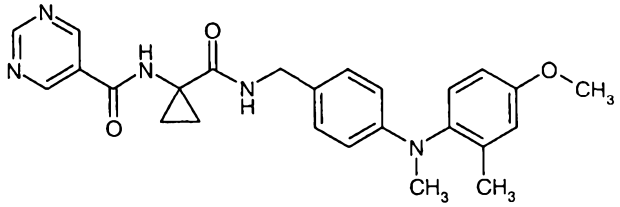
$C_{24}H_{25}N_5O_3$ (431.49)

質譜(ESI)： $[M+H]^+ = 432$

$[M+H]^+ = 430$

R_t = 1.97分鐘 (方法12)

實例202： 嘧啶-5-羧酸(1-{4-[(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-甲基-胺基]-苄基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



將73毫克(0.35毫莫耳)1-[(嘧啶-5-羰基)-胺基]-環丙烷羧酸與57毫克(0.35毫莫耳)CDI於50℃下在5毫升DMF中攪拌30分鐘。於環境溫度下添加90毫克(0.35毫莫耳)(4-胺基甲基-苯基)-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-甲基-胺與101微升二異丙基乙胺，並將混合物留置過夜，及攪拌。蒸餾出溶劑，且使殘留物溶於甲醇中，及藉層析純化(RP，使用溶離梯度液，溶離劑：具有0.2%三氟醋酸之乙腈與水)。

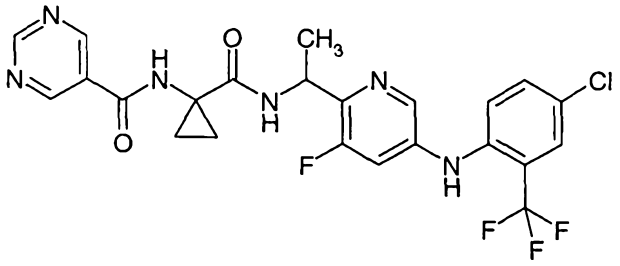
產率： 理論值之19%

$C_{25}H_{27}N_5O_3$ (445.52)

質譜(ESI)： $[M+H]^+ = 446$

R_t = 2.16 分鐘　　(方法 12)

實例 203： 嘧啶-5-羧酸-(1-{1-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



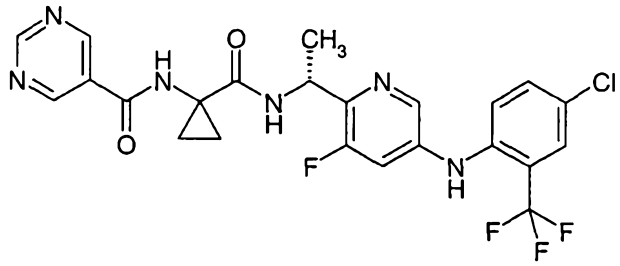
根據 AAV1，製自中間物 A1 與 B1。

$C_{23}H_{19}ClF_4N_6O_2$　　(522.89)

R_t = 2.30 分鐘　　方法 2

外消旋物係藉對掌性 HPLC（管柱：Daicel AD-H 250 x 20 毫米；5 微米；25℃；溶離劑 CO_2 / 異丙醇 (+0.2% 二乙胺) 80:20；流率：10 毫升 / 分鐘）分離成對掌異構物。

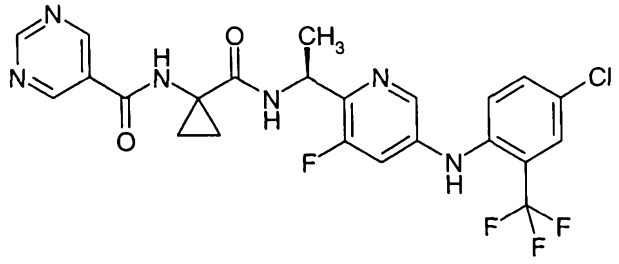
實例 203a： (R)-嘧啶-5-羧酸-(1-{1-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



分析對掌性 HPLC（管柱：Daicel AD-H；250 x 4.6 毫米；5 微米；25℃；溶離劑 CO_2 / 異丙醇 80:20；流率：4 毫升 / 分鐘）。

R_t = 1.62 分鐘

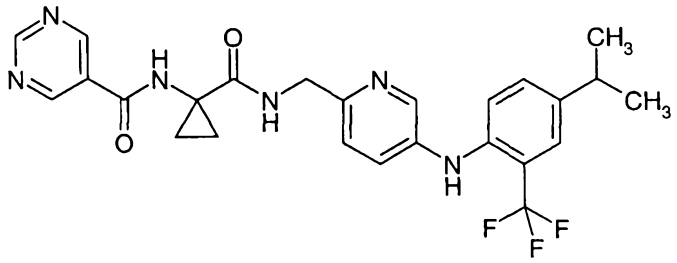
實例 203b： (S)-嘧啶-5-羧酸-(1-{1-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



分析對掌性HPLC（管柱：Daicel AD-H；250 x 4.6毫米；5微米；25℃；溶離劑CO_2/異丙醇80:20；流率：4毫升/分鐘）。

R_t = 2.29分鐘

實例204： 嘧啶-5-羧酸(1-{[5-(4-異丙基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

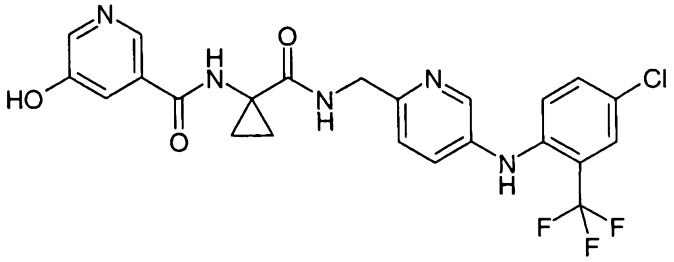


根據AAV1，製自中間物A2與B1。

$C_{25}H_{25}F_3N_6O_2$ (498.51)

R_t = 1.95分鐘 (方法2)

實例205： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-羥基-菸鹼醯胺



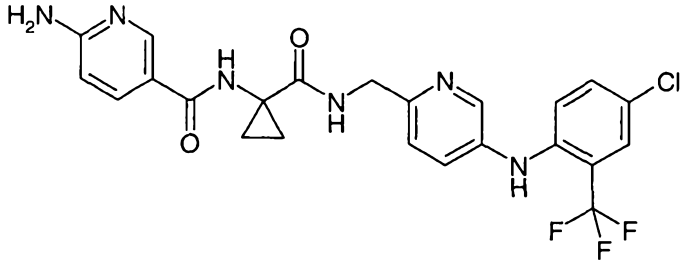
根據AAV1，製自中間物C1與5-羥基菸鹼酸。

$C_{23}H_{19}ClF_3N_5O_3$ (505.88)

R_t = 1.74分鐘 (方法13)

實例206： 6-胺基-N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡

啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺

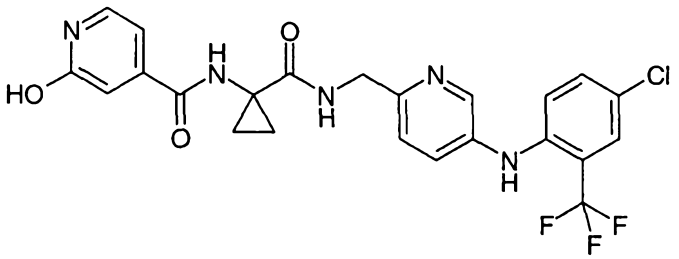


根據AAV1，製自中間物C1與6-胺基菸鹼酸。

$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_2$ (504.90)

R_t = 1.60分鐘 (方法13)

實例207： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-2-羥基-異菸鹼醯胺

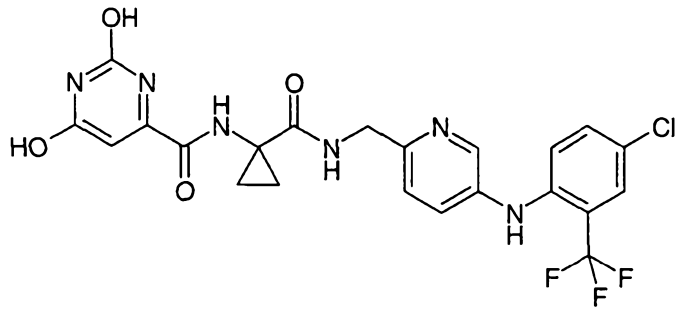


根據AAV1，製自中間物C1與2-羥基-異菸鹼酸。

$C_{23}H_{19}ClF_3N_5O_3$ (505.88)

R_t = 1.69分鐘 (方法13)

實例208： 2,6-二羥基-嘧啶-4-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

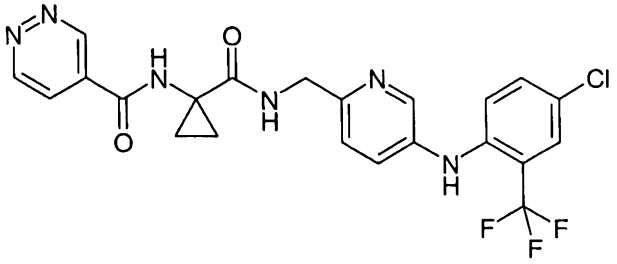


根據AAV1，製自中間物C1與2,6-二羥基-嘧啶-4-羧酸。

$C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_4$ (522.87)

R_t = 1.70 分鐘　　(方法 13)

實例 209： 嗒吡-4-羧酸(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

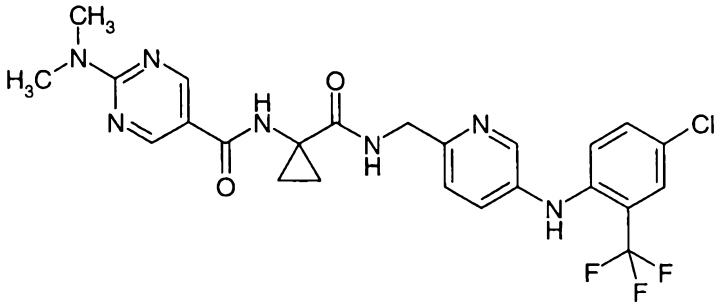


根據 AAV1，製自中間物 C1 與嗒吡-4-羧酸。

$C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_2$　　(522.87)

R_t = 1.76 分鐘　　(方法 13)

實例 210： 2-二甲胺基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

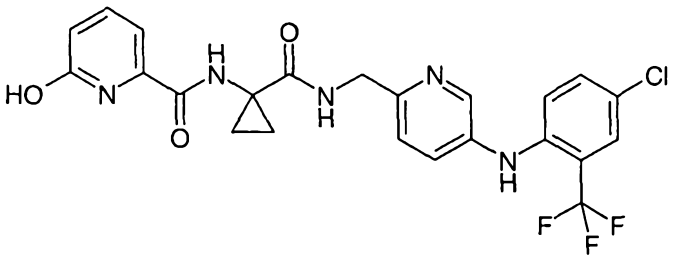


根據 AAV1，製自中間物 C1 與 2-二甲胺基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{23}ClF_3N_7O_2$　　(533.94)

R_t = 1.94 分鐘　　(方法 13)

實例 211： 6-羥基-吡啶-2-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

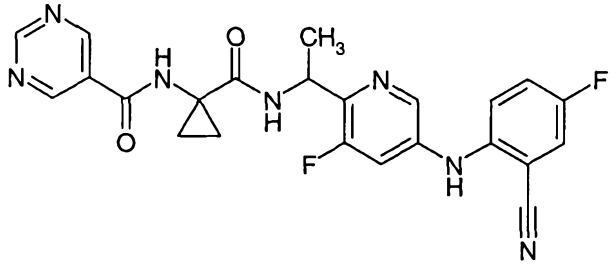


根據AAV1，製自中間物C1與6-羥基-吡啶-2-羧酸。

$C_{23}H_{19}ClF_3N_5O_3$ (505.88)

R_t = 1.75分鐘 方法13

實例212： 嘧啶-5-羧酸-(1-{1-[5-(2-氰基-4-氟苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



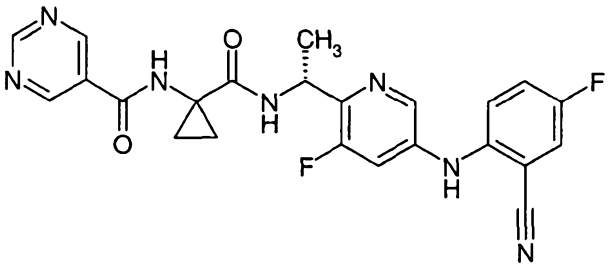
根據AAV1，製自中間物A4與B1。

$C_{23}H_{19}F_2N_7O_2$ (463.45)

R_t = 1.81分鐘 方法2

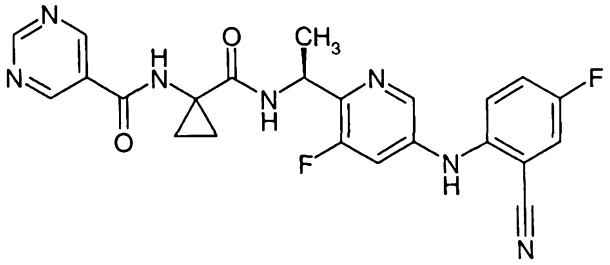
將外消旋物藉對掌性HPLC(管柱：Daicel AD-H 250 x 20毫米；5微米；25℃；溶離劑CO_2/異丙醇(+0.2%二乙胺)80:20；流率：10毫升/分鐘)分離成對掌異構物：

實例212a： (R)-嘧啶-5-羧酸-(1-{1-[5-(2-氰基-4-氟苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



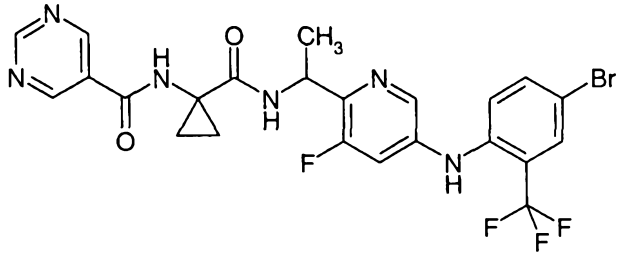
R_t = 2.75分鐘

實例212b： (S)-嘧啶-5-羧酸-(1-{1-[5-(2-氰基-4-氟苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



R_t = 5.12 分鐘

實例213： 嘧啶-5-羧酸-(1-{1-[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



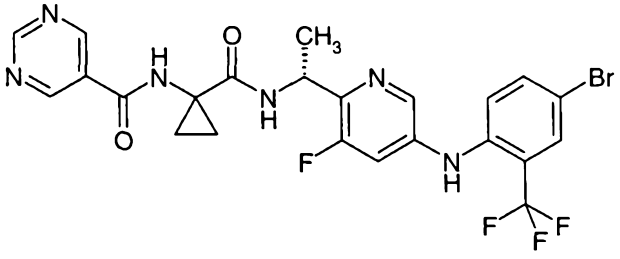
根據AAV1，製自中間物A5與B1。

$C_{23}H_{19}BrF_4N_6O_2$ (567.34)

R_t = 2.34 分鐘 (方法2)

外消旋物係藉對掌性HPLC分離成對掌異構物：

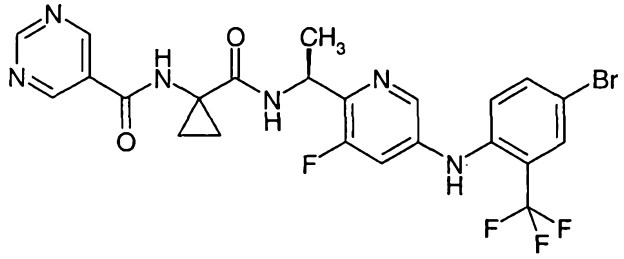
實例213a： (R)-嘧啶-5-羧酸-(1-{1-[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



分析對掌性HPLC（管柱：Daicel AD-H；250 x 4.6毫米；5微米；25℃；溶離劑CO_2/異丙醇80:20；流率：4毫升/分鐘）。

R_t = 1.78 分鐘

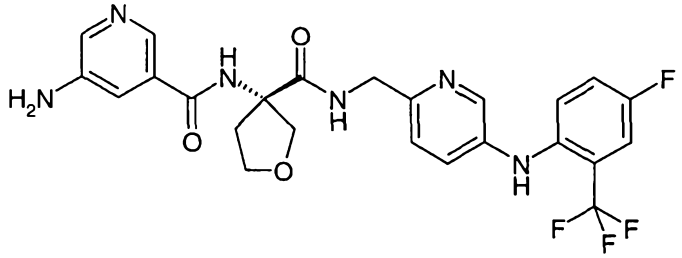
實例 213b： (S)-嘧啶-5-羧酸-(1-{1-[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基]-乙基胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



分析對掌性HPLC（管柱：Daicel AD-H；250 x 4.6毫米；5微米；25℃；溶離劑CO_2/異丙醇80:20；流率：4毫升/分鐘）。

R_t = 2.55分鐘

實例 214： (S)-5-胺基-N-(3-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺

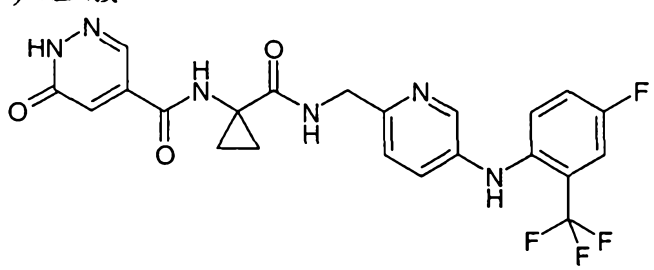


根據AAV1，製自中間物A6與B2。

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_3$ (517.48)

R_t = 3.33分鐘 (方法7)

實例 215： 6-酮基-5,6-二氫-嗒吩-4-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

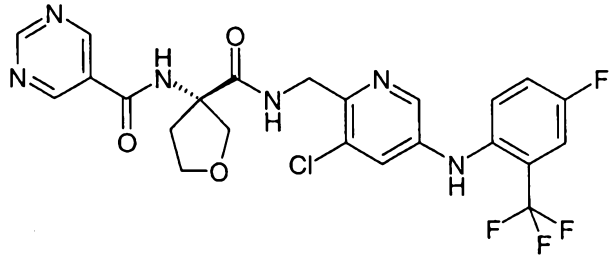


根據AAV1，製自中間物C2與6-酮基-5,6-二氫-嗒吩-4-羧酸。

$C_{22}H_{18}F_4N_6O_3$ (490.42)

R_t = 2.80分鐘 (方法7)

實例216： (S)-嘧啶-5-羧酸-(3-{[3-氯基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

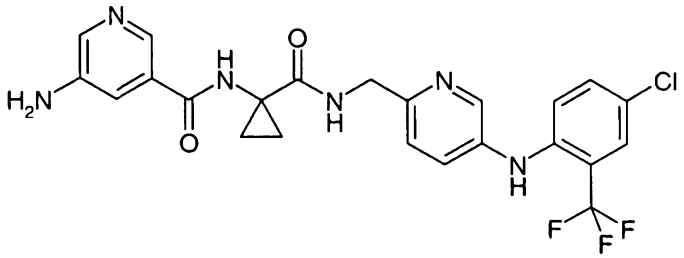


根據AAV1，製自中間物A8與B3。

$C_{23}H_{19}ClF_4N_6O_3$ (538.89)

R_t = 3.86分鐘 (方法7)

實例217： 5-胺基-N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺

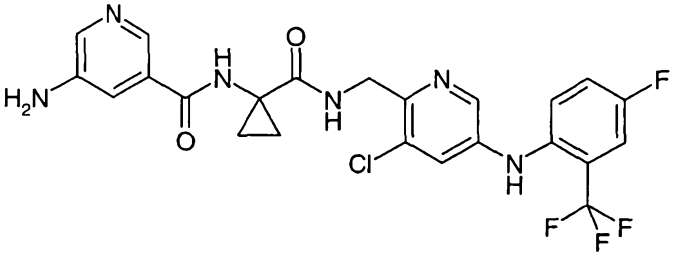


根據AAV1，製自中間物C1與5-胺基菸鹼酸。

$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_2$ (504.90)

R_t = 2.01分鐘 (方法2)

實例218： 5-胺基-N-(1-{[3-氯基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺

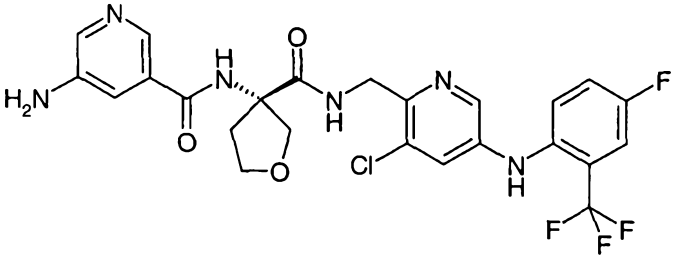


根據AAV1，製自中間物A8與B4。

$C_{23}H_{19}ClF_4N_6O_2$ (522.89)

R_t = 3.21分鐘 (方法7)

實例219： (S)-5-胺基-N-(3-{[3-氯基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺

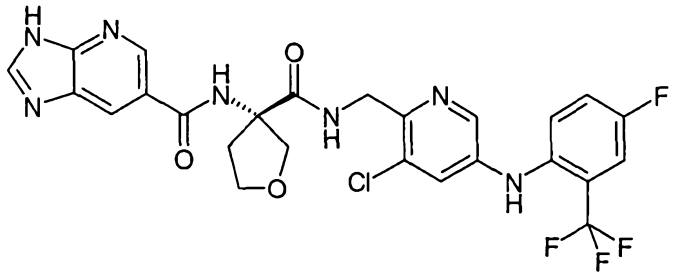


根據AAV1，製自中間物A8與B2。

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$ (552.91)

R_t = 3.22分鐘 (方法7)

實例220： (S)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸-(3-{[3-氯基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

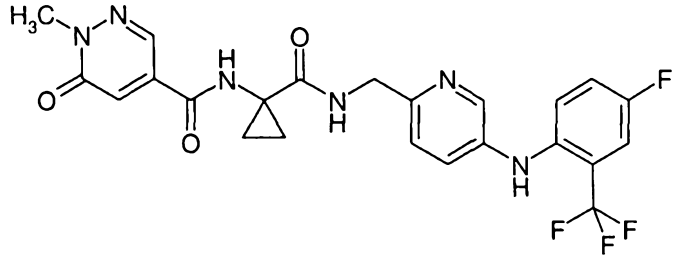


根據AAV1，製自中間物A8與B5。

$C_{25}H_{20}ClF_4N_7O_3$ (577.92)

R_t = 3.62 分鐘　　(方法 7)

實例 221： 1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-嗒吩-4-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

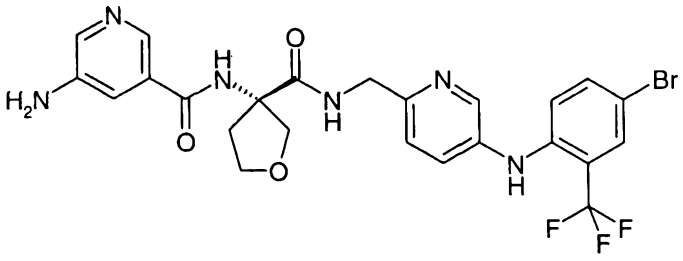


根據 AAV1，製自中間物 C2 與 1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-嗒吩-4-羧酸。

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_3$　　(504.44)

R_t = 2.95 分鐘　　(方法 7)

實例 222： (S)-5-胺基-N-(3-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺

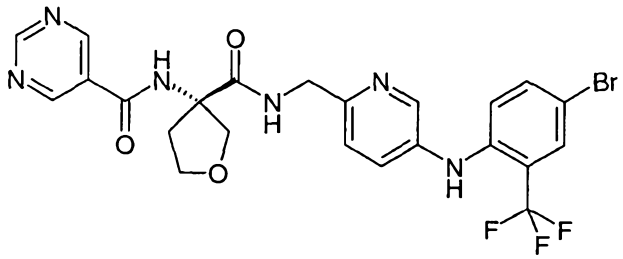


根據 AAV1，製自中間物 A9 與 B2。

$C_{24}H_{22}BrF_3N_6O_3$　　(579.37)

R_t = 1.88 分鐘　　(方法 2)

實例 223： (S)-嘧啶-5-羧酸-(3-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

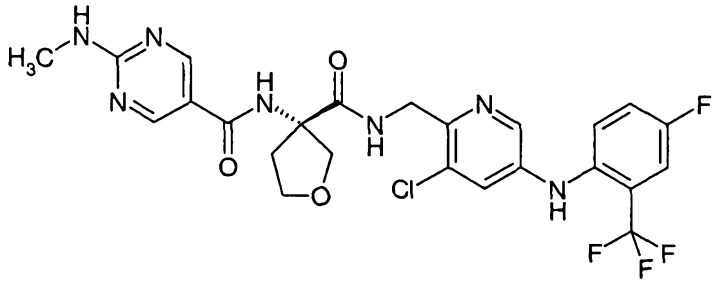


根據AAV1，製自中間物A9與B3。

$C_{23}H_{20}BrF_3N_6O_3$ (565.35)

R_t = 1.74分鐘 (方法2)

實例224： (S)-2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[3-氯基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

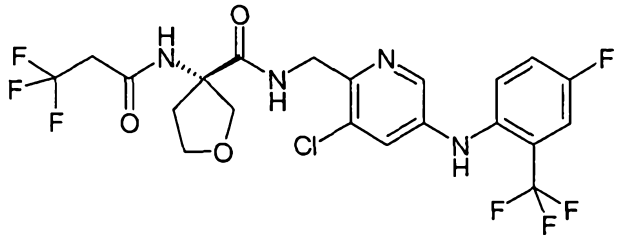


根據AAV1，製自中間物C3與2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{22}ClF_4N_7O_3$ (567.93)

R_t = 3.89分鐘 (方法7)

實例225： (S)-3-(3,3,3-三氟-丙醯基胺基)-四氫呋喃-3-羧酸-[3-氯基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺

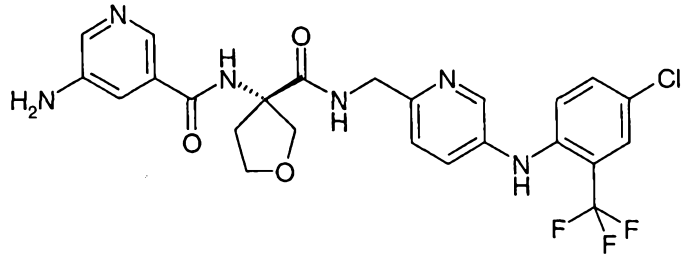


根據AAV1，製自中間物C3與3,3,3-三氟-丙酸。

$C_{21}H_{18}ClF_7N_4O_3$ (542.84)

R_t = 4.18 分鐘　　(方法 7)

實例 226： (S)-5-胺基-N-(3-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺

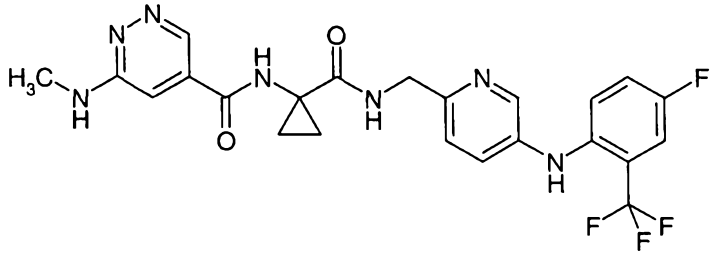


根據 AAV1，製自中間物 A3 與 B2。

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_3$　　(534.92)

R_t = 1.57 分鐘　　(方法 2)

實例 227： 6-甲胺基-嗒吡-4-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

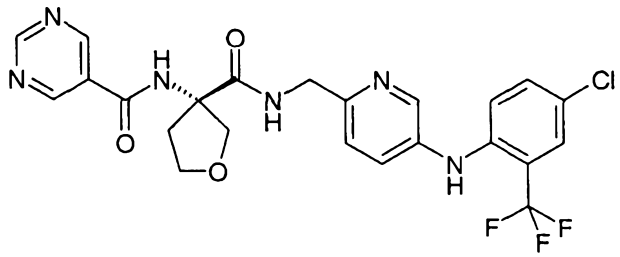


根據 AAV1，製自中間物 C2 與 6-甲胺基-嗒吡-4-羧酸。

$C_{23}H_{21}F_4N_7O_2$　　(503.46)

R_t = 1.55 分鐘　　(方法 5)

實例 228： (S)-嘧啶-5-羧酸-(3-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

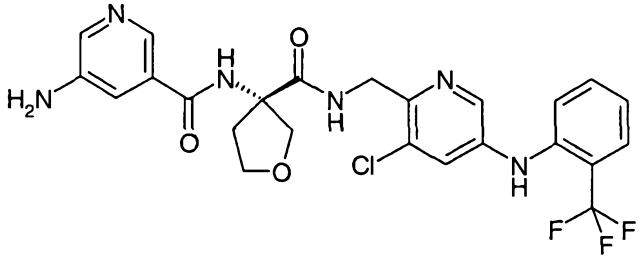


根據AAV1，製自中間物A3與B3。

$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_3$ (520.90)

R_t = 1.74分鐘 (方法2)

實例229： (S)-5-胺基-N-(3-{[3-氯基-5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺

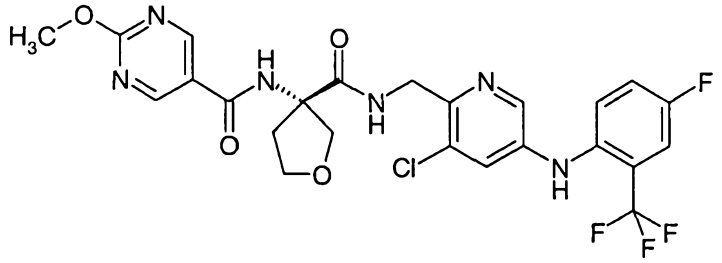


根據AAV1，製自中間物A10與B2。

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_3$ (534.92)

R_t = 3.19分鐘 (方法7)

實例230： (S)-2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[3-氯基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

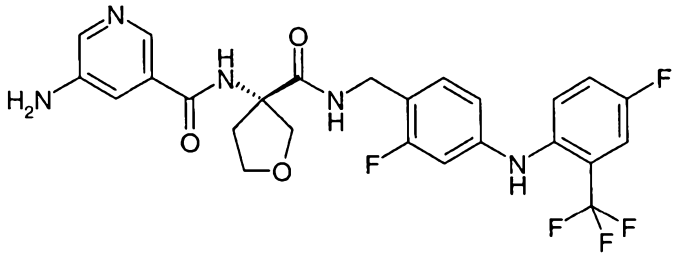


根據AAV1，製自中間物C3與2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_4$ (568.91)

R_t = 4.01分鐘 (方法7)

實例231： (S)-5-胺基-N-{3-[2-氯基-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-菸鹼醯胺

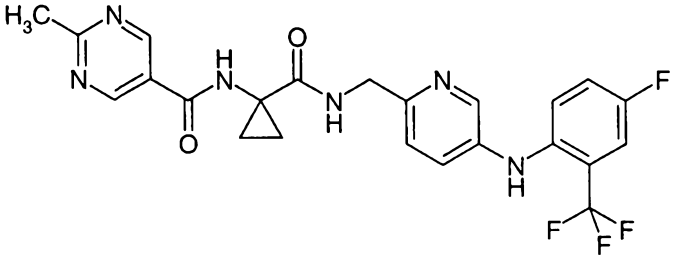


根據AAV1，製自中間物A11與B2。

$C_{25}H_{22}F_5N_5O_3$ (535.47)

R_t = 1.23分鐘 (方法2)

實例232： 2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

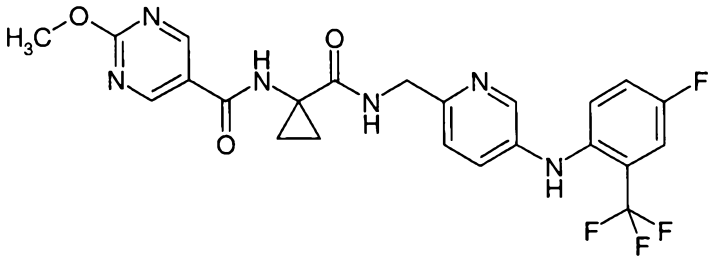


根據AAV1，製自中間物C2與2-甲基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$ (488.44)

R_t = 1.94分鐘 (方法2)

實例233： 2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



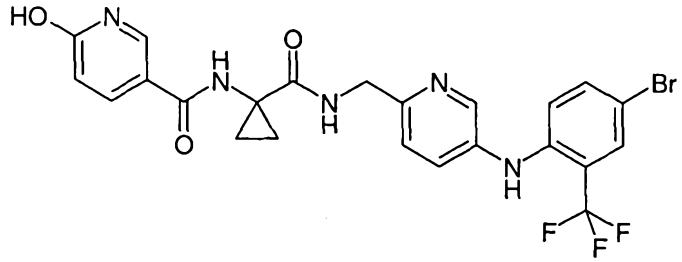
根據AAV1，製自中間物C2與2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_3$ (504.44)

R_t = 2.00分鐘 (方法2)

實例234： N-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基

甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-羥基-菸鹼醯胺

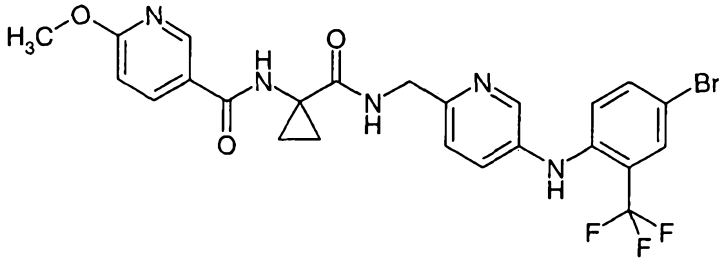


根據AAV1，製自中間物C4與6-羥基-菸鹼酸。

$C_{23}H_{19}BrF_3N_5O_3$ (550.33)

R_t = 1.79分鐘 (方法2)

實例235： N-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-甲氧基-菸鹼醯胺

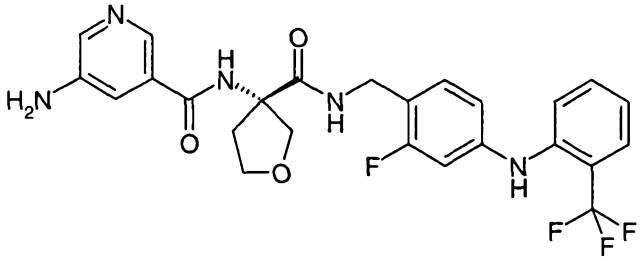


根據AAV1，製自中間物C4與6-甲氧基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{21}BrF_3N_5O_3$ (564.36)

R_t = 1.84分鐘 (方法2)

實例236： (S)-5-胺基-N-{3-[2-氟基-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基-胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-菸鹼醯胺

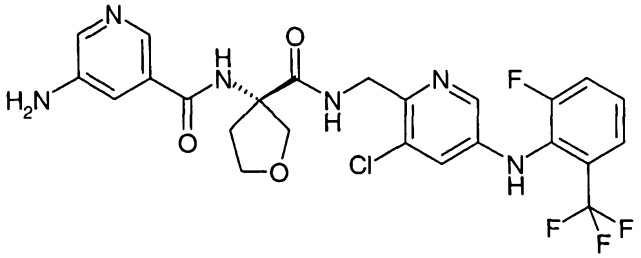


根據AAV1，製自中間物A12與B2。

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_3$ (517.48)

R_t = 3.07分鐘 (方法3)

實例237： (S)-5-胺基-N-(3-{[3-氯基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺

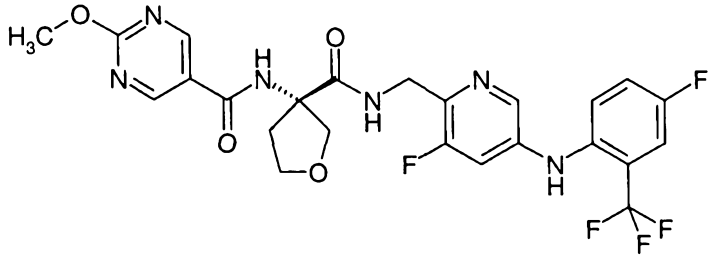


根據AAV1，製自中間物C5與5-胺基菸鹼酸。

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$ (552.91)

R_t = 3.28分鐘 (方法3)

實例238： (S)-2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[3-氯基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

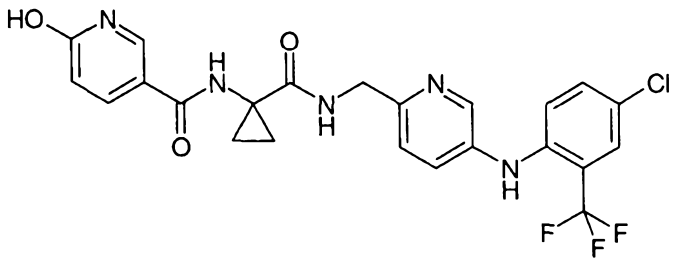


根據AAV1，製自中間物C6與2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_4$ (552.46)

R_t = 3.62分鐘 (方法3)

實例239： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-羥基-菸鹼醯胺

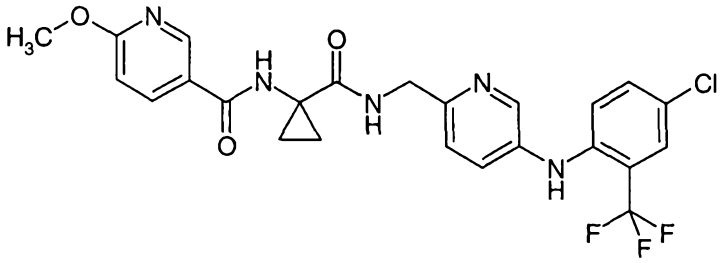


根據AAV1，製自中間物C1與6-羥基-菸鹼酸。

$C_{23}H_{19}ClF_3N_5O_3$ (505.88)

R_t = 1.71分鐘 (方法2)

實例240： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-甲氧基-菸鹼醯胺

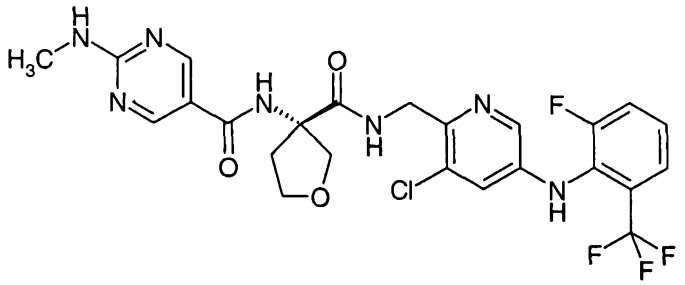


根據AAV1，製自中間物C1與6-甲氧基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_3$ (519.91)

R_t = 1.75分鐘 (方法2)

實例241： (S)-2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[3-氯基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

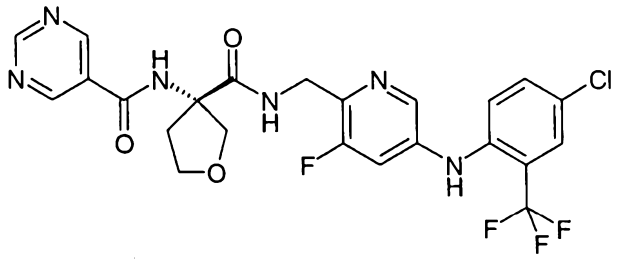


根據AAV1，製自中間物C5與2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{22}ClF_4N_7O_3$ (567.93)

R_t = 4.64分鐘 (方法3)

實例242： (S)-嘧啶-5-羧酸-(3-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

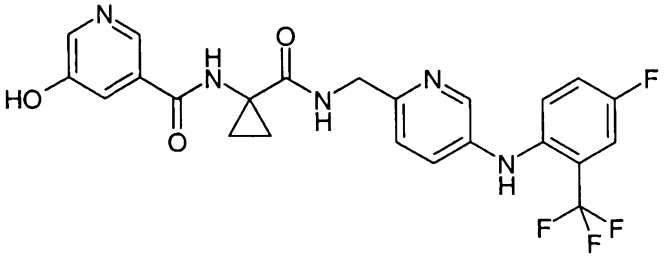


根據AAV1，製自中間物A15與B3。

$C_{23}H_{19}ClF_4N_6O_3$ (538.89)

R_t = 2.15分鐘 (方法2)

實例243： N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-羥基-菸鹼醯胺



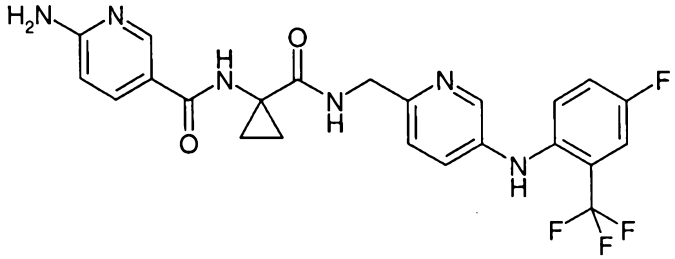
根據AAV1，製自中間物C2與5-羥基菸鹼酸。

$C_{23}H_{19}F_4N_5O_3$ (489.43)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 490

[M-H]- = 488

實例244： 6-胺基-N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺



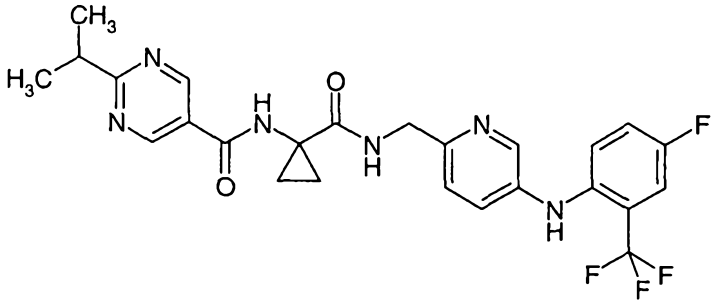
根據AAV1，製自中間物C2與6-胺基菸鹼酸。

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$ (488.44)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 489

[M-H]- = 487

實例245： 2-異丙基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

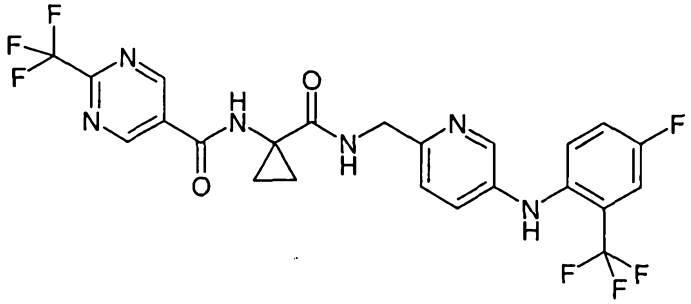


根據AAV1，製自中間物C2與2-異丙基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{25}H_{24}F_4N_6O_2$ (516.50)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 517

實例246： 2-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

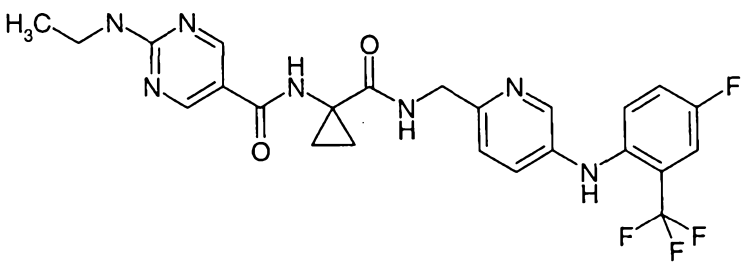


根據AAV1，製自中間物C2與2-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{23}H_{17}F_7N_6O_2$ (542.41)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 543

實例247： 2-乙胺基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



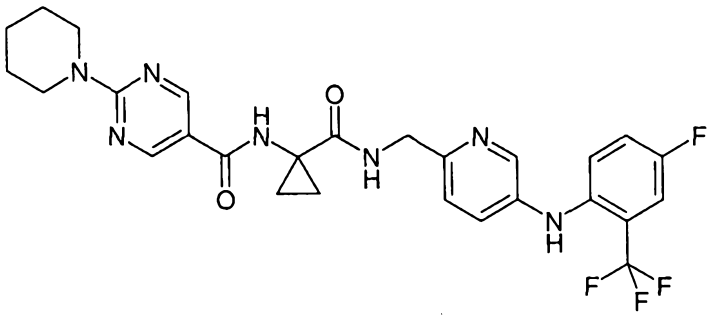
根據AAV1，製自中間物C2與2-乙胺基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{23}F_4N_7O_2$ (517.48)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 518

R_t = 1.58分鐘 (方法5)

實例248： 2-六氫吡啶-1-基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

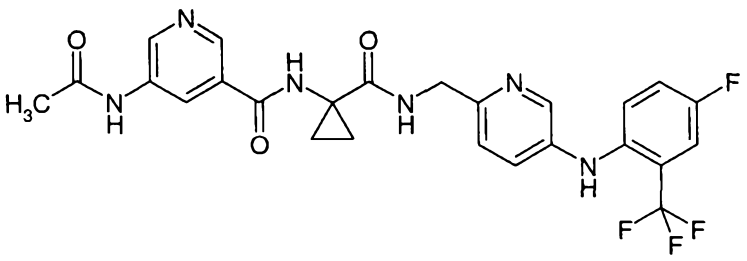


根據AAV1，製自中間物C2與2-六氫吡啶-1-基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{27}H_{27}F_4N_7O_2$ (557.55)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 558

實例249： 5-乙醯胺基-N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺

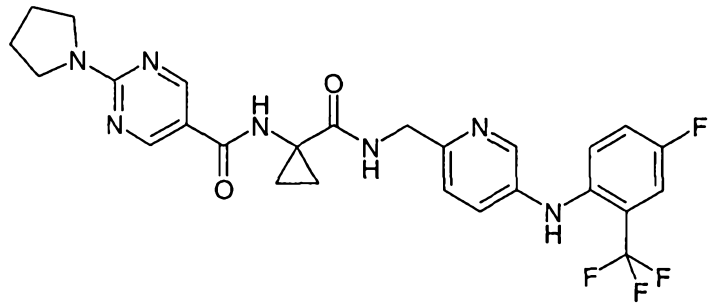


根據AAV1，製自中間物C2與5-乙醯胺基菸鹼酸。

$C_{25}H_{22}F_4N_6O_3$ (530.48)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 531

實例250： 2-四氫吡咯-1-基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

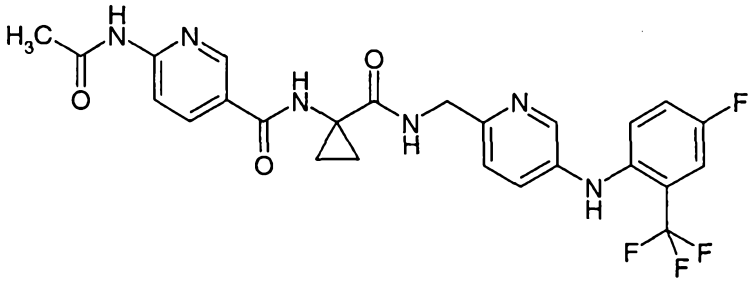


根據AAV1，製自中間物C2與2-四氫吡咯-1-基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{26}H_{25}F_4N_7O_2$ (543.52)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 544

實例251： 6-乙醯胺基-N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺

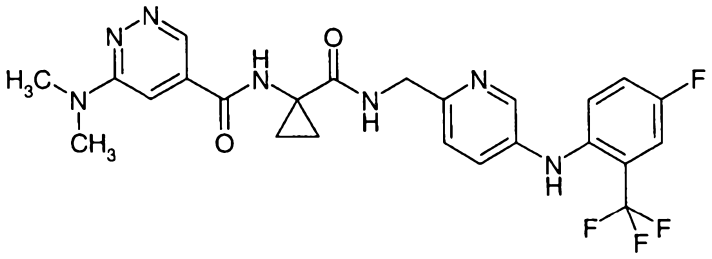


根據AAV1，製自中間物C2與6-乙醯胺基-菸鹼酸。

$C_{25}H_{22}F_4N_6O_3$ (530.48)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 531

實例252： 6-二甲胺基-嗒吡-4-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

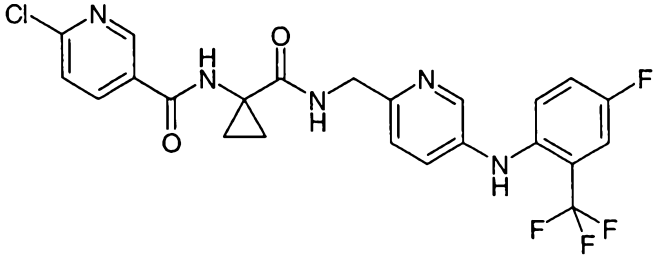


根據AAV1，製自中間物C2與6-二甲胺基-嗒呯-4-羧酸。

$C_{24}H_{23}F_4N_7O_2$ (517.48)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 518

實例253： 6-氯-N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺

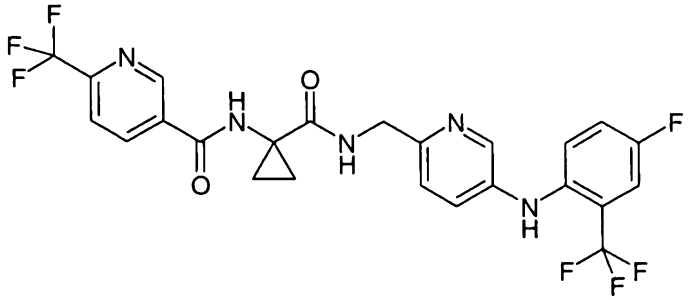


根據AAV1，製自中間物C2與6-氯-菸鹼酸。

$C_{23}H_{18}ClF_4N_5O_2$ (507.87)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 508

實例254： N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-三氟甲基-菸鹼醯胺

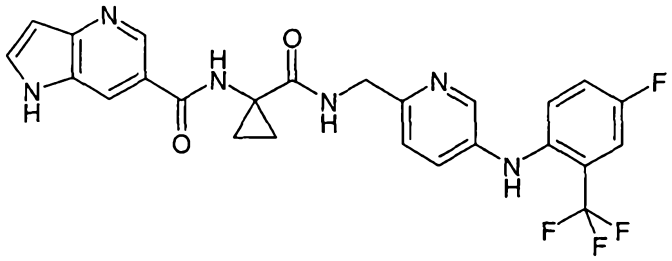


根據AAV1，製自中間物C2與6-三氟甲基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{18}F_7N_5O_2$ (541.43)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 542

實例255： 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

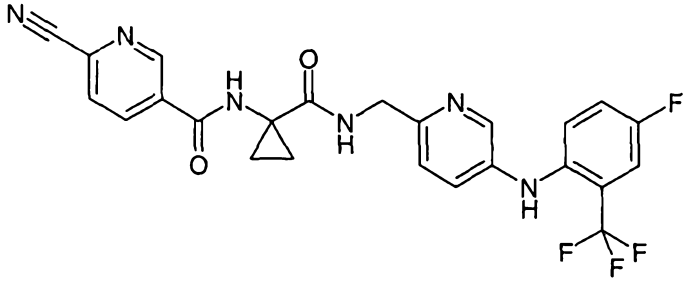


根據AAV1，製自中間物C2與1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-羧酸。

$C_{25}H_{20}F_4N_6O_2$ (512.47)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 513

實例256： 6-氰基-N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺

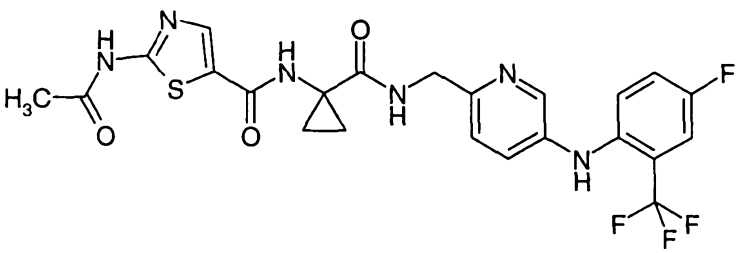


根據AAV1，製自中間物C2與6-氰基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{18}F_4N_6O_2$ (498.44)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 499

實例257： 2-乙醯胺基-噻唑-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

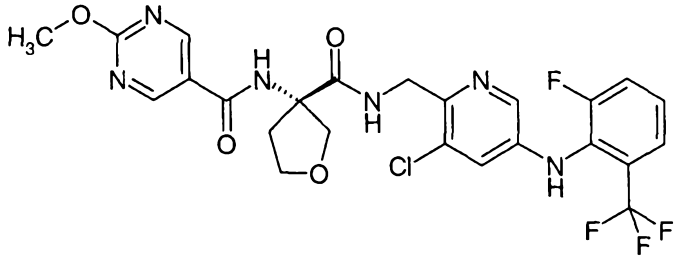


根據AAV1，製自中間物C2與2-乙醯胺基-噻唑-5-羧酸。

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_3S$ (536.51)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 537

實例258： (S)-2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[3-氯基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

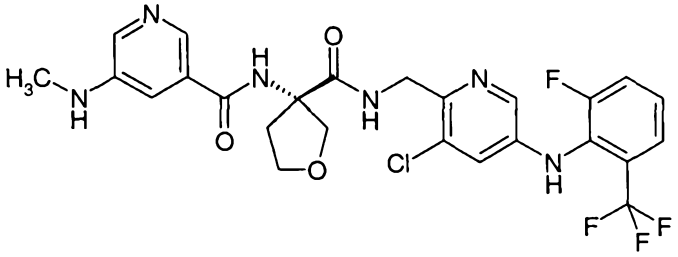


根據AAV1，製自中間物C3與2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_4$ (568.91)

R_t = 3.99分鐘 (方法3)

實例259： (S)-N-(3-{[3-氯基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-5-甲胺基-菸鹼醯胺



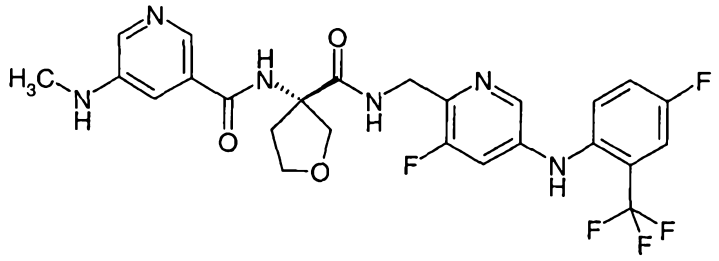
根據AAV1，製自中間物C3與5-甲胺基-菸鹼酸。

$C_{25}H_{23}ClF_4N_6O_3$ (566.94)

R_t = 3.59分鐘 (方法3)

實例260： (S)-N-(3-{[3-氟基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-5-甲

胺基-菸鹼醯胺

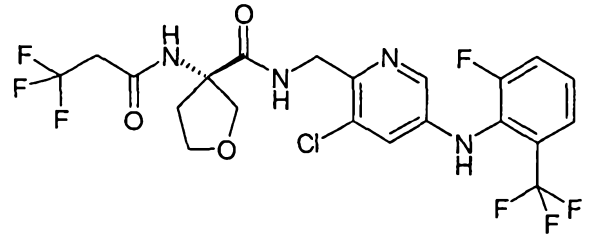


根據AAV1，製自中間物C6與5-甲胺基-菸鹼酸。

$C_{25}H_{23}F_5N_6O_3$ (550.49)

R_t = 3.81分鐘 (方法3)

實例261： (S)-3-(3,3,3-三氟-丙醯基胺基)-四氫呋喃-3-羧酸-[3-氯基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺

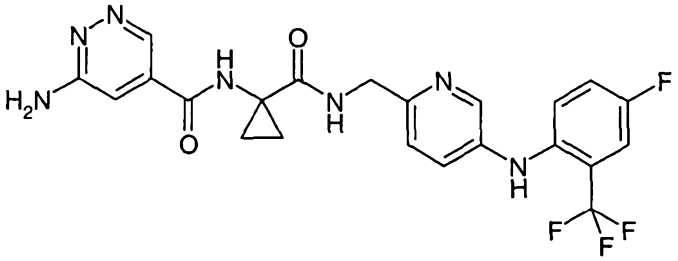


根據AAV1，製自中間物C5與3,3,3-三氟丙酸。

$C_{21}H_{18}ClF_7N_4O_3$ (542.84)

R_t = 4.11分鐘 (方法3)

實例262： 6-胺基-嗒吡-4-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

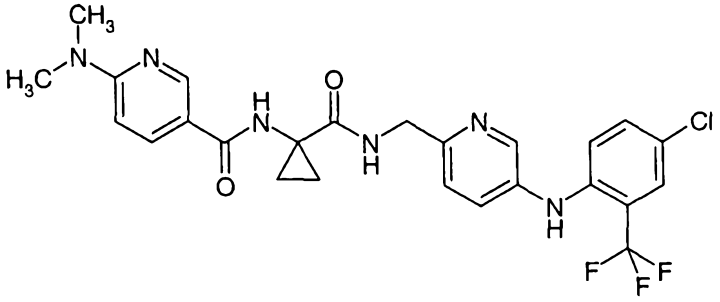


根據AAV1，製自中間物C2與6-胺基-嗒吡-4-羧酸。

$C_{22}H_{19}F_4N_7O_2$ (489.43)

R_t = 1.81 分鐘　　(方法 6)

實例 263： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-二甲胺基-菸鹼醯胺

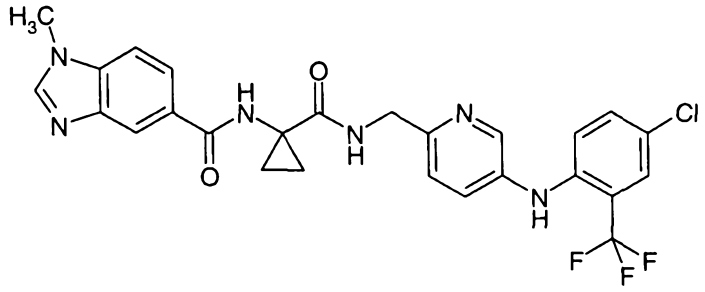


根據 AAV1，製自中間物 C1 與 6-二甲胺基-菸鹼酸。

$C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_2$　　(532.95)

R_t = 1.90 分鐘　　(方法 2)

實例 264： 1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

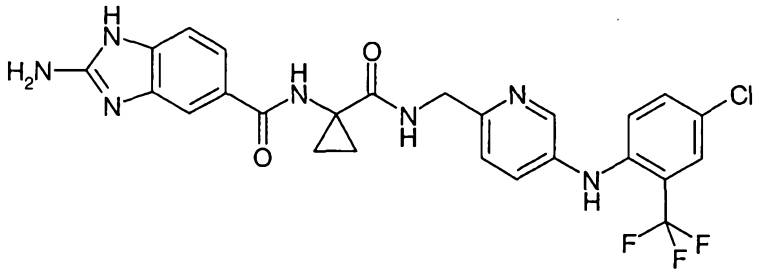


根據 AAV1，製自中間物 C1 與 1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酸。

$C_{26}H_{22}ClF_3N_6O_2$　　(542.95)

R_t = 1.72 分鐘　　(方法 2)

實例 265： 2-胺基-1H-苯并咪唑-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

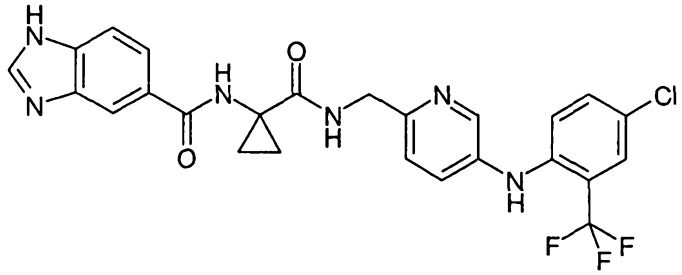


根據AAV1，製自中間物C1與2-胺基-1H-苯并咪唑-5-羧酸。

$C_{25}H_{21}ClF_3N_7O_2$ (543.93)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 544

實例266： 1H-苯并咪唑-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

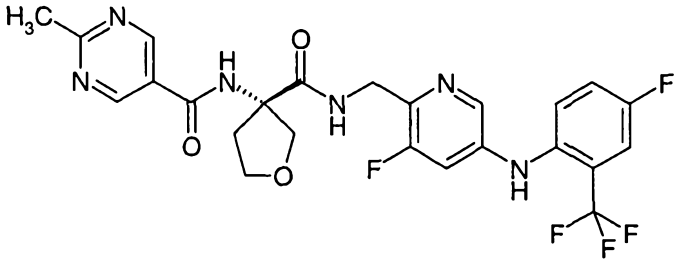


根據AAV1，製自中間物C1與1H-苯并咪唑-5-羧酸。

$C_{25}H_{20}ClF_3N_6O_2$ (528.92)

R_t = 1.79分鐘 (方法2)

實例267： (S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[3-氟基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

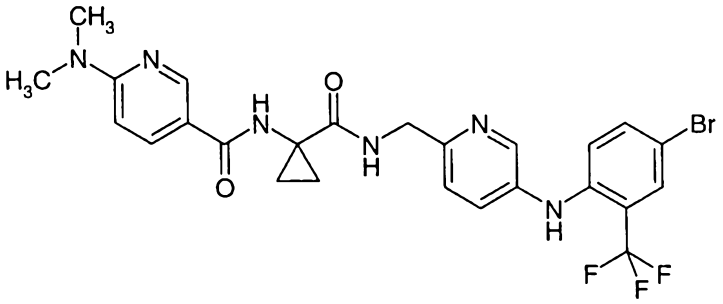


根據AAV1，製自中間物C6與(S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_3$ (536.46)

R_t = 3.91 分鐘　　(方法 3)

實例 268： N-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-二甲胺基-菸鹼醯胺

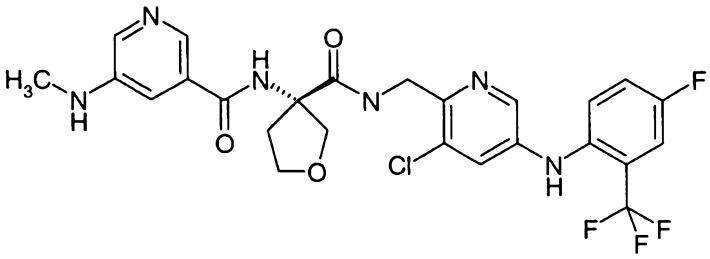


根據 AAV1，製自中間物 C4 與 6-二甲胺基-菸鹼酸。

$C_{25}H_{24}BrF_3N_6O_2$　　(577.40)

R_t = 2.09 分鐘　　(方法 2)

實例 269： (S)-N-(3-{[3-氯基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-5-甲胺基-菸鹼醯胺

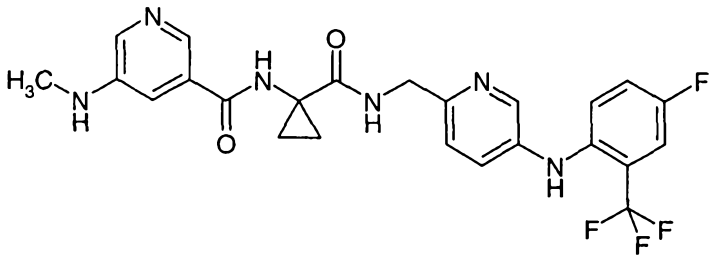


根據 AAV1，製自中間物 C3 與 5-甲胺基菸鹼酸。

$C_{25}H_{23}ClF_4N_6O_3$　　(566.94)

R_t = 3.66 分鐘　　(方法 3)

實例 270： N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-甲胺基-菸鹼醯胺

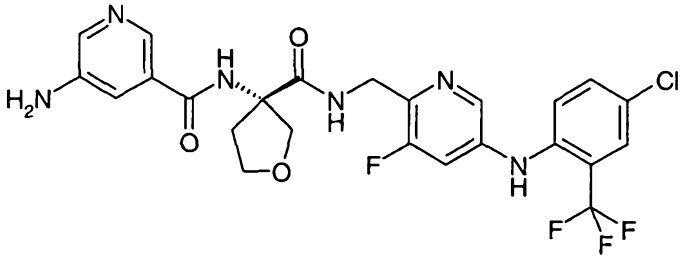


根據AAV1，製自中間物C2與5-甲胺基菸鹼酸。

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$ (502.47)

R_t = 1.97分鐘 (方法2)

實例271： (S)-5-胺基-N-(3-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺

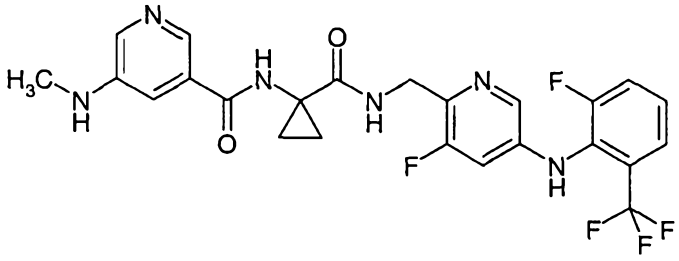


根據AAV1，製自中間物A15與B2。

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$ (552.91)

R_t = 2.48分鐘 (方法2)

實例272： N-(1-{[3-氟基-5-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-甲胺基-菸鹼醯胺

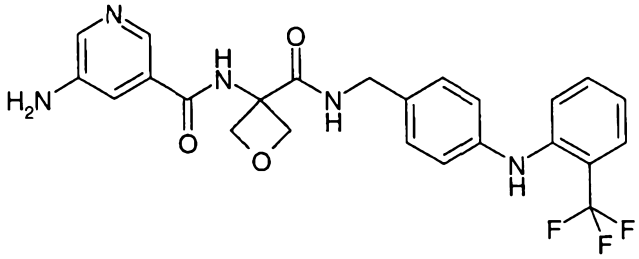


根據AAV1，製自中間物C7與5-甲胺基菸鹼酸。

$C_{24}H_{21}F_5N_6O_3$ (520.46)

R_t = 1.87 分鐘　　(方法 2)

實例 273： 5-胺基-N-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環氧丙烷-3-基}-菸鹼醯胺

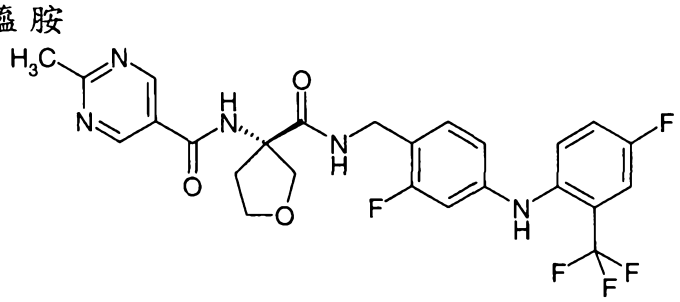


根據 AAV1，製自中間物 C8 與 5-胺基菸鹼酸。

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$　　(485.46)

R_t = 2.17 分鐘　　(方法 6)

實例 274： (S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸-{3-[2-氟基-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

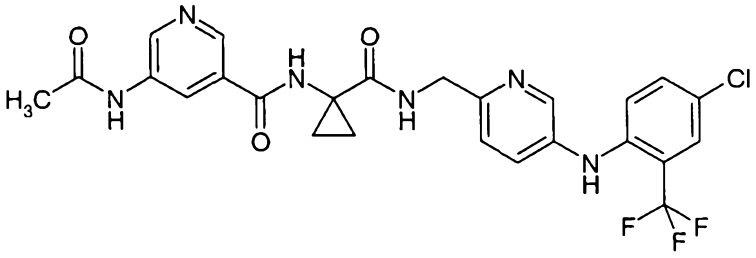


根據 AAV1，製自中間物 C9 與 2-甲基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{25}H_{22}F_5N_5O_3$　　(535.47)

R_t = 3.61 分鐘　　(方法 3)

實例 275： 5-乙醯胺基-N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺

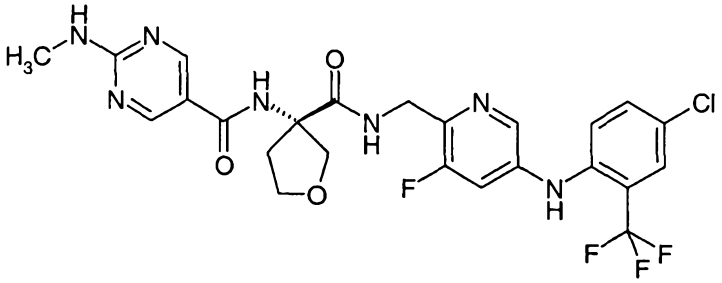


根據AAV1，製自中間物C1與5-乙醯胺基-菸鹼酸。

$C_{25}H_{22}ClF_3N_6O_3$ (546.93)

R_t = 1.78分鐘 (方法2)

實例276： (S)-2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

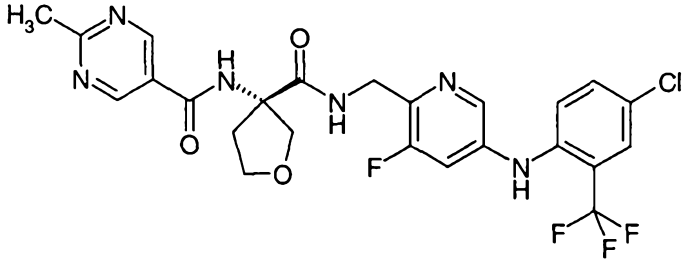


根據AAV1，製自中間物A15與B6。

$C_{24}H_{22}ClF_4N_7O_3$ (567.93)

R_t = 2.16分鐘 (方法2)

實例277： (S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺



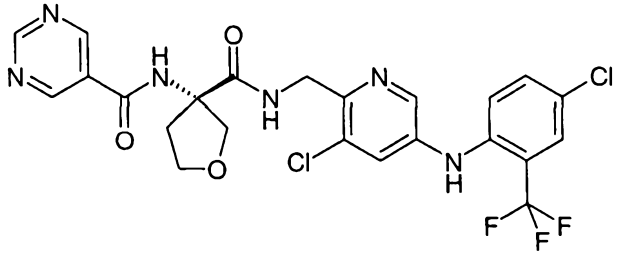
根據AAV1，製自中間物A15與B7。

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$ (552.91)

R_t = 2.50分鐘 (方法2)

實例278： (S)-嘧啶-5-羧酸-(3-{[3-氯基-5-(4-氯基-2-三氟甲基苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃

-3-基)-醯胺

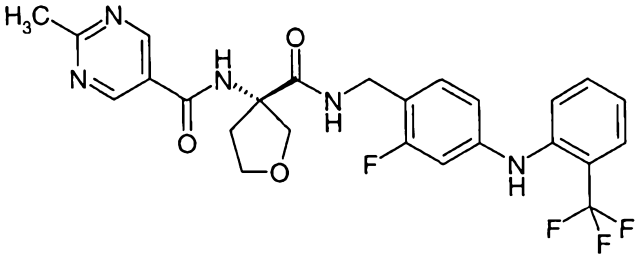


根據AAV1，製自中間物A18與B3。

$C_{23}H_{19}Cl_2F_3N_6O_3$ (555.34)

R_t = 2.56分鐘 (方法2)

實例279： (S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸-{3-[2-氟基-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

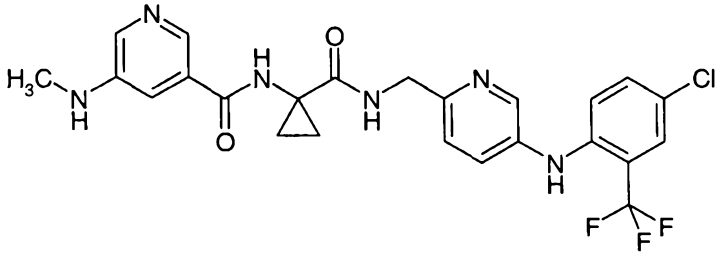


根據AAV1，製自中間物C22與2-甲基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_3$ (517.48)

R_t = 1.97分鐘 (方法7)

實例280： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-甲胺基-菸鹼醯胺

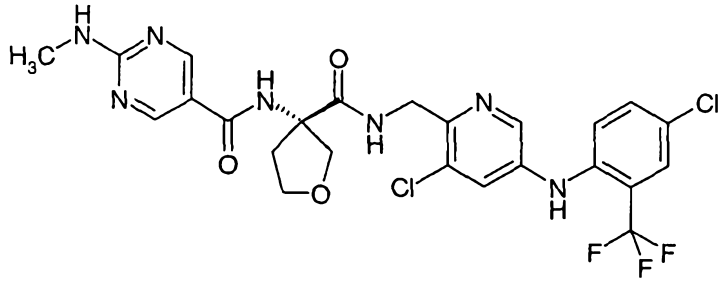


根據AAV1，製自中間物C1與5-甲胺基菸鹼酸。

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$ (518.92)

R_t = 1.96分鐘 (方法2)

實例281： (S)-2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[3-氯基-5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

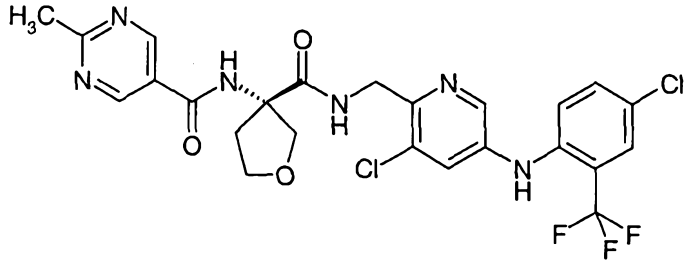


根據AAV1，製自中間物A18與B6。

$C_{24}H_{22}Cl_2F_3N_7O_3$ (584.38)

R_t = 2.56分鐘 (方法2)

實例282： (S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[3-氯基-5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

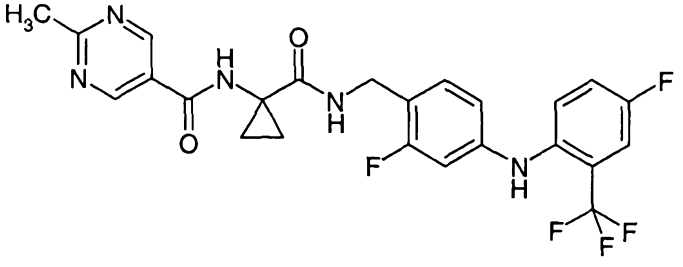


根據AAV1，製自中間物A18與B7。

$C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_6O_3$ (569.37)

R_t = 2.59分鐘 (方法2)

實例283： 2-甲基-嘧啶-5-羧酸-{1-[2-氟基-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺

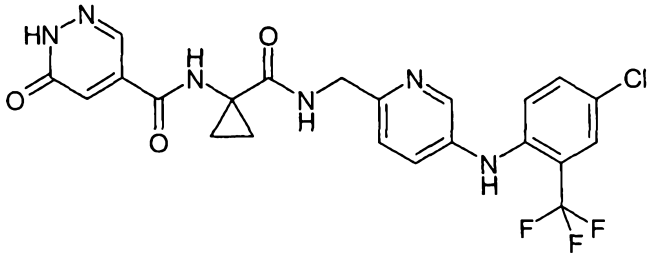


根據AAV1，製自中間物C10與2-甲基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{20}F_5N_5O_2$ (505.44)

R_t = 1.33分鐘 (方法7)

實例284： 6-酮基-1,6-二氫-嗒吩-4-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

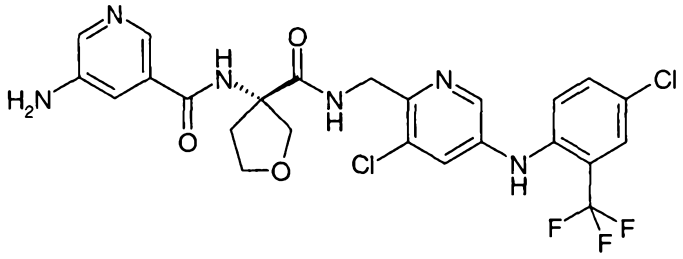


根據AAV1，製自中間物C1與6-酮基-1,6-二氫-嗒吩-4-羧酸。

$C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_3$ (506.87)

R_t = 2.13分鐘 (方法2)

實例285： (S)-5-胺基-N-(3-{[3-氯基-5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺



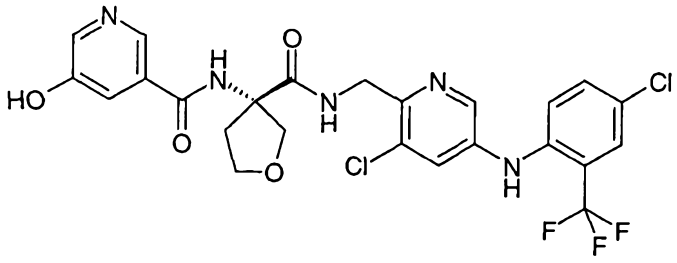
根據AAV1，製自中間物A18與B2。

$C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_6O_3$ (569.37)

R_t = 2.34分鐘 (方法2)

實例286： (S)-N-(3-{[3-氯基-5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-5-羥

基-菸鹼醯胺



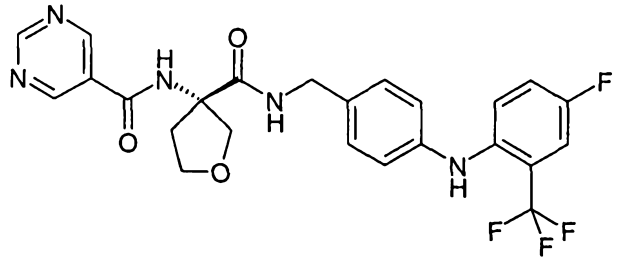
根據AAV1，製自中間物A18與B8。

$C_{24}H_{20}Cl_2F_3N_5O_4$ (570.35)

R_t = 2.52分鐘 (方法2)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 570； [M-H]- = 568

實例287： (S)-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

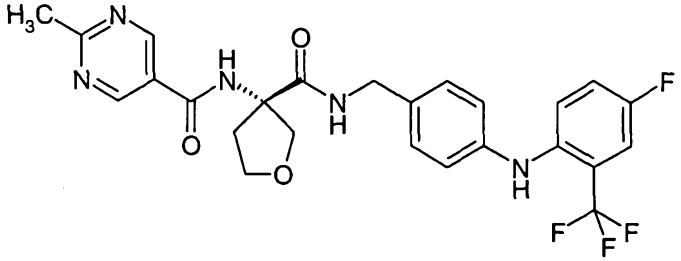


根據AAV1，製自中間物A6與B3。

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_3$ (503.45)

R_t = 2.43分鐘 (方法2)

實例288： (S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

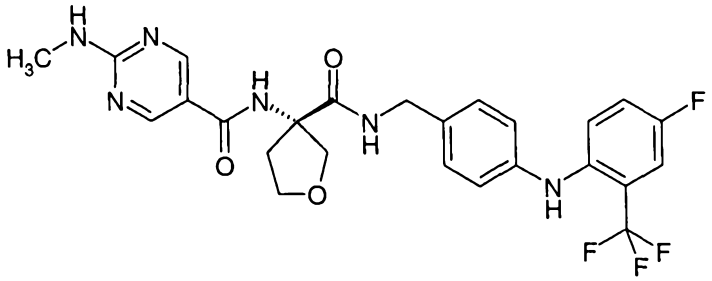


根據AAV1，製自中間物A6與B7。

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_3$ (517.48)

R_t = 2.64 分鐘　　(方法 2)

實例 289： (S)-2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

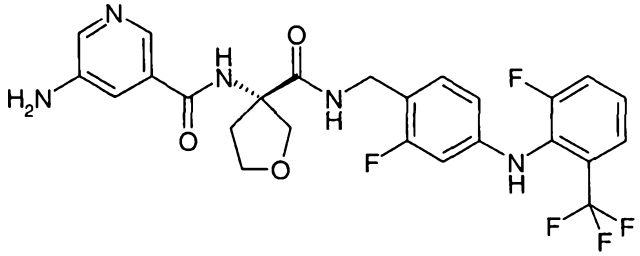


根據 AAV1，製自中間物 A6 與 B6。

$C_{25}H_{24}F_4N_6O_3$　　(532.50)

R_t = 2.44 分鐘　　(方法 2)

實例 290： (S)-5-胺基-N-{3-[2-氟基-4-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-菸鹼醯胺

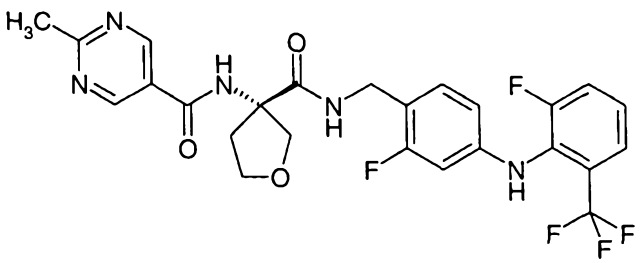


根據 AAV1，製自中間物 C11 與 5-胺基菸鹼酸。

$C_{25}H_{22}F_5N_5O_3$　　(535.47)

R_t = 1.63 分鐘　　(方法 7)

實例 291： (S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸-{3-[2-氟基-4-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

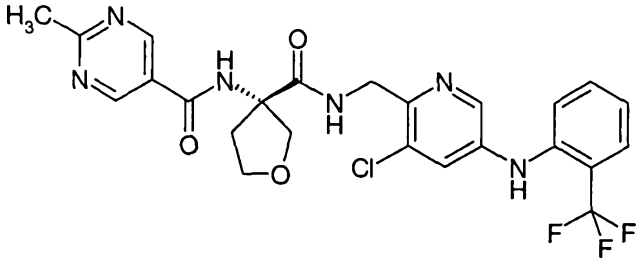


根據AAV1，製自中間物C11與2-甲基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{25}H_{22}F_5N_5O_3$ (535.47)

R_t = 1.83分鐘 (方法7)

實例292： (S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[3-氯基-5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

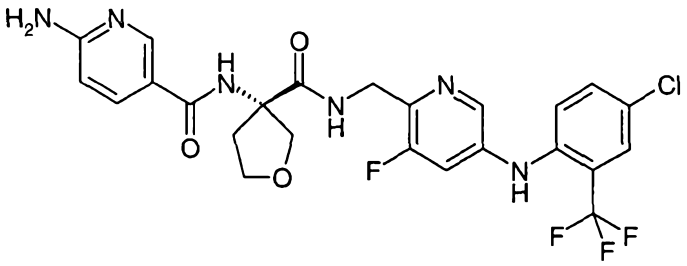


根據AAV1，製自中間物A10與B7。

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_3$ (534.92)

R_t = 1.78分鐘 (方法7)

實例293： (S)-6-胺基-N-(3-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺

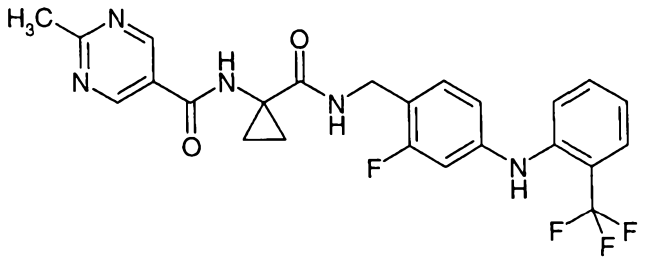


根據AAV1，製自中間物A15與B9。

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_3$ (552.91)

R_t = 2.14分鐘 (方法2)

實例294： 2-甲基-嘧啶-5-羧酸-{1-[2-氯基-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-環丙基}-醯胺

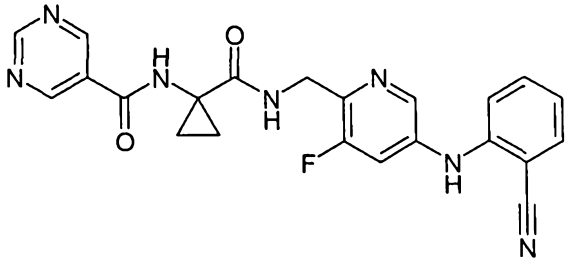


根據AAV1，製自中間物C12與2-甲基嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$ (487.45)

R_t = 1.91分鐘 (方法7)

實例295： 嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(2-氰基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

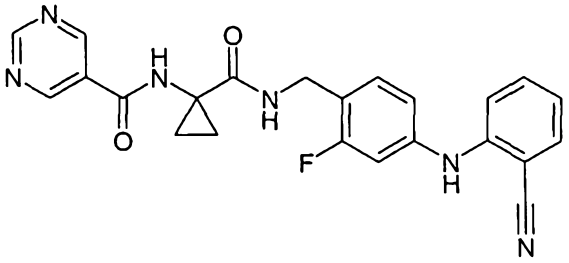


根據AAV1，製自中間物A20與B1。

$C_{22}H_{18}FN_7O_2$ (431.43)

R_t = 1.62分鐘 (方法2)

實例296： 嘧啶-5-羧酸-{1-[4-(2-氰基-苯基胺基)-2-氟-苄基-胺甲醯基]-環丙基}-醯胺



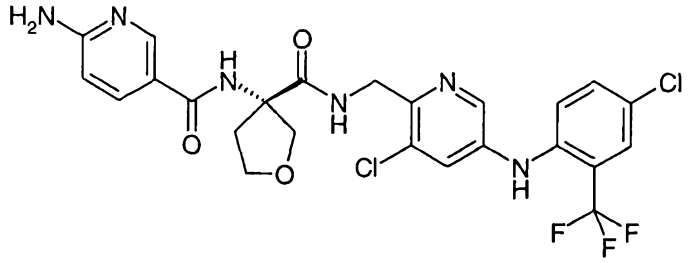
根據AAV1，製自中間物A30與B1。

$C_{23}H_{19}FN_6O_2$ (430.44)

R_t = 1.88分鐘 (方法2)

實例297： (S)-6-胺基-N-(3-{[3-氯基-5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯

基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺

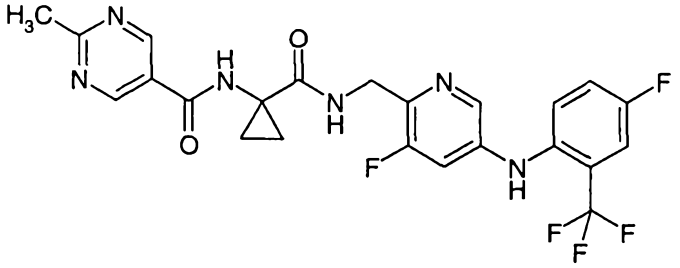


根據AAV1，製自中間物A18與B9。

$C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_6O_3$ (569.37)

R_t = 2.46分鐘 (方法2)

實例298： 2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[3-氟基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

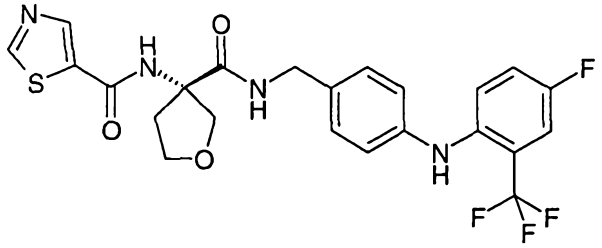


根據AAV1，製自中間物C13與2-甲基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{23}H_{19}F_5N_6O_2$ (506.43)

R_t = 1.74分鐘 (方法7)

實例299： (S)-噻唑-5-羧酸-{3-[4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

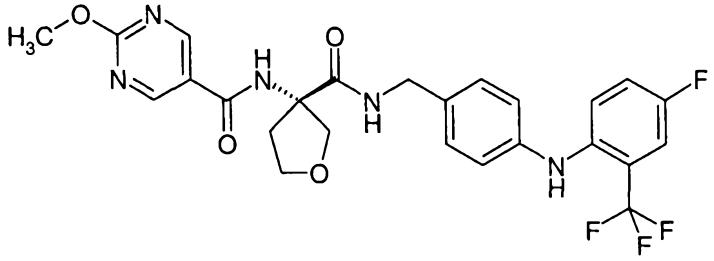


根據AAV1，製自中間物C14與噻唑-5-羧酸。

$C_{23}H_{20}F_4N_4O_3S$ (508.49)

R_t = 2.43 分鐘 (方法 2)

實例 300： (S)-2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

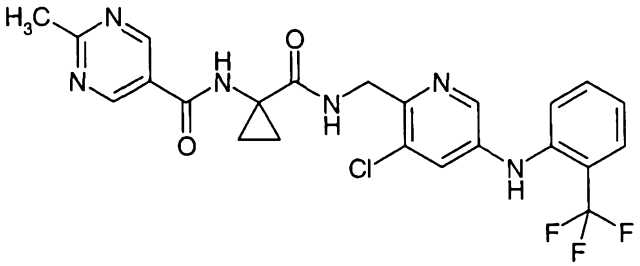


根據 AAV1，製自中間物 C14 與 2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_4$ (533.48)

R_t = 2.61 分鐘 (方法 2)

實例 301： 2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[3-氯基-5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

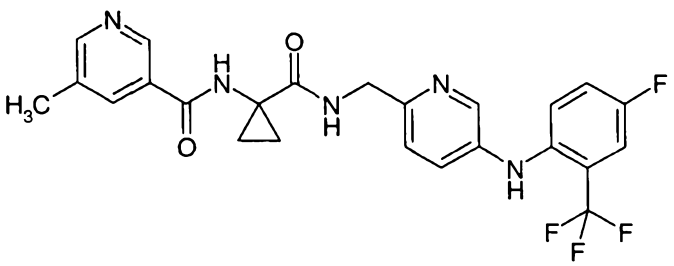


根據 AAV1，製自中間物 C15 與 2-甲基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{23}H_{20}ClF_3N_6O_2$ (504.90)

R_t = 1.79 分鐘 (方法 7)

實例 302： N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-甲基-菸鹼醯胺

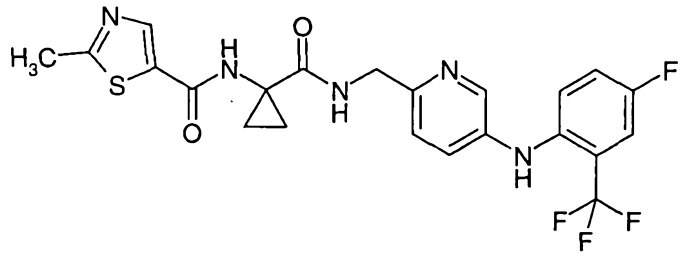


根據AAV1，製自中間物C2與5-甲基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$ (487.45)

R_t = 1.96分鐘 (方法2)

實例303： 2-甲基-噻唑-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基-胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

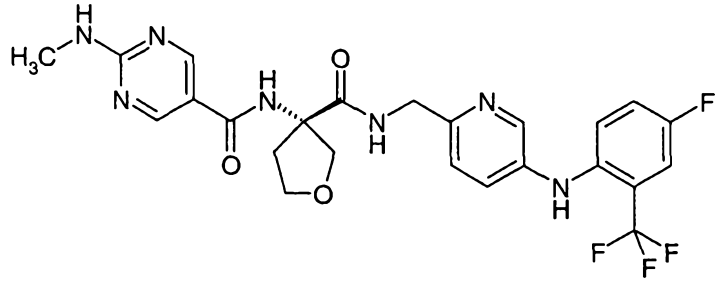


根據AAV1，製自中間物C2與2-甲基-噻唑-5-羧酸。

$C_{22}H_{19}F_4N_5O_2S$ (493.48)

R_t = 2.07分鐘 (方法2)

實例304： (S)-2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

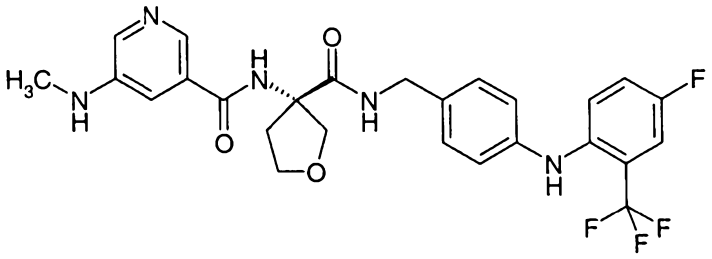


根據AAV1，製自中間物A7與B6。

$C_{24}H_{23}F_4N_7O_3$ (533.48)

R_t = 1.88分鐘 (方法2)

實例305： (S)-N-{3-[4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-5-甲胺基-菸鹼醯胺

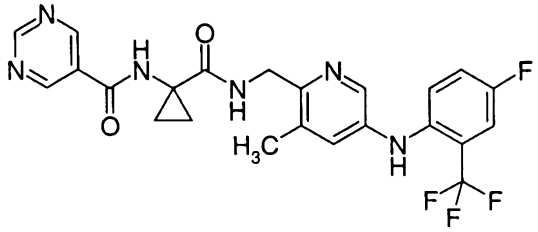


根據AAV1，製自中間物C14與5-甲胺基菸鹼酸。

$C_{26}H_{25}F_4N_5O_3$ (531.51)

R_t = 1.83分鐘 (方法7)

實例306： 嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-甲基-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

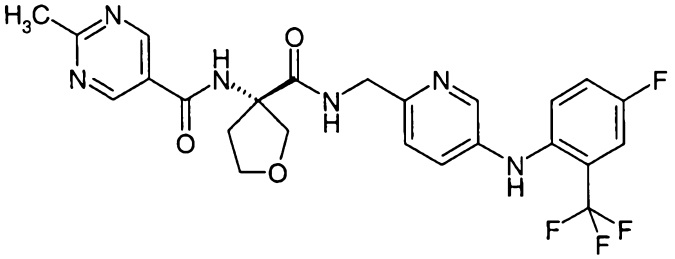


根據AAV1，製自中間物A21與B1。

$C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$ (488.44)

R_t = 1.81分鐘 (方法2)

實例307： (S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

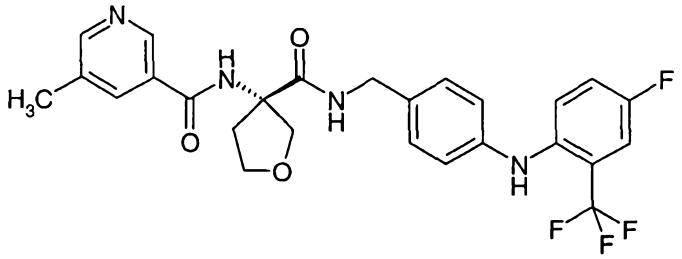


根據AAV1，製自中間物A7與B7。

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$ (518.47)

R_t = 2.32分鐘 (方法2)

實例 308： (S)-N-{3-[4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-5-甲基-菸鹼醯胺

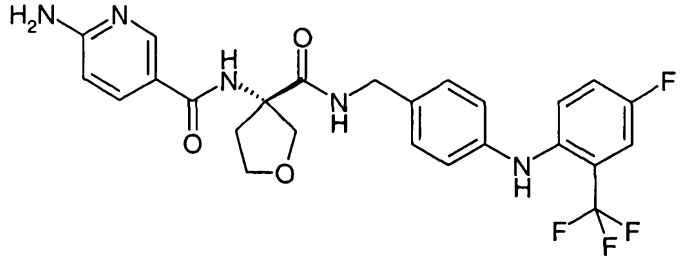


根據 AAV1，製自中間物 C14 與 5-甲基菸鹼酸。

$C_{26}H_{24}F_4N_4O_3$ (516.49)

R_t = 2.45 分鐘 (方法 2)

實例 309： (S)-6-胺基-N-{3-[4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基-胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-菸鹼醯胺

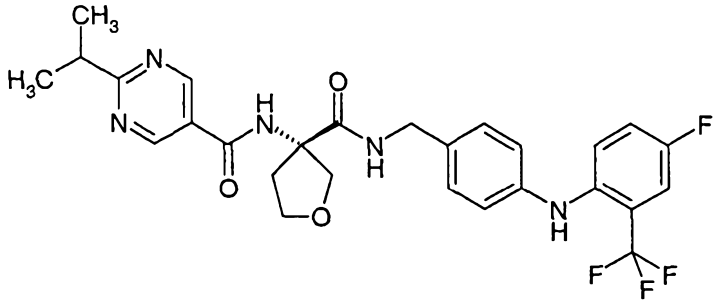


根據 AAV1，製自中間物 C14 與 6-胺基菸鹼酸。

$C_{25}H_{23}F_4N_5O_3$ (517.48)

R_t = 2.09 分鐘 (方法 2)

實例 310： (S)-2-異丙基-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

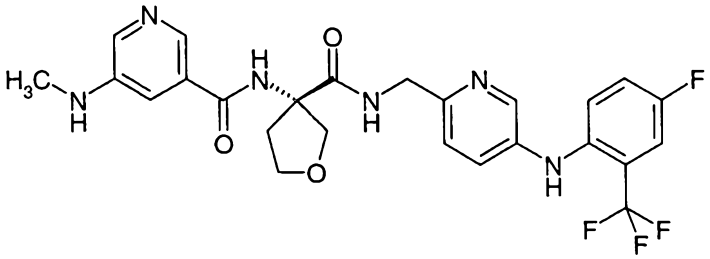


根據 AAV1，製自中間物 C14 與 2-異丙基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{27}H_{27}F_4N_5O_3$ (545.53)

R_t = 2.60 分鐘 (方法 2)

實例 311： (S)-N-(3-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-5-甲胺基-菸鹼醯胺

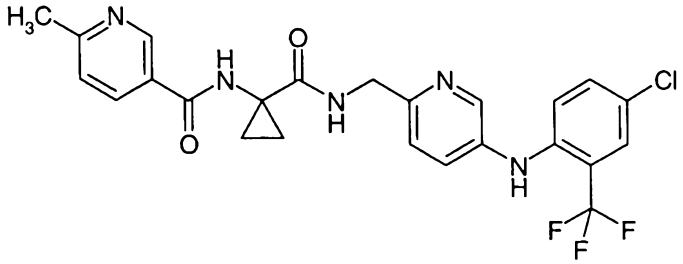


根據 AAV1，製自中間物 C16 與 5-甲胺基-菸鹼酸。

$C_{25}H_{24}F_4N_6O_3$ (532.50)

R_t = 2.22 分鐘 (方法 2)

實例 312： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-甲基-菸鹼醯胺

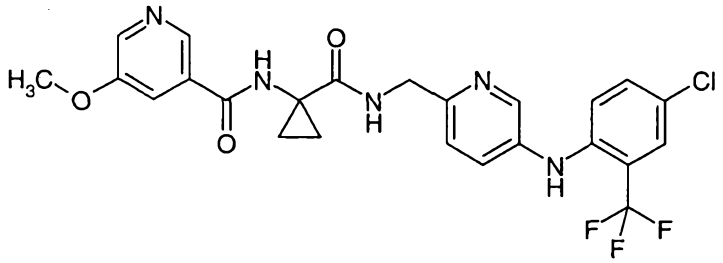


根據 AAV1，製自中間物 C1 與 6-甲基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_2$ (503.91)

R_t = 2.17 分鐘 (方法 2)

實例 313： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-甲氧基-菸鹼醯胺

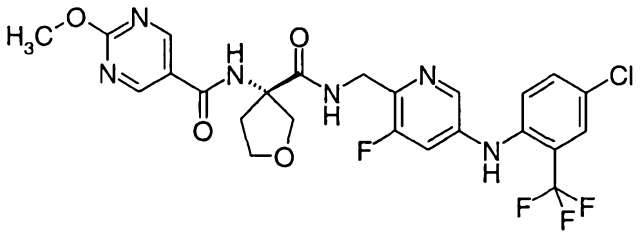


根據AAV1，製自中間物C1與5-甲氧基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_3$ (519.91)

R_t = 2.29分鐘 (方法2)

實例314： (S)-2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

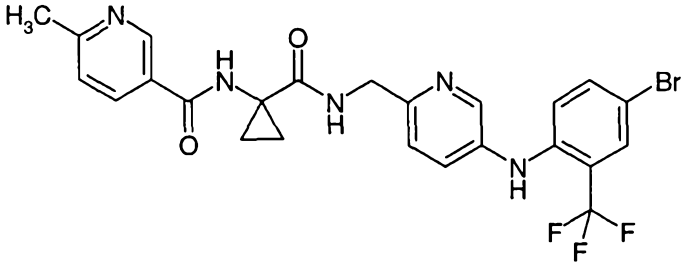


根據AAV1，製自中間物C17與2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{21}ClF_4N_6O_4$ (568.91)

R_t = 2.53分鐘 (方法2)

實例315： N-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-甲基-菸鹼醯胺

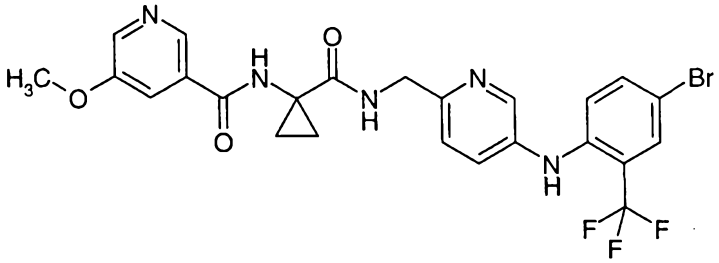


根據AAV1，製自中間物C4與6-甲基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{21}BrF_3N_5O_2$ (548.36)

R_t = 2.24分鐘 (方法2)

實例316： N-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-甲氧基-菸鹼醯胺

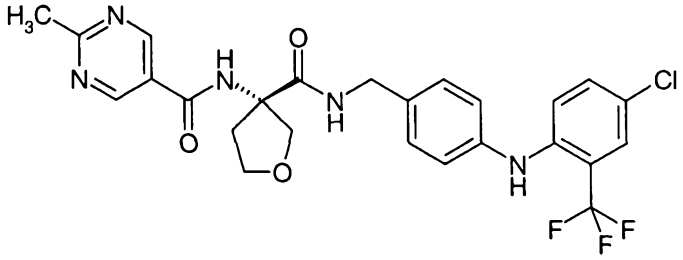


根據AAV1，製自中間物C4與5-甲氧基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{21}BrF_3N_5O_3$ (564.36)

R_t = 2.34分鐘 (方法2)

實例317： (S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

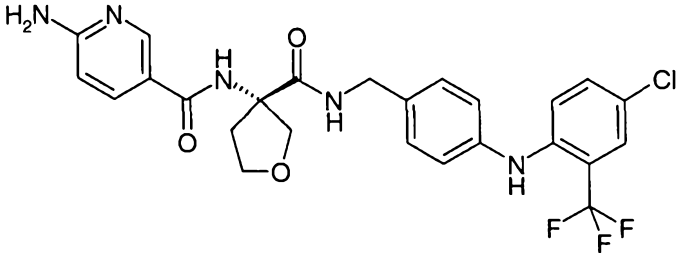


根據AAV1，製自中間物A22與B7。

$C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_3$ (533.94)

R_t = 2.60分鐘 (方法2)

實例318： (S)-6-胺基-N-{3-[4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基-胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-菸鹼醯胺

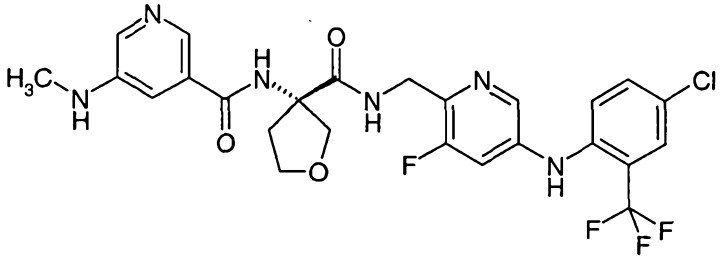


根據AAV1，製自中間物A22與B9。

$C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_3$ (533.94)

R_t = 2.25 分鐘　　(方法 2)

實例 319： (S)-N-(3-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-5-甲胺基-菸鹼醯胺

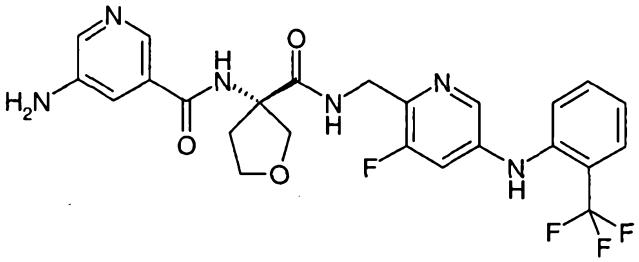


根據 AAV1，製自中間物 C17 與 5-甲胺基-菸鹼酸。

$C_{25}H_{23}ClF_4N_6O_3$　　(566.94)

R_t = 2.21 分鐘　　(方法 2)

實例 320： (S)-5-胺基-N-(3-{[3-氟基-5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺

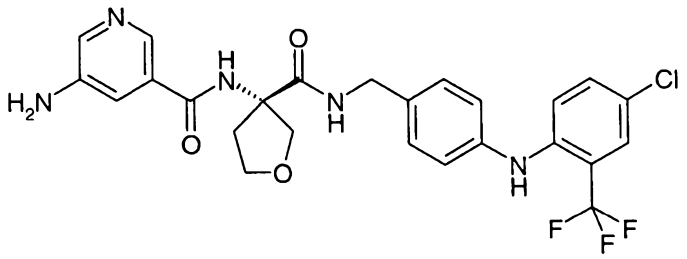


根據 AAV1，製自中間物 A23 與 B2。

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$　　(518.47)

R_t = 1.52 分鐘　　(方法 7)

實例 321： (S)-5-胺基-N-{3-[4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基-胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-菸鹼醯胺

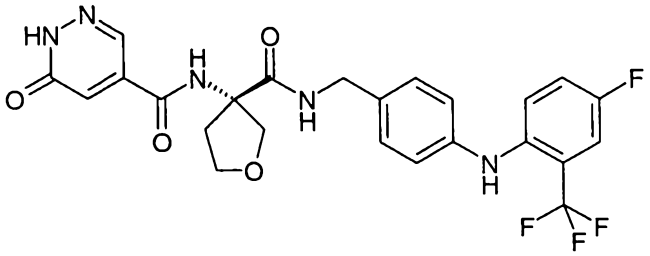


根據AAV1，製自中間物A22與B2。

$C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_3$ (533.94)

R_t = 2.36分鐘 (方法2)

實例322： (S)-6-酮基-1,6-二氫-嗒吡-4-羧酸-{3-[4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

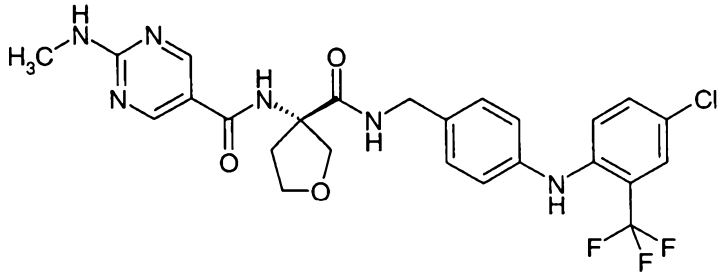


根據AAV1，製自中間物C14與6-酮基-1,6-二氫-嗒吡-4-羧酸。

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_4$ (519.45)

R_t = 2.39分鐘 (方法2)

實例323： (S)-2-甲胺基-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

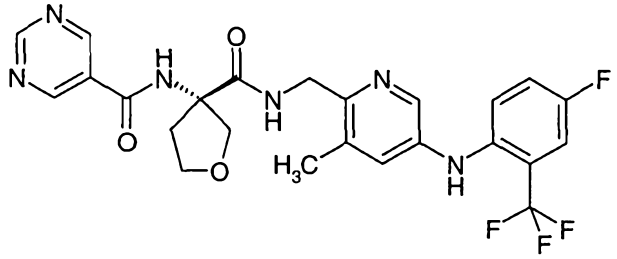


根據AAV1，製自中間物A22與B6。

$C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_3$ (548.95)

R_t = 2.57 分鐘　　(方法 2)

實例 324： (S)-嘧啶-5-羧酸-(3-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-甲基-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺



根據 AAV1，製自中間物 A21 與 B3。

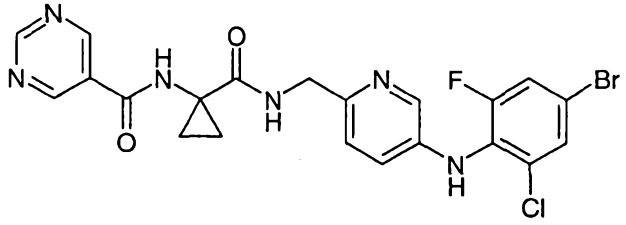
$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$　　(518.47)

R_t = 1.80 分鐘　　(方法 2)

質譜 (ESI)：　　[M+H]+ = 519

[M-H]- = 517

實例 325： 嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-溴基-2-氯基-6-氟苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

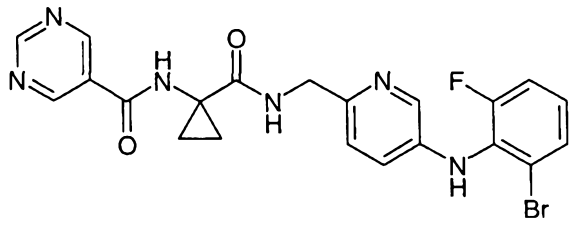


根據 AAV1，製自中間物 A24 與 B1。

$C_{21}H_{17}BrClFN_6O_2$　　(519.76)

R_t = 2.01 分鐘　　(方法 2)

實例 326： 嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(2-溴基-6-氟苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

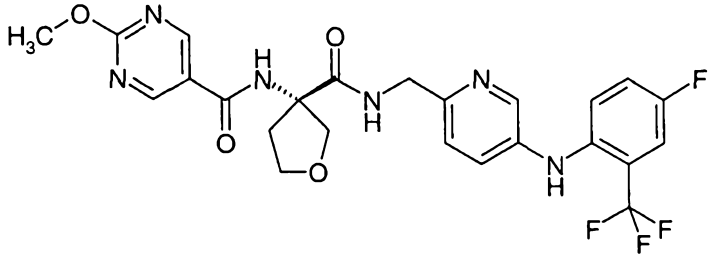


根據AAV1，製自中間物A25與B1。

$C_{21}H_{18}BrFN_6O_2$ (485.32)

R_t = 1.64分鐘 (方法2)

實例327： (S)-2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

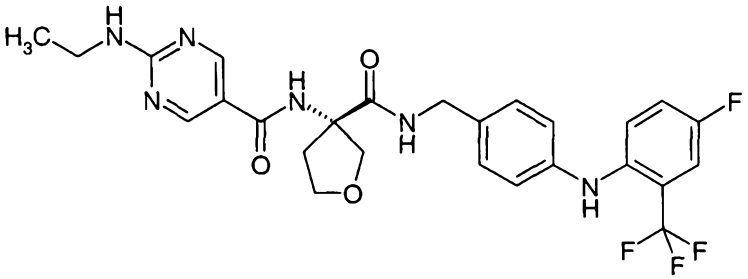


根據AAV1，製自中間物C16與2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_4$ (534.47)

R_t = 1.98分鐘 (方法2)

實例328： (S)-2-乙胺基-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

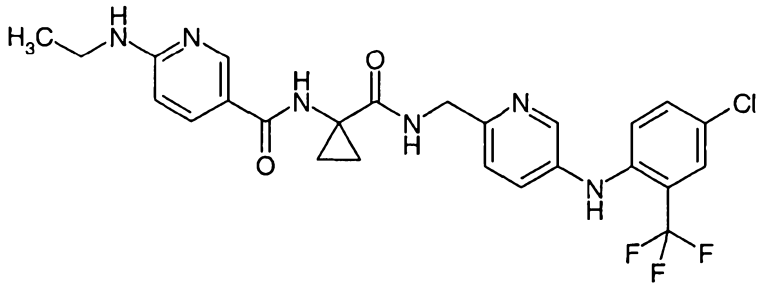


根據AAV1，製自中間物C14與2-乙胺基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{26}H_{26}F_4N_6O_3$ (546.52)

R_t = 2.62分鐘 (方法2)

實例329： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-乙胺基-菸鹼醯胺

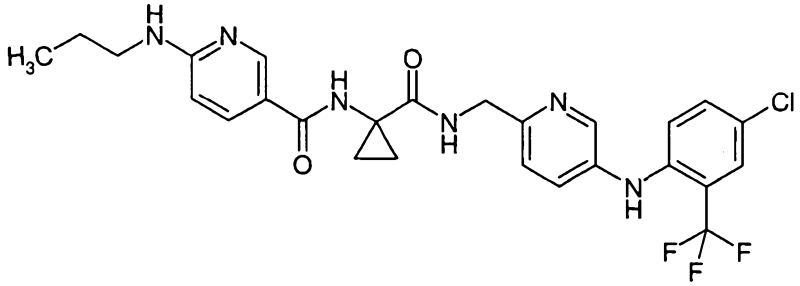


根據AAV1，製自中間物C1與6-乙胺基-菸鹼酸。

$C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_2$ (532.95)

R_t = 2.32分鐘 (方法2)

實例330： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-丙胺基-菸鹼醯胺

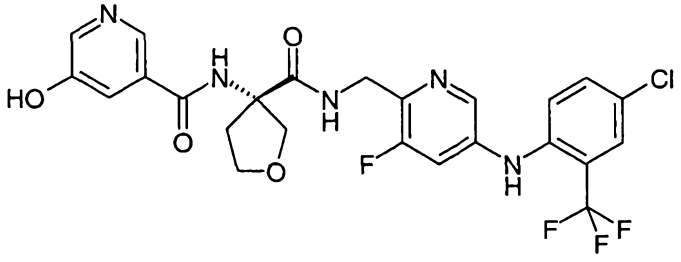


根據AAV1，製自中間物C1與6-丙胺基-菸鹼酸。

$C_{26}H_{26}ClF_3N_6O_2$ (546.98)

R_t = 2.04分鐘 (方法2)

實例331： (S)-N-(3-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-氟-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-5-羥基-菸鹼醯胺

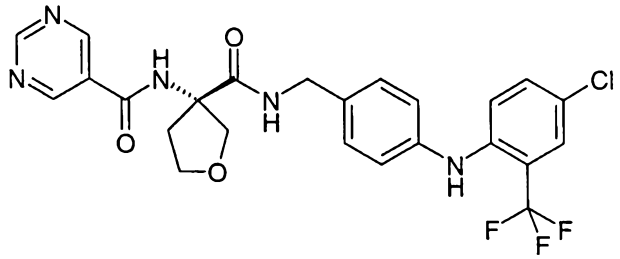


根據AAV1，製自中間物A15與B8。

$C_{24}H_{20}ClF_4N_5O_4$ (553.90)

R_t = 2.48分鐘 (方法2)

實例332： (S)-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

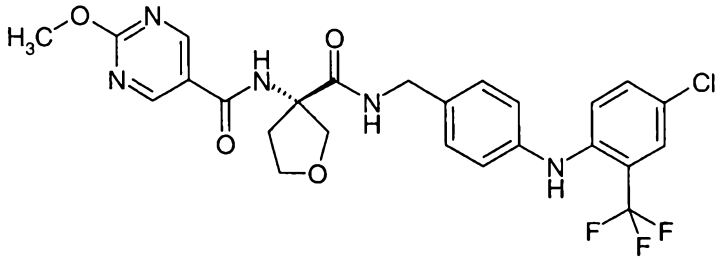


根據AAV1，製自中間物C18與嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_3$ (519.91)

R_t = 2.57分鐘 (方法2)

實例333： (S)-2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸-{3-[4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

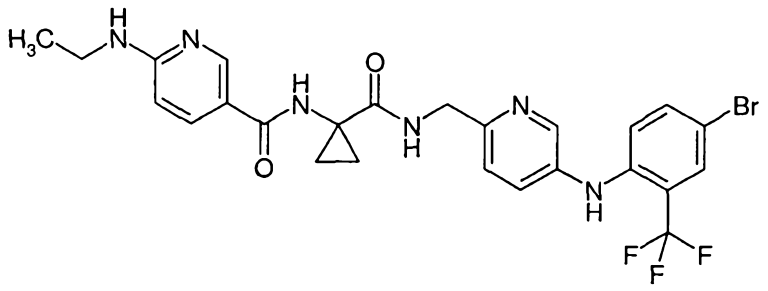


根據AAV1，製自中間物C18與2-甲氧基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_4$ (549.93)

R_t = 2.72分鐘 (方法2)

實例334： N-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-乙胺基-菸鹼醯胺

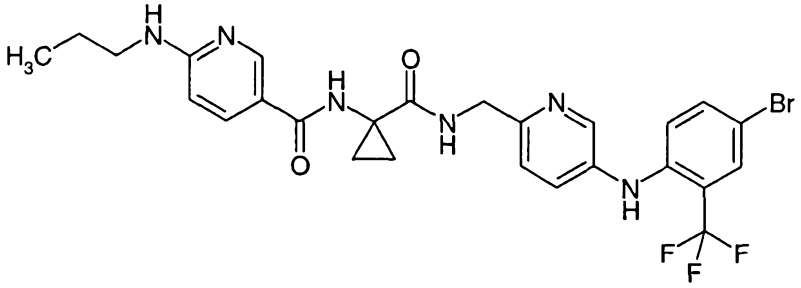


根據AAV1，製自中間物C4與6-乙胺基-菸鹼酸。

$C_{25}H_{24}CBrF_3N_6O_2$ (577.40)

R_t = 2.01分鐘 (方法2)

實例335： N-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-丙胺基-菸鹼醯胺

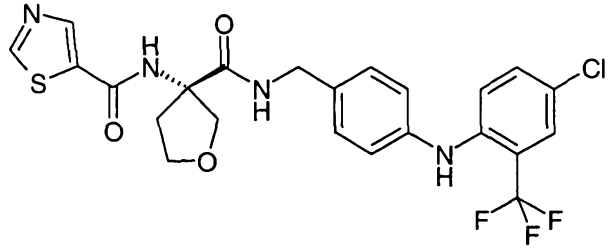


根據AAV1，製自中間物C4與6-丙胺基-菸鹼酸。

$C_{26}H_{26}BrF_3N_6O_2$ (591.43)

R_t = 2.12分鐘 (方法2)

實例336： (S)-噻唑-5-羧酸-{3-[4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

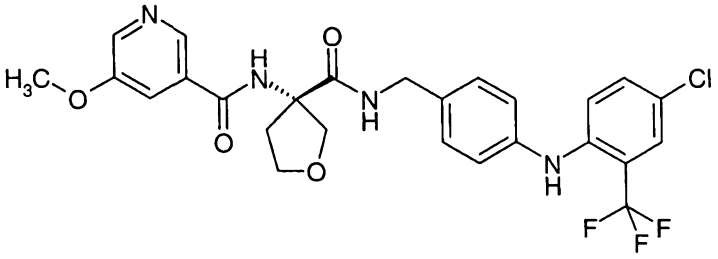


根據AAV1，製自中間物C18與噻唑-5-羧酸。

$C_{23}H_{20}ClF_3N_4O_3S$ (524.95)

R_t = 2.58分鐘 (方法2)

實例337： (S)-N-{3-[4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-5-甲氧基-菸鹼醯胺

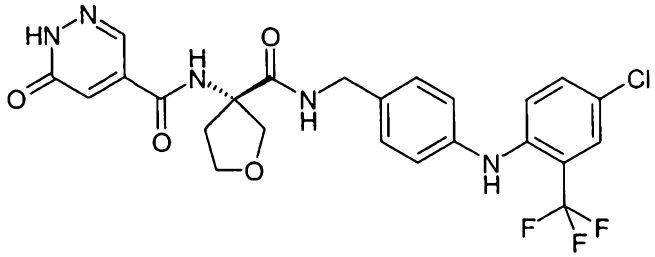


根據AAV1，製自中間物C18與5-甲氧基-菸鹼酸。

$C_{26}H_{24}ClF_3N_4O_4$ (548.95)

R_t = 2.62分鐘 (方法2)

實例338： (S)-6-酮基-1,6-二氫-嗒吡-4-羧酸-{3-[4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

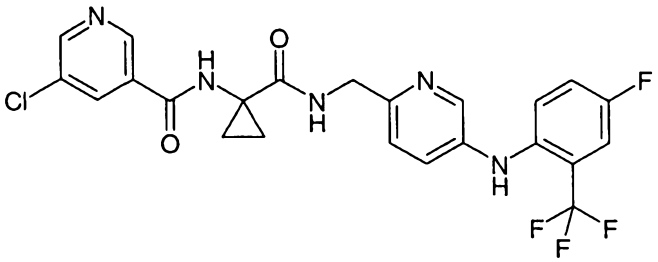


根據AAV1，製自中間物A22與B10。

$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_4$ (535.91)

R_t = 2.28分鐘 (方法2)

實例339： 5-氯-N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺

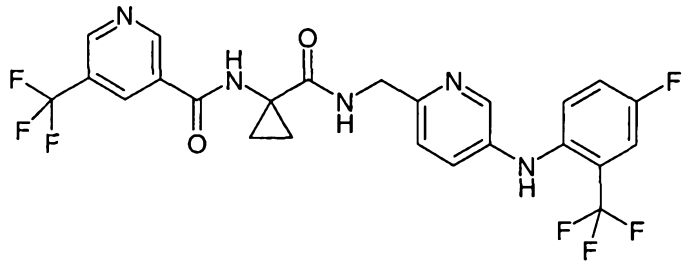


根據AAV1，製自中間物C2與5-氯-菸鹼酸。

$C_{23}H_{18}ClF_4N_5O_2$ (507.87)

R_t = 2.18 分鐘 (方法 2)

實例 340： N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-三氟甲基-菸鹼醯胺

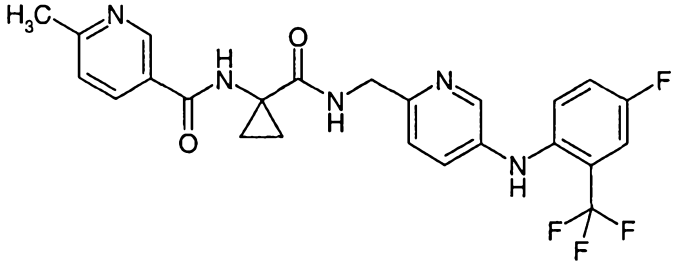


根據 AAV1，製自中間物 C2 與 5-三氟甲基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{18}F_7N_5O_2$ (541.43)

R_t = 2.32 分鐘 (方法 2)

實例 341： N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-甲基-菸鹼醯胺

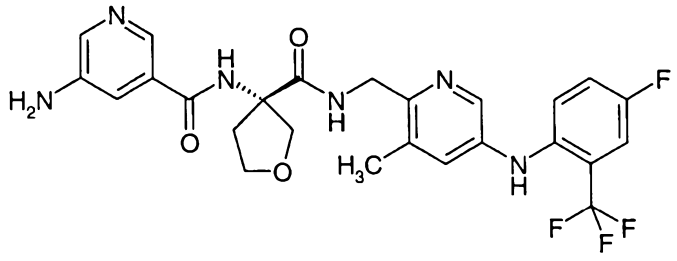


根據 AAV1，製自中間物 C2 與 6-甲基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$ (487.45)

R_t = 1.85 分鐘 (方法 2)

實例 342： (S)-5-胺基-N-(3-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-甲基-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺

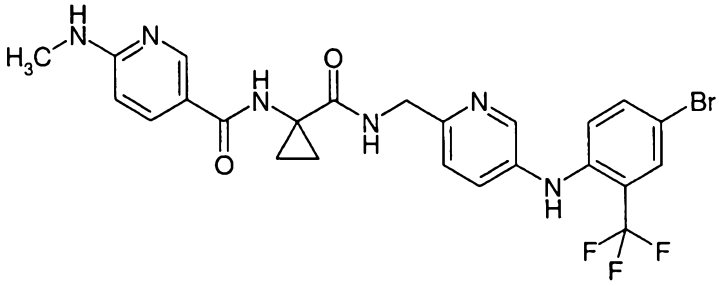


根據AAV1，製自中間物A21與B2。

$C_{25}H_{24}F_4N_6O_3$ (487.45)

R_t = 1.85分鐘 (方法2)

實例343： N-(1-{[5-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-甲胺基-菸鹼醯胺

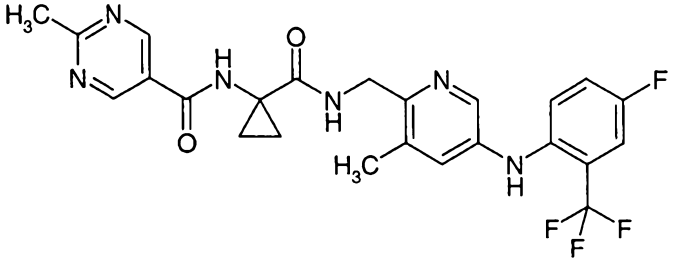


根據AAV1，製自中間物C4與6-甲胺基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{22}BrF_3N_6O_2$ (563.38)

R_t = 2.32分鐘 (方法2)

實例344： 2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-甲基-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

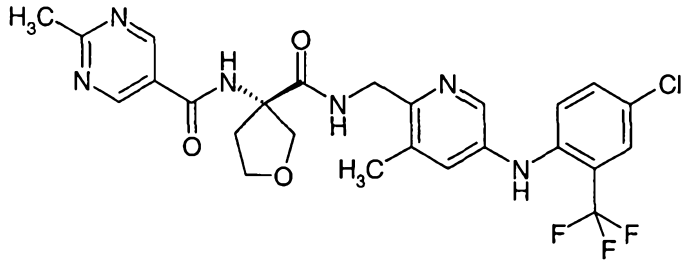


根據AAV1，製自中間物C19與2-甲基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$ (502.47)

R_t = 1.84 分鐘　　(方法 2)

實例 345： (S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-甲基-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

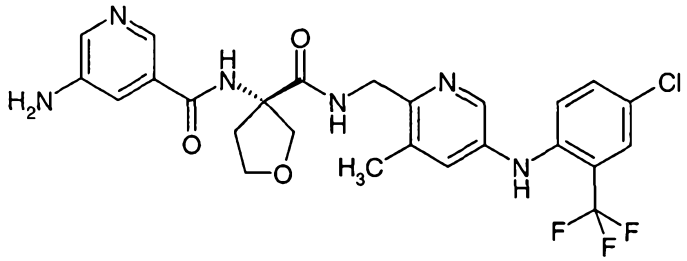


根據 AAV1，製自中間物 A26 與 B7。

$C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_3$　　(548.95)

R_t = 2.16 分鐘　　(方法 2)

實例 346： (S)-5-胺基-N-(3-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-甲基-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺

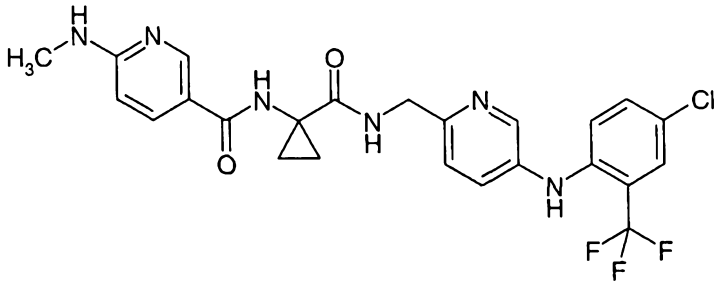


根據 AAV1，製自中間物 A26 與 B2。

$C_{25}H_{24}ClF_3N_6O_3$　　(548.95)

R_t = 2.23 分鐘　　(方法 2)

實例 347： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-甲胺基-菸鹼醯胺

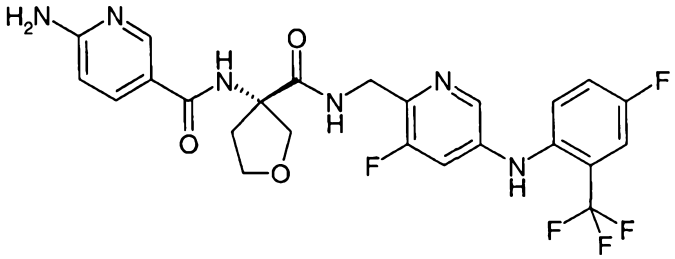


根據AAV1，製自中間物C1與6-甲胺基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$ (518.92)

R_t = 1.85分鐘 (方法2)

實例348： (S)-6-胺基-N-(3-{[3-氟基-5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺



根據AAV1，製自中間物A14與B9。

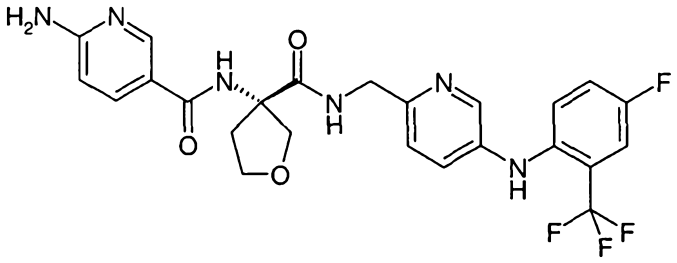
$C_{24}H_{21}F_5N_6O_3$ (536.46)

R_t = 1.96分鐘 (方法2)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 537

[M-H]- = 535

實例349： (S)-6-胺基-N-(3-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺



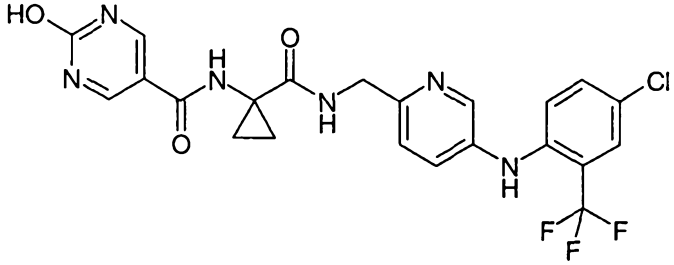
根據AAV1，製自中間物A7與B9。

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_3$ (518.47)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 519

[M-H]- = 517

實例350： 2-羥基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

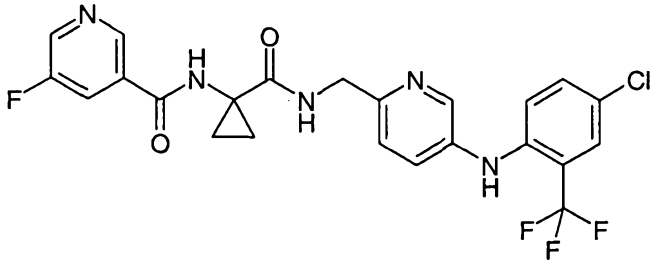


根據AAV1，製自中間物C1與2-羥基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_3$ (506.87)

R_t = 2.42分鐘 (方法2)

實例351： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-氟-菸鹼醯胺

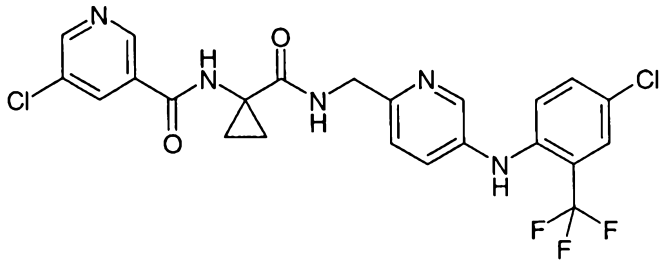


根據AAV1，製自中間物C1與5-氟-菸鹼酸。

$C_{23}H_{18}ClF_4N_5O_2$ (507.87)

R_t = 1.96分鐘 (方法2)

實例352： 5-氯-N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺

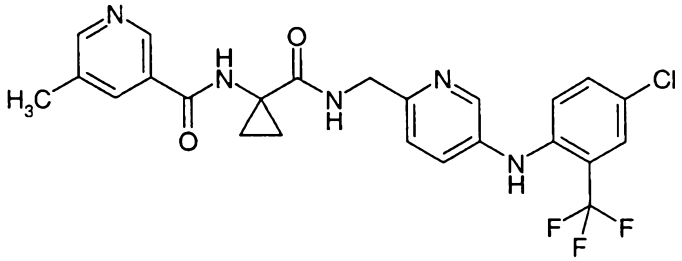


根據AAV1，製自中間物C1與5-氯-菸鹼酸。

$C_{23}H_{18}Cl_2F_3N_5O_2$ (524.33)

R_t = 2.10分鐘 (方法2)

實例353： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-甲基-菸鹼醯胺

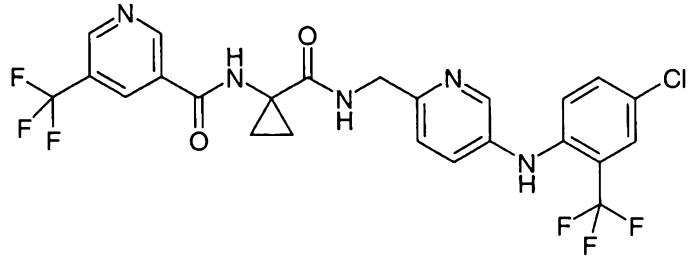


根據AAV1，製自中間物C1與5-甲基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{21}ClF_3N_5O_2$ (503.91)

R_t = 1.86分鐘 (方法2)

實例354： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-三氟甲基-菸鹼醯胺

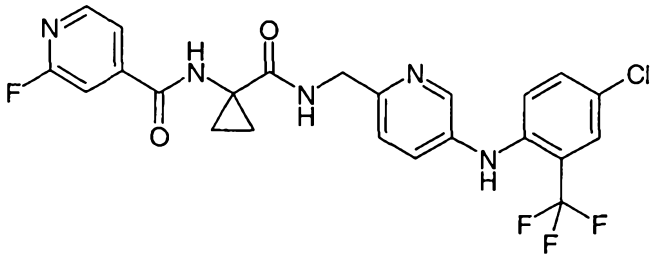


根據AAV1，製自中間物C1與5-三氟甲基-異菸鹼酸。

$C_{24}H_{18}ClF_6N_5O_2$ (557.88)

R_t = 2.22 分鐘　　(方法 2)

實例 355： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-2-氟-異菸鹼醯胺

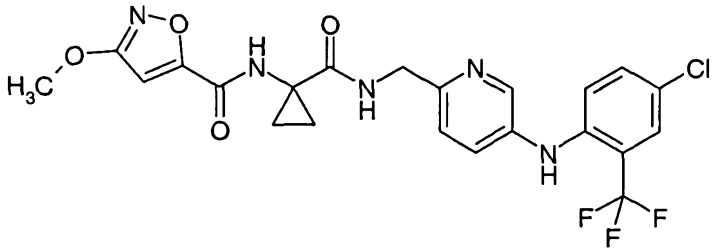


根據 AAV1，製自中間物 C1 與 2-氟-異菸鹼酸。

$C_{23}H_{18}ClF_4N_5O_2$　　(507.87)

R_t = 2.02 分鐘　　(方法 2)

實例 356： 3-甲氧基-異噁唑-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

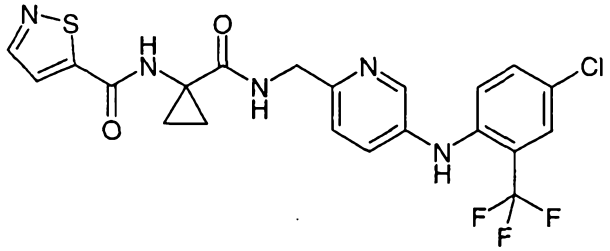


根據 AAV1，製自中間物 C1 與 3-甲氧基-異噁唑-5-羧酸。

$C_{22}H_{19}ClF_3N_5O_4$　　(509.87)

R_t = 1.96 分鐘　　(方法 2)

實例 357： 異噻唑-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

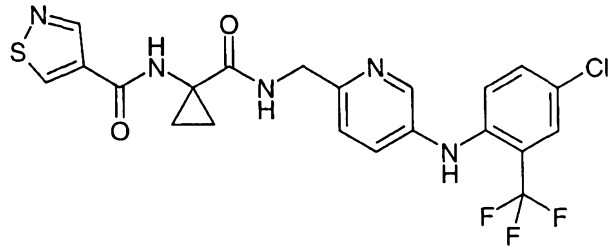


根據AAV1，製自中間物C1與異噻唑-5-羧酸。

$C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_2S$ (495.91)

R_t = 1.88分鐘 (方法2)

實例358： 異噻唑-4-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

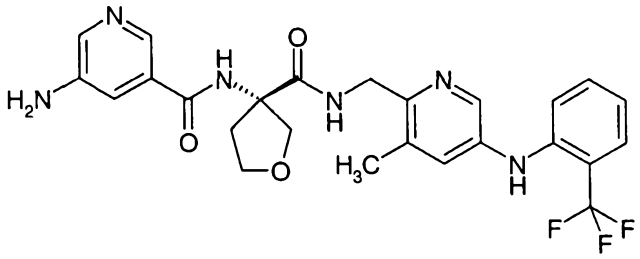


根據AAV1，製自中間物C1與異噻唑-4-羧酸。

$C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_2S$ (495.91)

R_t = 1.84分鐘 (方法2)

實例359： (S)-5-胺基-N-(3-{[3-甲基-5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-菸鹼醯胺

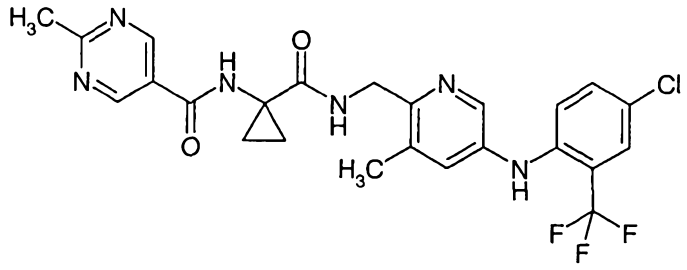


根據AAV1，製自中間物A27與B2。

$C_{25}H_{25}F_3N_6O_3$ (514.51)

R_t = 1.51分鐘 (方法2)

實例360： 2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-甲基-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

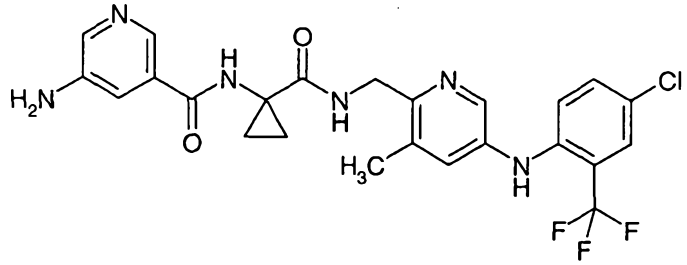


根據AAV1，製自中間物A26與B11。

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$ (518.92)

R_t = 2.11分鐘 (方法2)

實例361： 5-胺基-N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-甲基-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺

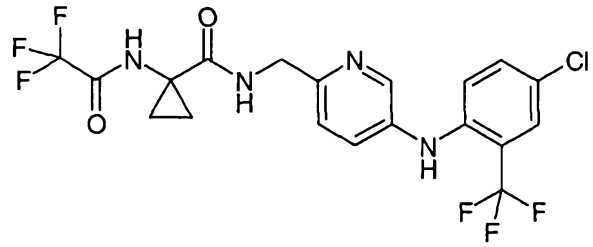


根據AAV1，製自中間物A26與B4。

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$ (518.92)

R_t = 1.83分鐘 (方法2)

實例362： 1-(2,2,2-三氟-乙醯胺基)-環丙烷羧酸-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺



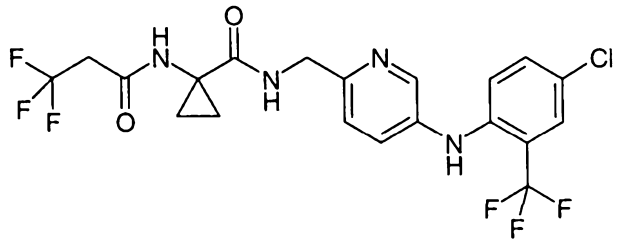
根據AAV1，製自中間物C1與三氟醋酸。

$C_{19}H_{15}ClF_6N_4O_2$ (480.79)

R_t = 2.15分鐘 (方法2)

實例363： 1-(3,3,3-三氟-丙醯基胺基)-環丙烷羧酸-[5-(4-氯基

-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺

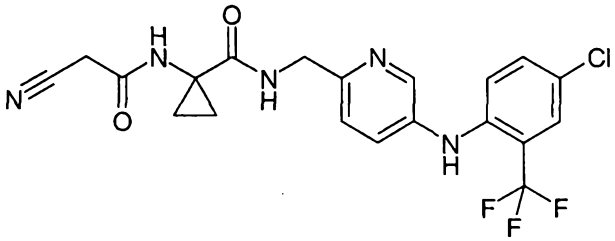


根據AAV1，製自中間物C1與3,3,3-三氟-丙酸。

$C_{20}H_{17}ClF_6N_4O_2$ (494.82)

R_t = 2.07分鐘 (方法2)

實例364： 1-(2-氰基-乙醯胺基)-環丙烷羧酸-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺

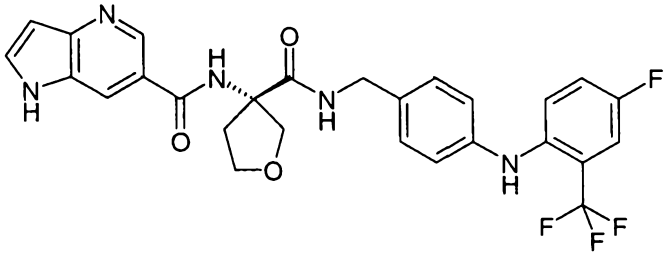


根據AAV1，製自中間物C1與2-氰基-醋酸。

$C_{20}H_{17}ClF_3N_5O_2$ (451.83)

R_t = 1.85分鐘 (方法2)

實例365： (S)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-羧酸-{3-[4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

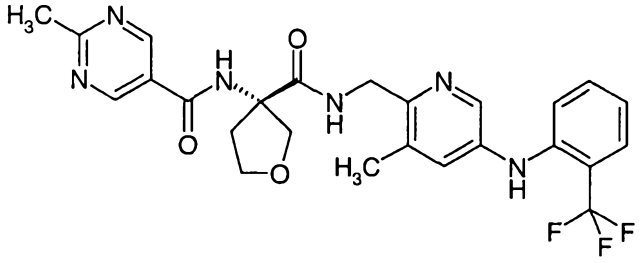


根據AAV1，製自中間物C14與1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-羧酸。

$C_{27}H_{23}F_4N_5O_3$ (541.50)

R_t = 2.14 分鐘　　(方法 2)

實例 366： (S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[3-甲基-5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

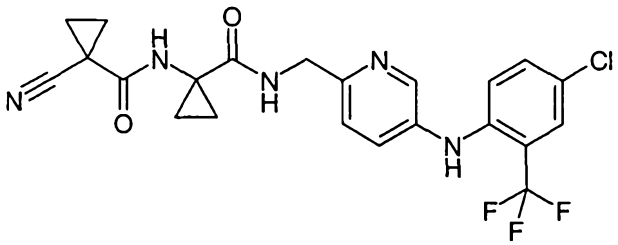


根據 AAV1，製自中間物 A27 與 B7。

$C_{25}H_{25}F_3N_6O_3$　　(514.51)

R_t = 1.84 分鐘　　(方法 2)

實例 367： 1-氰基-1-(環丙烷羰基-胺基)-環丙烷羧酸-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺

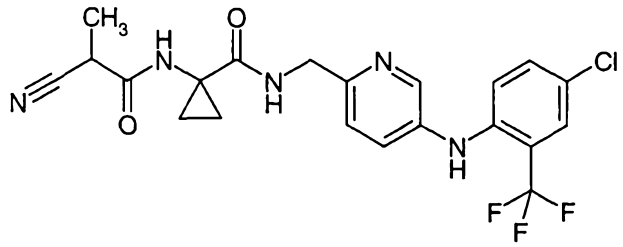


根據 AAV1，製自中間物 C1 與 1-氰基-1-環丙烷羧酸。

$C_{22}H_{19}ClF_3N_5O_2$　　(477.87)

R_t = 1.96 分鐘　　(方法 2)

實例 368： 1-(2-氰基-2-甲基-乙醯胺基)-環丙烷羧酸-[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-醯胺

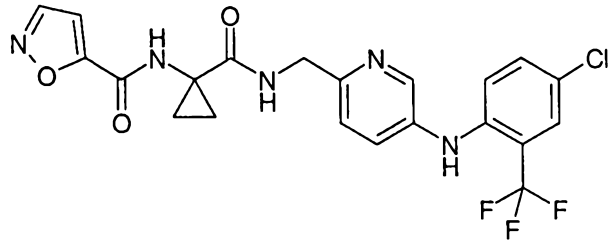


根據AAV1，製自中間物C1與2-氰基-2-甲基-醋酸。

$C_{21}H_{19}ClF_3N_5O_2$ (465.86)

R_t = 1.92分鐘 (方法2)

實例369： 異噁唑-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

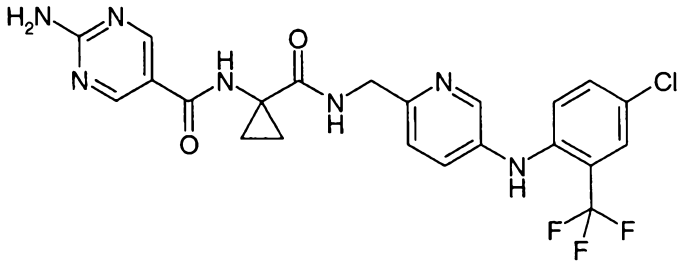


根據AAV1，製自中間物C1與異噁唑-5-羧酸。

$C_{21}H_{17}ClF_3N_5O_3$ (479.84)

R_t = 1.89分鐘 (方法2)

實例370： 2-胺基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

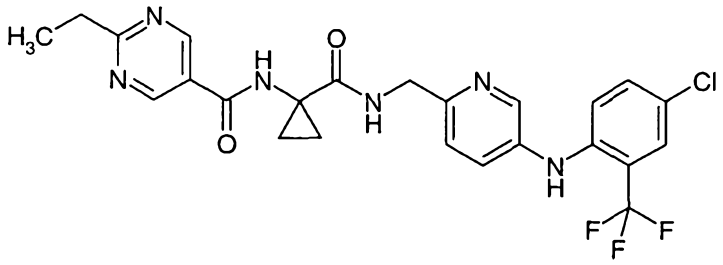


根據AAV1，製自中間物C1與2-胺基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{22}H_{19}ClF_3N_7O_2$ (505.89)

R_t = 2.11分鐘 (方法2)

實例371： 2-乙基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

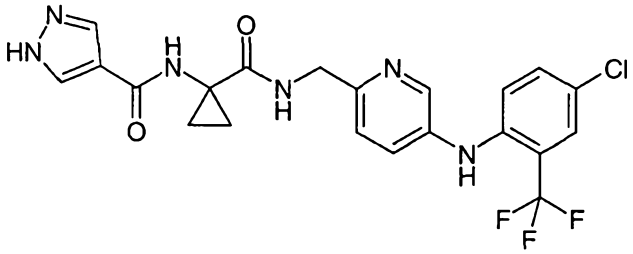


根據AAV1，製自中間物C1與2-乙基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_2$ (518.92)

R_t = 2.38分鐘 (方法2)

實例372： 1H-吡唑-4-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

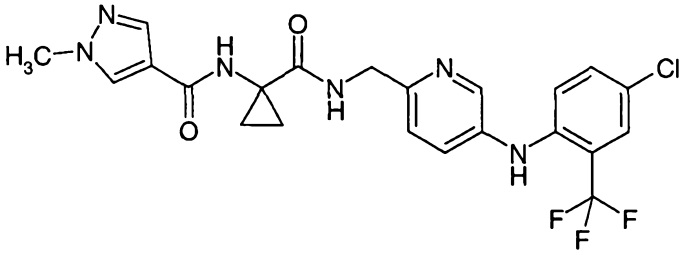


根據AAV1，製自中間物C1與1H-吡唑-4-羧酸。

$C_{21}H_{18}ClF_3N_6O_2$ (478.86)

R_t = 1.69分鐘 (方法2)

實例373： 1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺



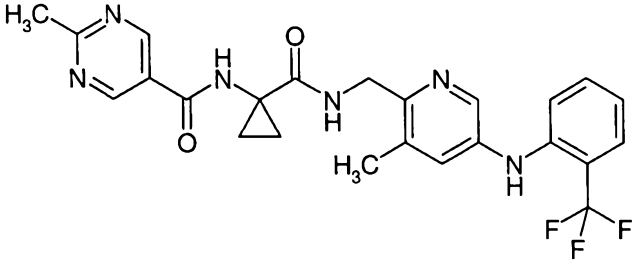
根據AAV1，製自中間物C1與1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸。

$C_{22}H_{20}ClF_3N_6O_2$ (492.89)

R_t = 1.74分鐘 (方法2)

實例374： 2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[3-甲基-5-(2-三氟甲基-苯

基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

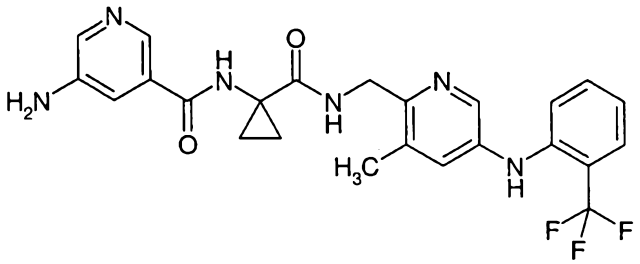


根據AAV1，製自中間物C20與2-甲基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{23}F_3N_6O_2$ (484.48)

R_t = 1.81分鐘 (方法2)

實例375： 5-胺基-N-(1-{[3-甲基-5-(2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基-甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺

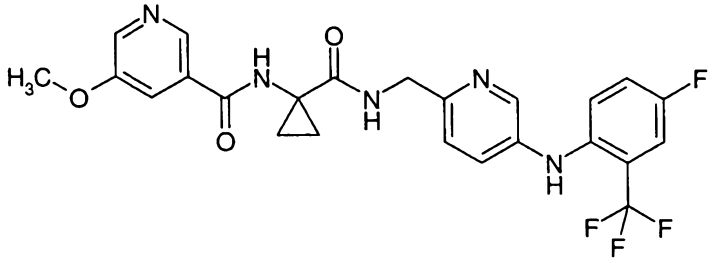


根據AAV1，製自中間物C20與5-胺基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{23}F_3N_6O_2$ (484.48)

R_t = 1.29分鐘 (方法2)

實例376： N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-甲氧基-菸鹼醯胺

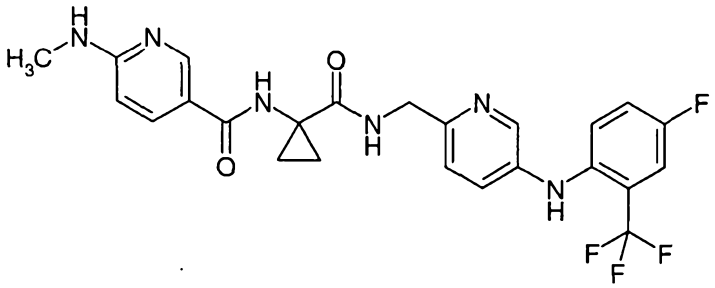


根據AAV1，製自中間物C2與5-甲氧基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_3$ (503.45)

R_t = 2.02分鐘 (方法2)

實例377： N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-甲胺基-菸鹼醯胺

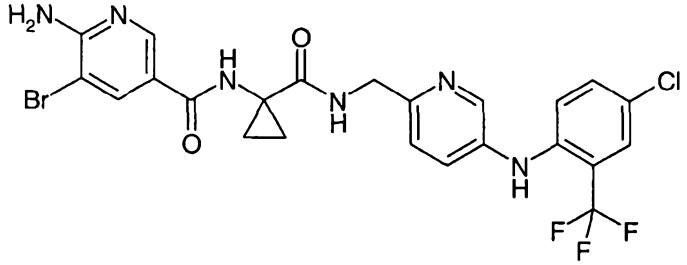


根據AAV1，製自中間物C2與6-甲胺基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$ (502.47)

R_t = 2.01分鐘 (方法2)

實例378： 6-胺基-5-溴-N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-菸鹼醯胺

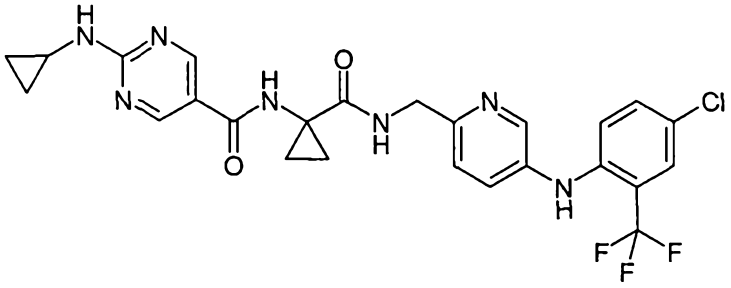


根據AAV1，製自中間物C1與6-胺基-5-溴-菸鹼酸。

$C_{23}H_{19}BrClF_3N_6O_2$ (583.79)

R_t = 1.91分鐘 (方法2)

實例379： 2-環丙胺基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

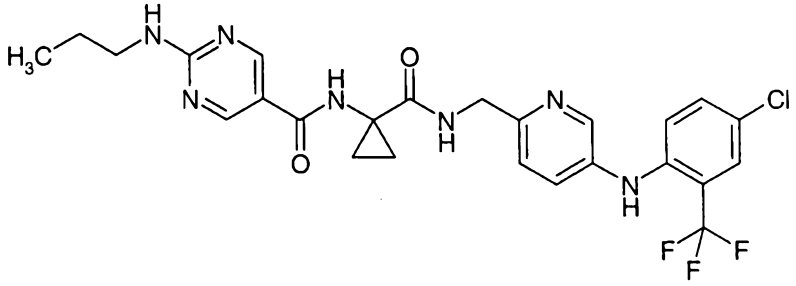


根據AAV1，製自中間物C1與2-環丙胺基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{25}H_{23}ClF_3N_7O_2$ (545.95)

R_t = 2.29分鐘 (方法2)

實例380： 2-丙胺基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

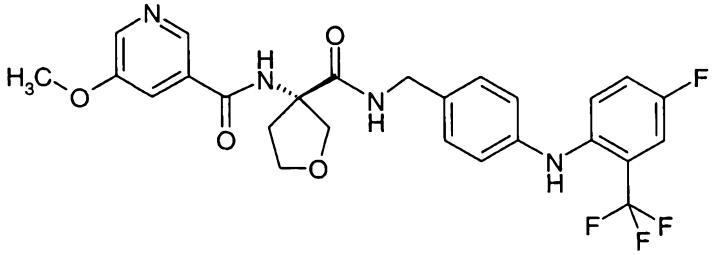


根據AAV1，製自中間物C1與2-丙胺基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{25}H_{25}ClF_3N_7O_2$ (547.97)

R_t = 2.42分鐘 (方法2)

實例381： (S)-N-{3-[4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-5-甲氧基-菸鹼醯胺

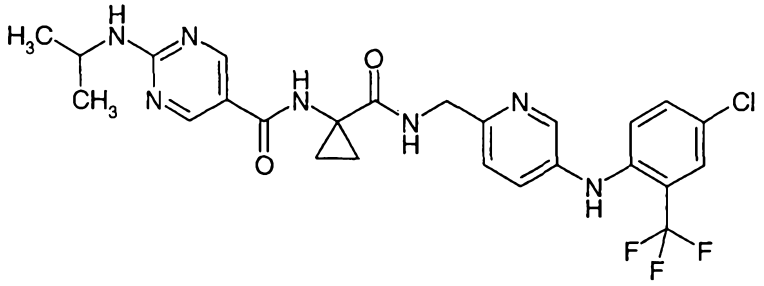


根據AAV1，製自中間物C14與5-甲氧基-菸鹼酸。

$C_{26}H_{24}F_4N_4O_4$ (532.49)

R_t = 2.50分鐘 (方法2)

實例382： 2-異丙基胺基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

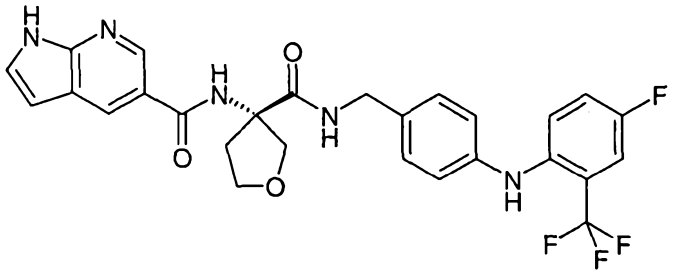


根據AAV1，製自中間物C1與2-異丙基胺基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{25}H_{25}ClF_3N_7O_2$ (547.97)

R_t = 2.41分鐘 (方法2)

實例383： (S)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸-{3-[4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

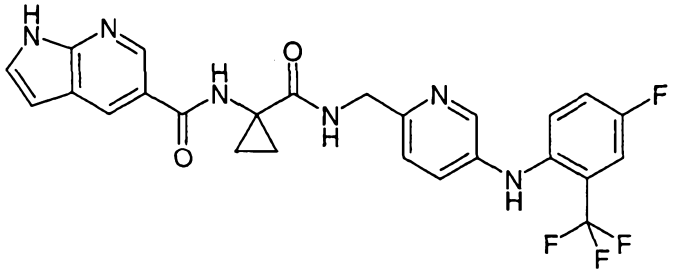


根據AAV1，製自中間物C14與1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸。

$C_{27}H_{23}F_4N_5O_3$ (541.50)

R_t = 2.48分鐘 (方法2)

實例384： 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

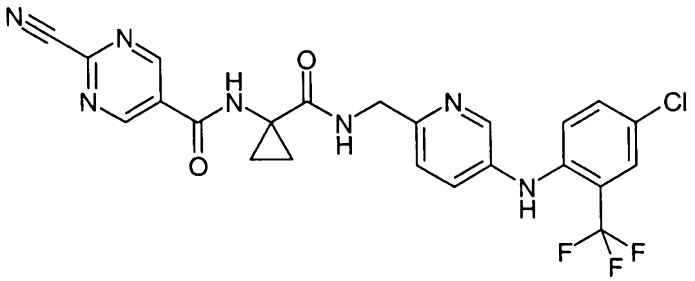


根據AAV1，製自中間物C2與1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸。

$C_{25}H_{20}F_4N_6O_2$ (512.47)

R_t = 2.27 分鐘 (方法 2)

實例 385： 2-氰基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

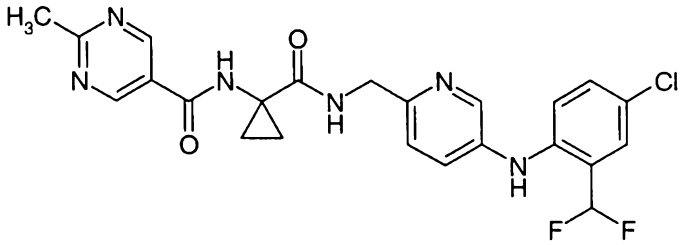


根據 AAV1，製自中間物 C1 與 2-氰基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{23}H_{17}ClF_3N_7O_2$ (515.88)

R_t = 2.39 分鐘 (方法 2)

實例 386： 2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-二氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

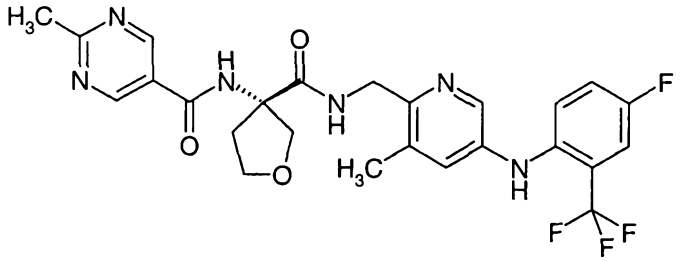


根據 AAV1，製自中間物 C21 與 2-甲基-嘧啶-5-羧酸。

$C_{23}H_{21}ClF_2N_6O_2$ (486.91)

R_t = 1.68 分鐘 (方法 2)

實例 387： (S)-2-甲基-嘧啶-5-羧酸-(3-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-3-甲基-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-四氫呋喃-3-基)-醯胺

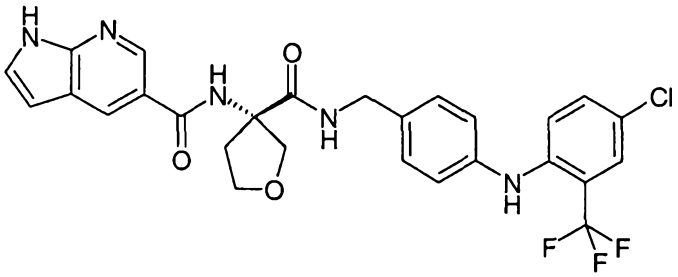


根據AAV1，製自中間物A21與B7。

$C_{25}H_{24}F_4N_6O_3$ (532.50)

R_t = 1.86分鐘 (方法2)

實例388： (S)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸-{3-[4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺



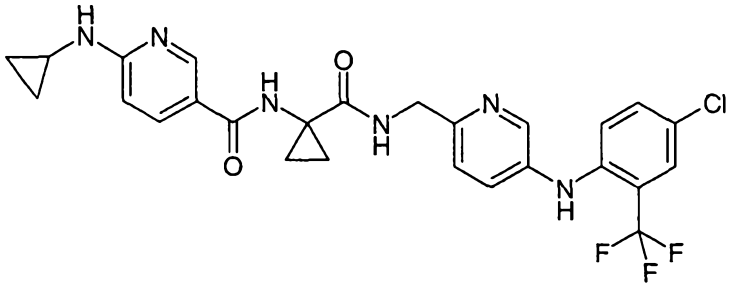
根據AAV1，製自中間物C18與1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-羧酸。

$C_{27}H_{23}ClF_3N_5O_3$ (557.96)

質譜(ESI)： [M+H]+ = 558

[M-H]- = 556

實例389： N-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-6-環丙胺基-菸鹼醯胺

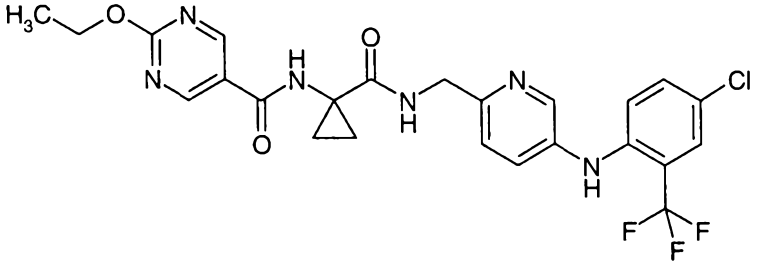


根據AAV1，製自中間物C1與6-環丙胺基-菸鹼酸。

$C_{26}H_{24}ClF_3N_6O_2$ (544.96)

R_t = 1.67分鐘 (方法2)

實例390： 2-乙氧基嘧啶-5-羧酸-(1-{[5-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-醯胺

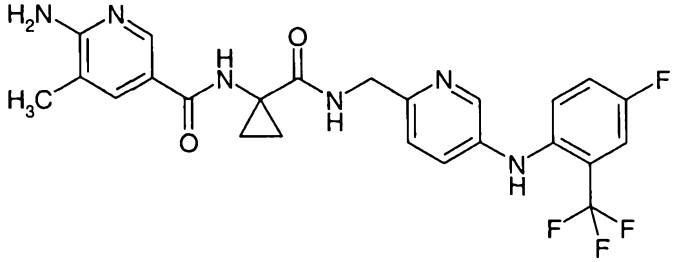


根據AAV1，製自中間物C1與2-乙氧基嘧啶-5-羧酸。

$C_{24}H_{22}ClF_3N_6O_3$ (534.92)

R_t = 1.99分鐘 (方法2)

實例391： 6-胺基-N-(1-{[5-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-吡啶-2-基甲基]-胺甲醯基}-環丙基)-5-甲基-菸鹼醯胺

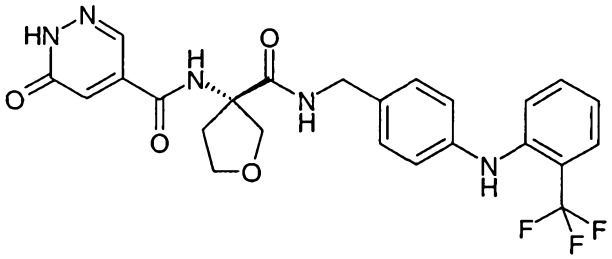


根據AAV1，製自中間物C2與6-胺基-5-甲基-菸鹼酸。

$C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$ (502.47)

R_t = 1.38分鐘 (方法2)

實例392： (S)-6-酮基-1,6-二氫-嗒吩-4-羧酸-{3-[4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

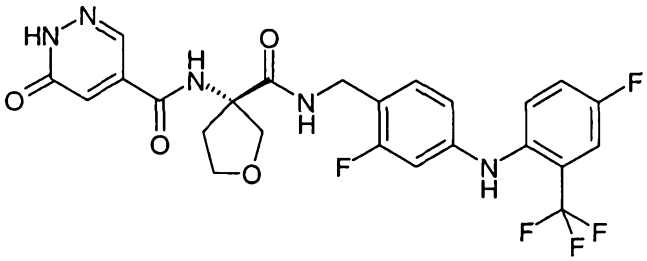


根據AAV1，製自中間物A17與B10。

$C_{24}H_{22}F_3N_5O_4$ (501.46)

R_t = 2.09分鐘 (方法2)

實例393： (S)-6-酮基-1,6-二氫-嗒吡-4-羧酸-{3-[2-氟基-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

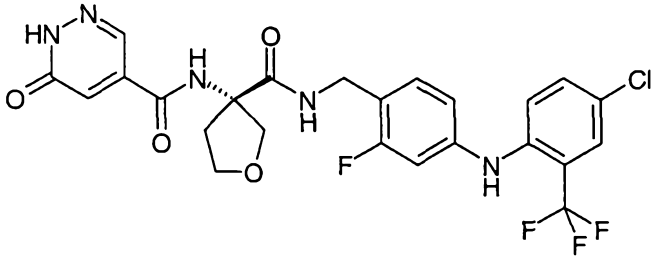


根據AAV1，製自中間物A11與B10。

$C_{24}H_{20}F_5N_5O_4$ (537.44)

R_t = 2.15分鐘 (方法2)

實例394： (S)-6-酮基-1,6-二氫-嗒吡-4-羧酸-{3-[4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基胺基)-2-氟-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

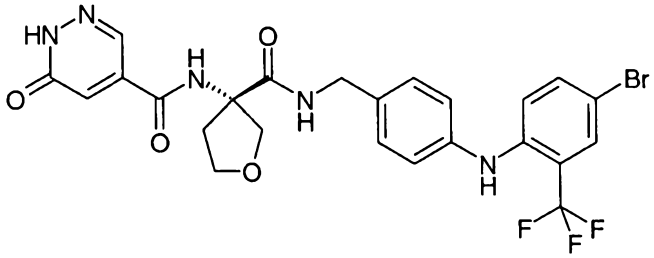


根據AAV1，製自中間物A29與B10。

$C_{24}H_{20}ClF_4N_5O_4$ (553.90)

R_t = 2.31 分鐘　　(方法 2)

實例 395： (S)-6-酮基-1,6-二氫-嗒呯-4-羧酸-{3-[4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫呋喃-3-基}-醯胺

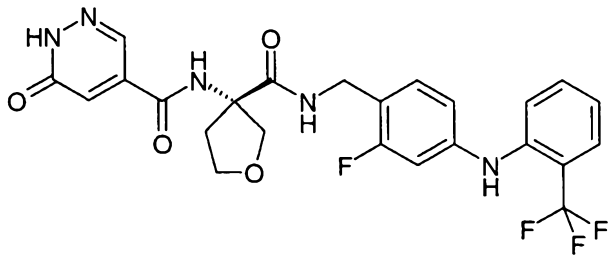


根據 AAV1，製自中間物 A31 與 B10。

$C_{24}H_{21}BrF_3N_5O_4$　　(580.35)

R_t = 2.32 分鐘　　(方法 2)

實例 396： (S)-6-酮基-1,6-二氫-嗒呯-4-羧酸{3-[2-氟基-4-(2-三氟甲基-苯基胺基)-苄基胺甲醯基]-四氫-呋喃-3-基}-醯胺



根據 AAV1，製自中間物 A12 與 B10。

$C_{24}H_{21}F_4N_5O_4$　　(519.45)

R_t = 1.35 分鐘　　(方法 7)

質譜 (ESI)：　　$[M+H]^+$ = 520

$[M-H]^-$ = 518

下述實例係描述醫藥配方，其含有任何所要之通式 I 化合物作為活性物質，並非將本發明之範圍限制於其上：

實例I

每10毫升具有75毫克活性化合物之乾燥安瓿瓶

組合物：

活性化合物	75.0毫克
甘露醇	500.0毫克
注射用水	至10.0毫升

製造：

使活性化合物與甘露醇溶於水中。使已裝填之安瓿瓶凍乾。注射用水係用以溶解，獲得立即供使用之溶液。

實例II

具有50毫克活性化合物之片劑

組合物：

(1)活性化合物	50.0毫克
(2)乳糖	98.0毫克
(3)玉米澱粉	50.0毫克
(4)聚乙烯基四氫吡咯酮	15.0毫克
(5)硬脂酸鎂	2.0毫克
	215.0毫克

製造：

將(1)、(2)及(3)混合，並以(4)之水溶液造粒。將(5)混合至乾燥顆粒中。片劑係自此混合物壓縮，雙平面狀，具有斜角在兩個側面上，及分裂溝槽在一個側面上。

片劑之直徑：9毫米。

實例III

具有350毫克活性化合物之片劑

組合物：

(1) 活性化合物	350.0 毫克
(2) 乳糖	136.0 毫克
(3) 玉米澱粉	80.0 毫克
(4) 聚乙烯基四氫吡咯酮	30.0 毫克
(5) 硬脂酸鎂	4.0 毫克
	600.0 毫克

製造：

將 (1)、(2) 及 (3) 混合，並以 (4) 之水溶液造粒。將 (5) 混合至乾燥顆粒中。片劑係自此混合物壓縮，雙平面狀，具有斜角在兩個側面上，及分裂溝槽在一個側面上。

片劑之直徑：12 毫米。

實例 IV

具有 50 毫克活性化合物之膠囊

組合物：

(1) 活性化合物	50.0 毫克
(2) 玉米澱粉乾燥	58.0 毫克
(3) 乳糖粉末狀	50.0 毫克
(4) 硬脂酸鎂	2.0 毫克
	160.0 毫克

製造：

將 (1) 以 (3) 研製。將此研製物添加至 (2) 與 (4) 之混合物中，並激烈混合。

將此粉末混合物於膠囊填充機器中裝填至 3 號硬白明膠兩片式膠囊中。

實例V

具有350毫克活性化合物之膠囊

組合物：

(1)活性化合物	350.0毫克
(2)玉米澱粉乾燥	46.0毫克
(3)乳糖粉末狀	30.0毫克
(4)硬脂酸鎂	4.0毫克
	430.0毫克

製造：

將(1)以(3)研製。將此研製物添加至(2)與(4)之混合物中，並激烈攪拌。

將此粉末混合物於膠囊填充機器中裝填至0號硬白明膠兩片式膠囊中。

實例VI

具有100毫克活性化合物之栓劑

1個栓劑包含：

活性化合物	100.0毫克
聚乙二醇(M.W. 1500)	600.0毫克
聚乙二醇(M.W. 6000)	460.0毫克
聚乙烯單硬脂酸花楸聚糖酯	840.0毫克
	2000.0毫克

201041870

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：99105373

※ 申請日：99.2.24

※IPC 分類：C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

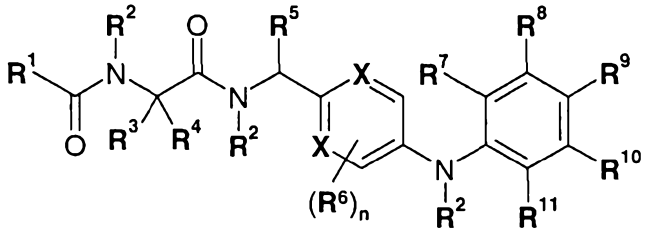
一、發明名稱：（中文/英文）

新穎化合物

NEW COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

本發明係關於通式I化合物

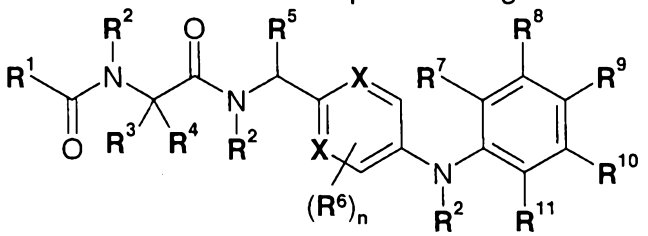


, (I)

其中 n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} 及 X 均如後文所述經定義，其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽，其具有有價值之性質，其製備，含有藥理學上有效化合物之藥劑，其製備及其用途。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to the compounds of general formula I

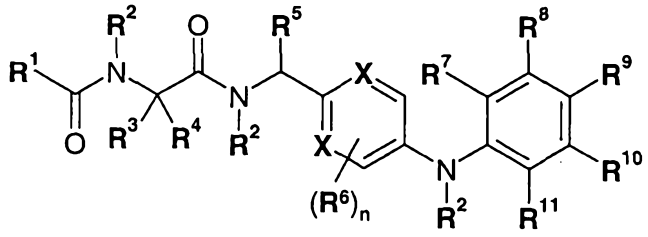


, (I)

wherein **n**, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} and **X** are defined as described hereinafter, the enantiomers, the diastereomers, the mixtures and the salts thereof, particularly the physiologically acceptable salts thereof with organic or inorganic acids or bases, which have valuable properties, the preparation thereof, the medicaments containing the pharmacologically effective compounds, the preparation thereof and the use thereof.

七、申請專利範圍：

1. 一種通式I化合物



, (I)

其中

n 表示數目0, 1或2之一，

R^1 表示

(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$R^{1.1}$取代，

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1, 2或3個氟原子取代，

(c) 經取代之C_{3-6}-環烷基，視情況被基團$R^{1.2}$取代，其中$-CH_2-$單位可被-C(O)-基團置換，

(d) 芳基$-C_{0-2}$-伸烷基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.3}$取代，

(e) 五員雜芳基$-C_{0-2}$-伸烷基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.4}$取代，其含有至少一個N、O或S原子，且其視情況另外含有一、二或三個其他N-原子，及其可另外經苯并-縮合，

(f) 六員雜芳基$-C_{0-2}$-伸烷基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，且其可另外經苯并-縮合，

(g) 九-或十-員雜芳基，視情況被1或2個經取代之基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(h) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其中 $-CH_2-$ 單位可被-C(O)-基團置換，

(i) $-O-R^{1.1.1}$，

(j) $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$，或

(k) $-C(=NR^{1.5})-CN$，

$R^{1.1}$ 表示鹵素、$-NO_2$、-CN、C_{3-6}-環烷基、$-OR^{1.1.1}$、$-SR^{1.1.1}$、$-C(O)R^{1.1.1}$、$-S(O)_2-R^{1.1.2}$、$-O-S(O)_2-R^{1.1.1}$、$-CO_2R^{1.1.1}$、$-O-C(O)-R^{1.1.1}$、$-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$、$-NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}$、$-NR^{1.1.3}-C(O)-R^{1.1.1}$、$-NR^{1.1.3}-CO_2-R^{1.1.1}$ 或 $-C(O)-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$，

$R^{1.1.1}$ 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(d) 苯基，視情況被1,2或3個基團 $R^{1.1.1.1}$ 取代，

(e) C_{3-6}-環烷基，或

(f) 吡啶基，視情況被1,2或3個基團 $R^{1.1.1.2}$ 取代，

$R^{1.1.1.1}$ 互相獨立表示

(a) 鹵素、$-NO_2$、-CN、-OH、$-O-C_{1-4}$-烷基、C_{3-6}-環烷基、C_{1-4}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

$R^{1.1.1.2}$ 互相獨立表示鹵素或 C_{1-4}-烷基，

$R^{1.1.2}$ 表示

(a) C_{1-4}-烷基，

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(c) -O-C_{1-4}-烷基，或

(d) 苯基，視情況被1, 2或3個經取代之基團$R^{1.1.1.1}$取代，

$R^{1.1.3}$，

$R^{1.1.4}$ 互相獨立表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.1.4.1}$取代，

(c) 苯基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.1.1.1}$取代，

(d) C_{3-6}-環烷基，或

$R^{1.1.3}$與$R^{1.1.4}$和彼等所連接之N原子一起形成5-或6-員雜環，其可另外含有另一個選自N、O及S之雜原子，或

$R^{1.1.3}$與$R^{1.1.4}$和彼等所連接之N原子一起形成環狀醯亞胺，

$R^{1.1.4.1}$ 互相獨立表示鹵素、-NH_2、-NH(C_{1-4}-烷基)、-N(C_{1-4}-烷基)$_2$或-SO_2-$R^{1.1.2}$，

$R^{1.2}$ 表示鹵素、-NO_2、-CN、OH、-O-CH_3或苯基，

$R^{1.3}$ 表示

(a) 鹵素、-NO_2、-CN、-O$R^{1.1.1}$、-S$R^{1.1.1}$、-$CO_2R^{1.1.1}$、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子

取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) 鹵素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{1.1.1}$、$-SR^{1.1.1}$、$-S(O)-R^{1.1.2}$、$-S(O)_2-R^{1.1.2}$、$-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$、$-N(R^{1.4.1})-C(O)-C_{1-4}$-烷基、$C_{1-6}$-烷基，

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，或

(c) 酮基，

$R^{1.4.1}$ 表示H或C_{1-4}-烷基，

$R^{1.5}$ 表示-OH或-O-C_{1-3}-烷基，

R^2 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-4}-烷基-C(O)-，

R^3與R^4和彼等所結合之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，視情況被基團$R^{3.1}$取代，其中$-CH_2-$單位可被雜原子O、N、S或被基團CO、SO或SO_2置換，

$R^{3.1}$ 表示H、-OH，

R^5 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^6 互相獨立表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-O-CF_3、-O-C_{3-6}-環烷基、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$、-C(O)-NH_2、-(SO_2)NH_2、-SO_2-C_{1-3}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^7 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) -O-C_{1-6}-烷基，

(f) -O-C_{3-7}-環烷基，

(g) -NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(h) -C(O)-$R^{7\cdot1}$，

(i) -S-C_{1-4}-烷基、-SO_2-$R^{7\cdot2}$，

(j) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之五員雜芳基，其係選自吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基中，或

(k) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之六員雜芳

基，其係選自吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基及三咔基中，

$R^{7.1}$ 表示 $-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$-烷基)、$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基、N-嗎福啉基、-OH、$-O-C_{1-8}$-烷基或$-O-C_{3-7}$-環烷基，

$R^{7.2}$ 表示 $-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$-烷基)、$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基或N-嗎福啉基，且

R^8 表示H、鹵素、C_{1-4}-烷基，

R^9 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或$-O-C_{1-3}$-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) C_{2-4}-炔基，

(f) $-O-C_{1-6}$-烷基，

(g) $-O-C_{3-7}$-環烷基，

(h) $-NH_2$、$-NH(C_{1-3}$-烷基)、$-N(C_{1-3}$-烷基$)_2$，

(i) $-C(O)-R^{9.1}$，

(j) $-S-C_{1-4}$-烷基、$-SO-C_{1-4}$-烷基、$-SO_2-C_{1-4}$-烷基，

$R^{9.1}$ 表示 $-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$-烷基)、$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基、N-嗎福

啉基、-OH、-O-C_{1-8}-烷基或-O-C_{3-7}-環烷基，

R^{10} 表示H、鹵素、C_{1-4}-烷基，

R^{11} 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) -O-C_{1-6}-烷基，

(f) -O-C_{3-7}-環烷基，

(g) $-NH_2$、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(h) -C(O)-$R^{11.1}$，

(i) -S-C_{1-3}-烷基、-SO_2-$R^{11.2}$，

(j) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之五員雜芳基，其係選自吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基中，或

(k) 視情況被一或兩個C_{1-3}-烷基取代之六員雜芳基，其係選自吡啶基、嘧啶基、吡哄基、嗒哄基及三哄基中，

$R^{11.1}$ 表示$-NH_2$、-NH(C_{1-6}-烷基)、-N(C_{1-6}-烷基)$_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基、N-嗎福啉基、-OH、-O-C_{1-8}-烷基或-O-C_{3-7}-環烷基，

$R^{11.2}$ 表示 $-NH_2$、$-NH(C_{1-6}$-烷基)、$-N(C_{1-6}$-烷基$)_2$、N-醋酸乙酯基、N-四氫吡咯基、N-六氫吡啶基或N-嗎福啉基，且

X 互相獨立表示C-R^6或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

2. 如請求項1之通式**I**化合物，其中$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$, **n**及**X**均如請求項1中所定義，且

R^1 表示

(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$R^{1.1}$取代，

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(c) C_{3-6}-環烷基，視情況被基團$R^{1.2}$取代，其中$-CH_2-$單位可被-C(O)-基團置換，

(d) 苯基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.3}$取代，

(e) 五員雜芳基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.4}$取代，其含有至少一個N、O或S原子，且其視情況另外含有一、二或三個其他N-原子，

(f) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(g) 九-或十-員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(h) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其中$-CH_2-$單位可被-C(O)-基團置換，

(i) -O-$R^{1.1.1}$，或

(j) $-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$，

$R^{1.1}$ 表示-CN、C_{3-6}-環烷基、$-OR^{1.1.1}$、$-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$，

$R^{1.1.1}$ 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

$R^{1.1.3}$，

$R^{1.1.4}$ 互相獨立表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{3-6}-環烷基，或

$R^{1.1.3}$與$R^{1.1.4}$和彼等所連接之N原子一起形成5-或6-員雜環，其可另外含有另一個選自N、O及S之雜原子，或

$R^{1.2}$ 表示鹵素、$-NO_2$、-CN、-OH、$-O-CH_3$或苯基，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) 鹵素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{1.1.1}$、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) 鹵素、$-NO_2$、-CN、$-OR^{1.1.1}$、$-NR^{1.1.3}R^{1.1.4}$、$-N(R^{1.4.1})-C(O)-C_{1-4}$-烷基、$C_{1-6}$-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4.1}$ 表示H或C_{1-4}-烷基，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

3. 如請求項1之通式I化合物，其中R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如請求項1中所定義，且

R^1 表示

(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$R^{1.1}$取代，

(b) 苯基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.3}$取代，

(c) 五員雜芳基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.4}$取代，其含有至少一個N、O或S原子，且其視情況另外含有一、二或三個其他N-原子，

(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(e) 九-或十-員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其中$-CH_2-$單位可被-C(O)-基團置換，

$R^{1.1}$ 表示-CN、C_{3-6}-環烷基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1, 2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、

-$N(CH_3)_2$、-NHC_{2-3}-烷基、-$N(C_{2-3}$-烷基$)_2$、-NH-C(O)-C_{1-4}-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

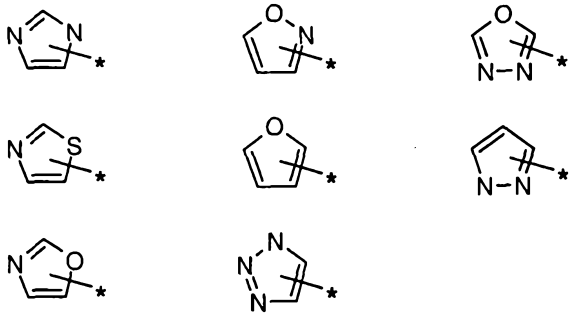
4. 如請求項1之通式**I**化合物，其中$\mathbf{R^2}$,$\mathbf{R^3}$,$\mathbf{R^4}$,$\mathbf{R^5}$,$\mathbf{R^6}$,$\mathbf{R^7}$,$\mathbf{R^8}$,$\mathbf{R^9}$,$\mathbf{R^{10}}$,$\mathbf{R^{11}}$,**n**及**X**均如請求項1中所定義，且

$\mathbf{R^1}$ 表示

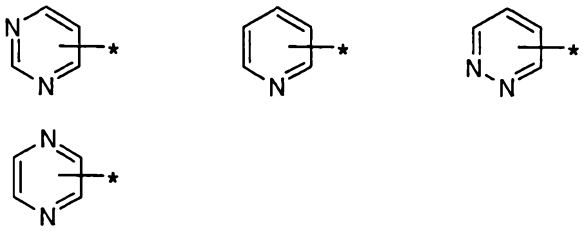
(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$\mathbf{R^{1.1}}$取代，

(b) 苯基，視情況被1,2或3個基團$\mathbf{R^{1.3}}$取代，

(c) 五員雜芳基，視情況被1, 2或3個基團$\mathbf{R^{1.4}}$取代，其係選自以下之中

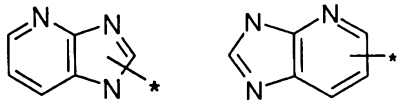


(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團$\mathbf{R^{1.4}}$取代，其係選自以下之中

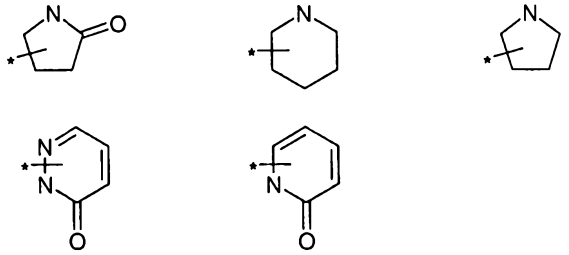


(e) 九-員雜芳基，視情況被1或2個基團$\mathbf{R^{1.4}}$取

代，其係選自以下之中



(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其係選自以下之中



$R^{1.1}$ 表示-CN、環丙基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、C_{1-4}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

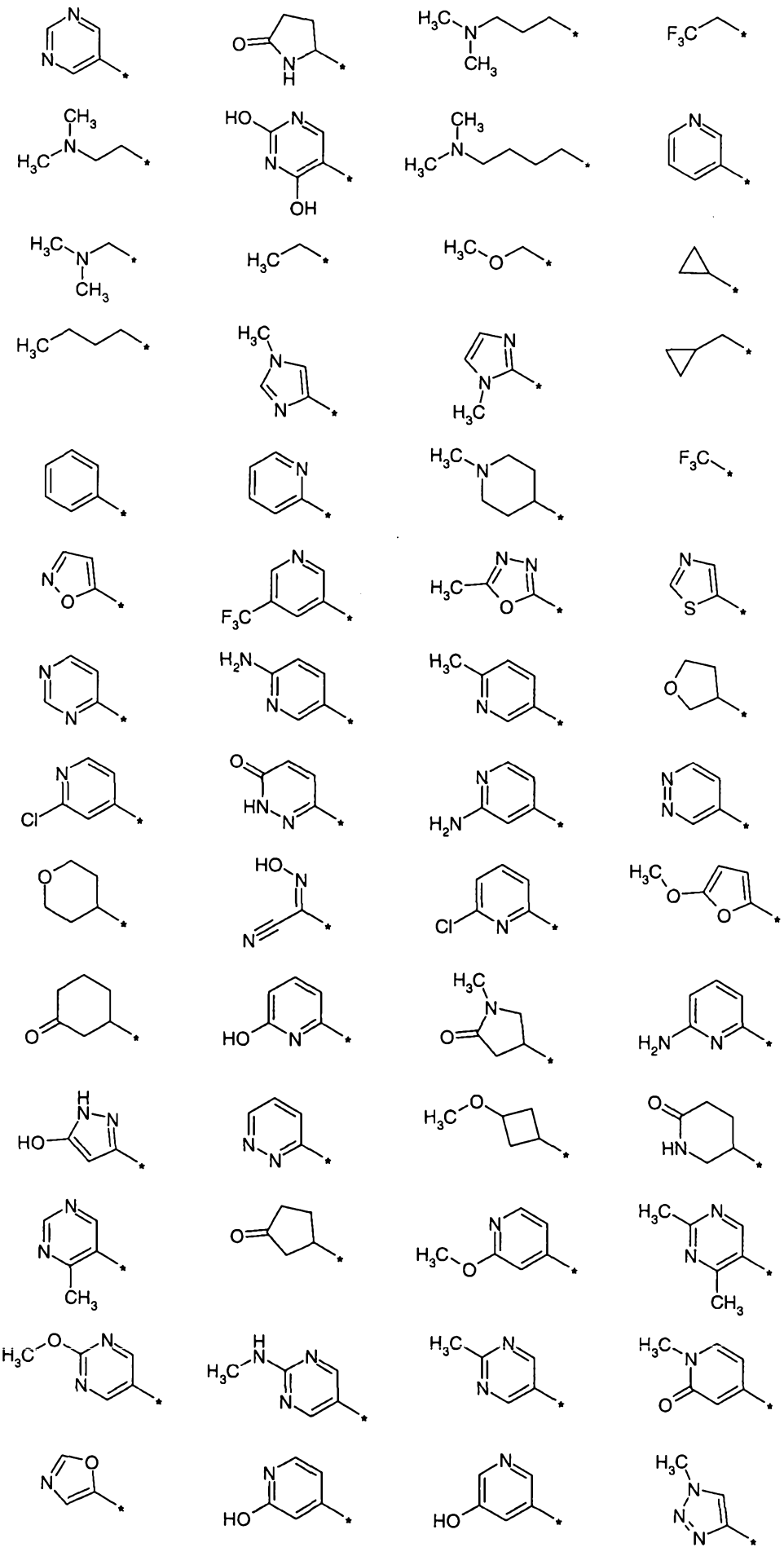
(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、$-NH_2$、$-NH-C_{1-4}$-烷基、$-N(C_{1-4}$-烷基$)_2$、$-NH-C(O)-C_{1-4}$-烷基、C_{1-6}-烷基，或

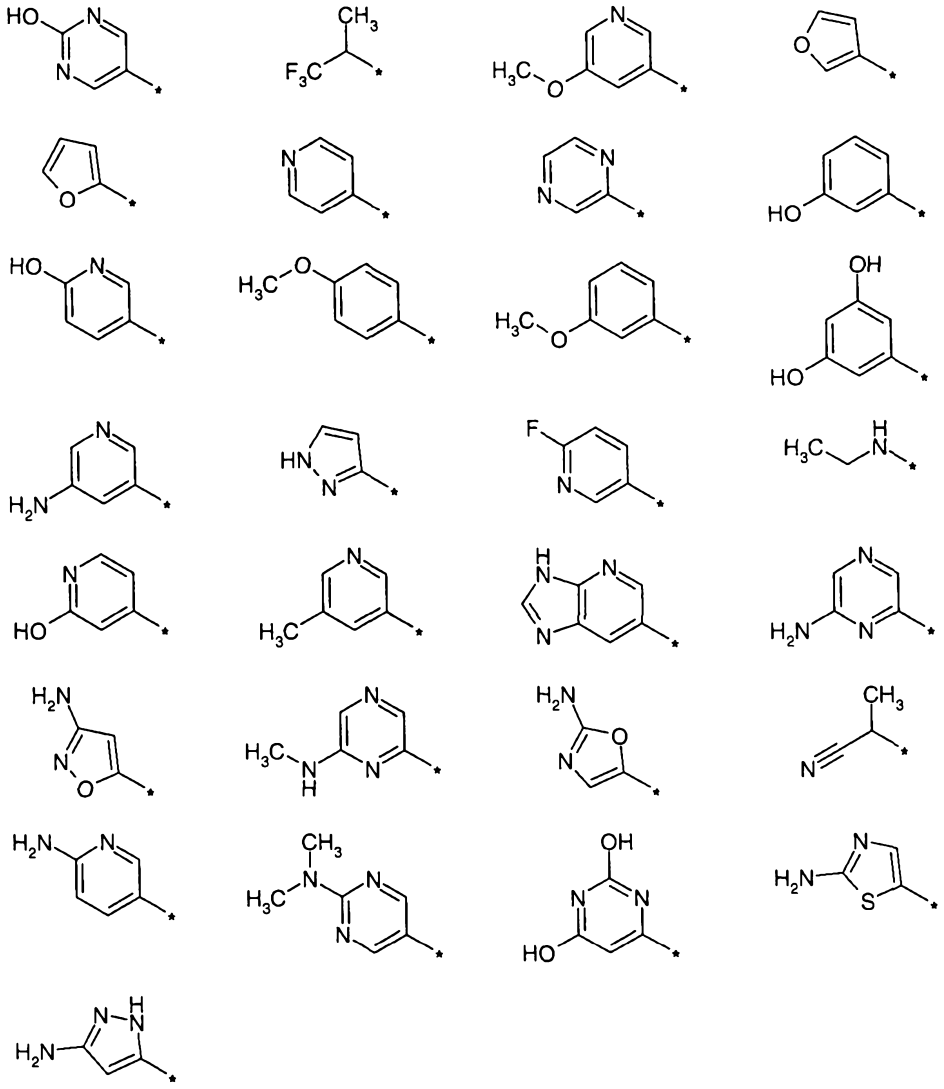
(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

5. 如請求項1之通式**I**化合物，其中 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$, n及X均如請求項1中所定義，且

R^1 係選自以下之中

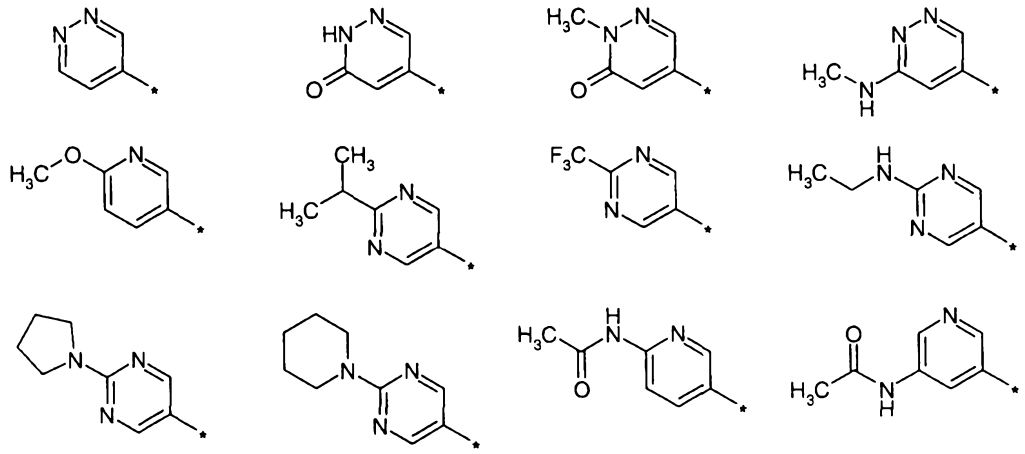


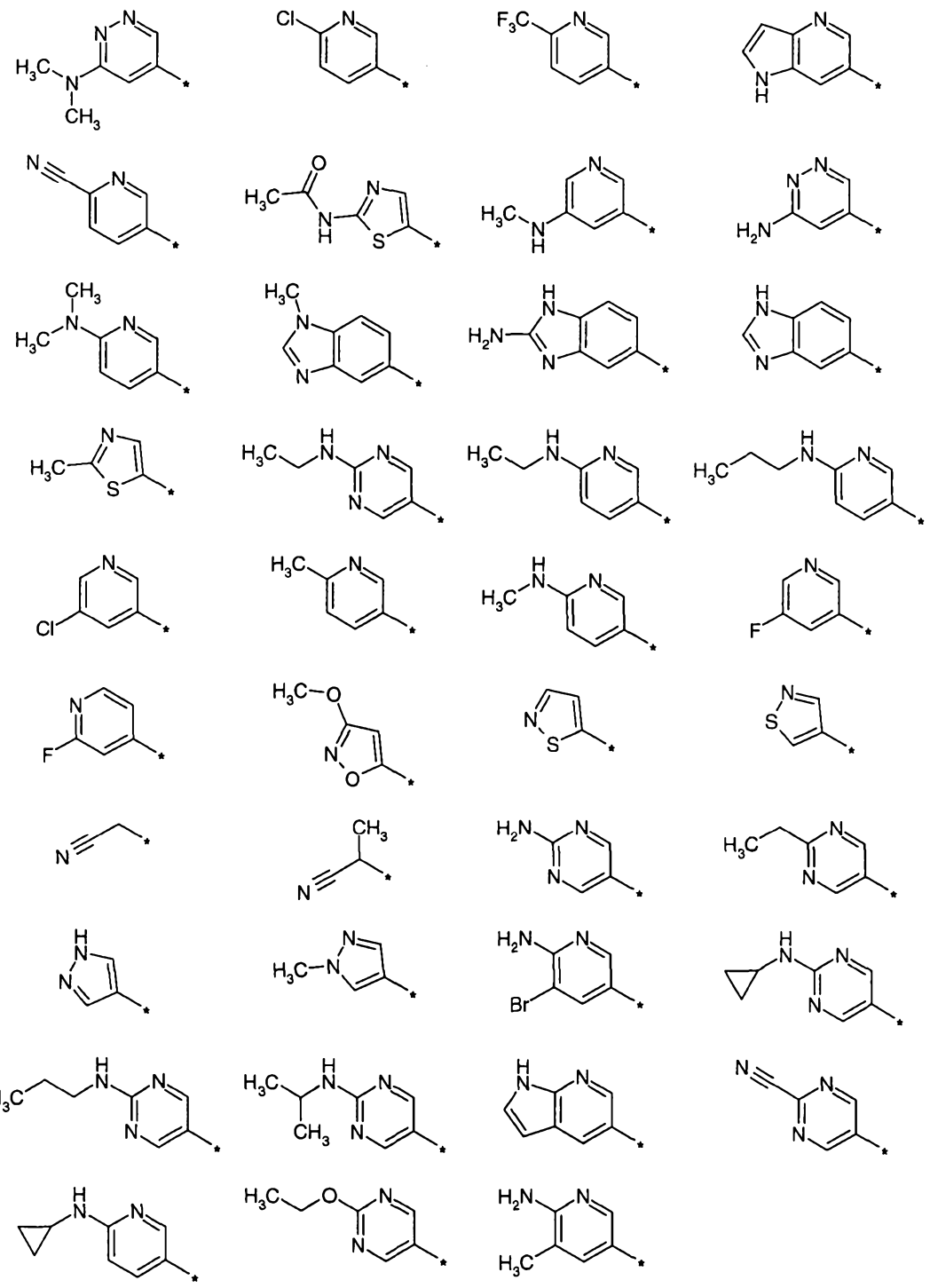


其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

6. 如請求項1之通式I化合物，其中R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如請求項1中所定義，且

R^1 係選自以下之中





其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

7. 如請求項1之通式**I**化合物，其中$\mathbf{R^1}$係如請求項1, 2, 3, 4, 5或6中所定義，且

n 表示數目0, 1或2之一，

R^2 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

R^3與R^4和彼等所結合之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，視情況被基團$R^{3.1}$取代，其中$-CH_2-$單位可被雜原子O、N、S或被基團CO、SO或SO_2置換，

$R^{3.1}$ 表示H、-OH，

R^5 表示

(a) H，

(b) C_{1-4}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^6 互相獨立表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、$-O-C_{1-4}$-烷基、$-O-CF_3$、$-O-C_{3-6}$-環烷基、$-N(C_{1-3}$-烷基$)_2$、$-C(O)-NH_2$、$-(SO_2)NH_2$、$-SO_2-C_{1-3}$-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^7 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或$-O-C_{1-3}$-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟

原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) -O-C_{1-6}-烷基，

(f) -O-C_{3-7}-環烷基，

(g) $-NH_2$、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(h) -C(O)-$\mathbf{R^{7.1}}$，

(i) -S-C_{1-4}-烷基，

$\mathbf{R^{7.1}}$ 表示 $-NH_2$、-OH、-O-C_{1-8}-烷基，

$\mathbf{R^{8}}$ 表示H、鹵素、C_{1-4}-烷基，

$\mathbf{R^{9}}$ 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) C_{2-4}-炔基，

(f) -O-C_{1-6}-烷基，

(g) -O-C_{3-7}-環烷基，

(h) $-NH_2$、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(i) -C(O)-$\mathbf{R^{9.1}}$，

(j) -S-C_{1-4}-烷基、-SO-C_{1-4}-烷基、$-SO_2$-C_{1-4}-烷基，

$\mathbf{R^{9.1}}$ 表示 $-NH_2$、-OH、-O-C_{1-8}-烷基，

$\mathbf{R^{10}}$ 表示H、鹵素、C_{1-4}-烷基，

$\mathbf{R^{11}}$ 表示

(a) H、鹵素、-CN、-OH，

(b) C_{1-6}-烷基，

(c) C_{1-3}-烷基或-O-C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

(d) C_{3-7}-環烷基，

(e) -O-C_{1-6}-烷基，

(f) -O-C_{3-7}-環烷基，

(g) $-NH_2$、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$，

(h) -C(O)-$\mathbf{R^{11.1}}$，

(i) -S-C_{1-3}-烷基，

$\mathbf{R^{11.1}}$ 表示$-NH_2$、-OH、-O-C_{1-8}-烷基，且

X 互相獨立表示C-$\mathbf{R^6}$或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

8. 如請求項1之通式**I**化合物，其中$\mathbf{R^1}$,$\mathbf{R^3}$,$\mathbf{R^4}$,$\mathbf{R^5}$,$\mathbf{R^6}$,$\mathbf{R^7}$,$\mathbf{R^8}$,$\mathbf{R^9}$,$\mathbf{R^{10}}$,$\mathbf{R^{11}}$,**n**及**X**均如請求項1,2,3,4,5,6或7中所定義，且

$\mathbf{R^2}$ 表示H或CH_3，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

9. 如請求項1之通式**I**化合物，其中$\mathbf{R^1}$,$\mathbf{R^3}$,$\mathbf{R^4}$,$\mathbf{R^5}$,$\mathbf{R^6}$,$\mathbf{R^7}$,$\mathbf{R^8}$,$\mathbf{R^9}$,$\mathbf{R^{10}}$,$\mathbf{R^{11}}$,**n**及**X**均如請求項1,2,3,4,5,6或7中所定義，且

$\mathbf{R^2}$ 表示H，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

10. 如請求項1之通式**I**化合物，其中$\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^7}$, $\mathbf{R^8}$, $\mathbf{R^9}$,

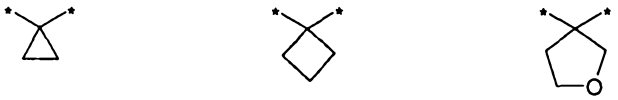
R^{10}, R^{11}, n及X均如請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8或9中所定義，且

R^3與R^4和彼等所結合之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，其中$-CH_2-$單位可被氧原子置換，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

11. 如請求項1之通式I化合物，其中R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8或9中所定義，且

R^3與R^4和彼等所結合之碳原子一起表示選自以下之基團



其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

12. 如請求項1之通式I化合物，其中R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10或11中所定義，且

R^5　　表示H或CH_3，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

13. 如請求項1之通式I化合物，其中R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, n及X均如請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11或12中所定義，且

R^6　　表示H、F、Cl或甲基，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

14. 如請求項1之通式I化合物，其中R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n及X均如請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12或13中所定義，且

R^7　　表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^8　　表示H，

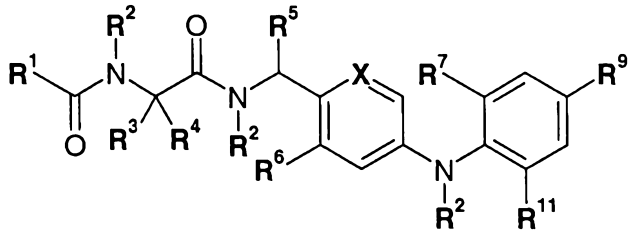
R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

R^{10} 表示H，且

R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3或CHF_2，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

15. 一種通式**Ia**化合物，



, (**Ia**)

其中

R^1 表示

(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$R^{1.1}$取代，

(b) 苯基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.3}$取代，

(c) 五員雜芳基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.4}$取代，其含有至少一個N、O或S原子，且其視情況另外含有一、二或三個其他N-原子，

(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(e) 九-或十-員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其中-CH_2單位可被-C(O)基團置換，

$R^{1.1}$ 表示-CN、C_{3-6}-環烷基、-OH、-OCH_3、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NH-C(O)-C_{1-4}$-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^2 表示H或CH_3，

R^3與R^4和彼等所結合之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，其中$-CH_2-$單位可被氧原子置換，

R^5 表示H或C_{1-4}-烷基，

R^6 表示H、F、Cl、Br或C_{1-4}-烷基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、$-O-C_{1-4}$-烷基、$-S-C_{1-4}$-烷基，

R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

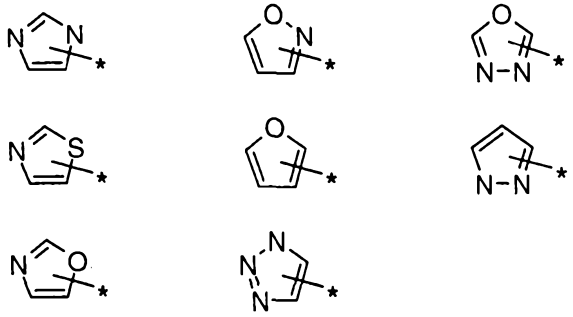
16. 如請求項15之通式Ia化合物，其中

R^1 表示

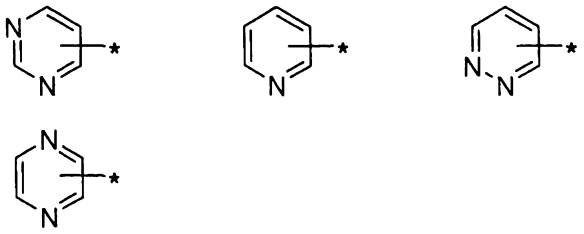
(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$R^{1.1}$取代，

(b) 苯基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.3}$取代，

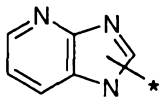
(c) 五員雜芳基，視情況被1, 2或3個基團 $R^{1.4}$ 取代，其係選自以下之中



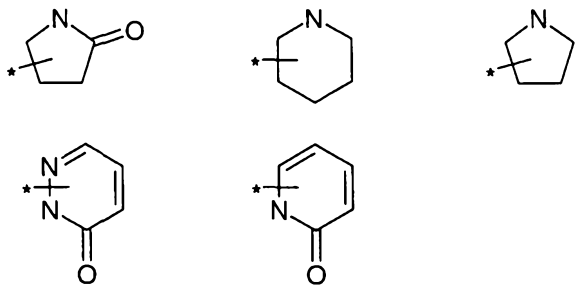
(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其係選自以下之中



(e) 九-員雜芳基，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其係選自以下之中



(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其係選自以下之中



$R^{1.1}$ 表示-CN、環丙基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、C_{1-4}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、$-NH_2$、$-NH-C_{1-4}$-烷基、$-N(C_{1-4}$-烷基$)_2$、$-NH-C(O)-C_{1-4}$-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^2 表示H或CH_3，

R^3與**R^4**和彼等所結合之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，其中$-CH_2$單位可被氧原子置換，

R^5 表示H或CH_3，

R^6 表示H、F、Cl或甲基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、$-O-C_{1-4}$-烷基、$-S-C_{1-4}$-烷基，

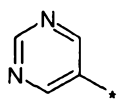
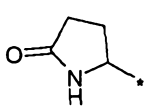
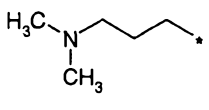
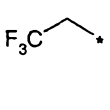
R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

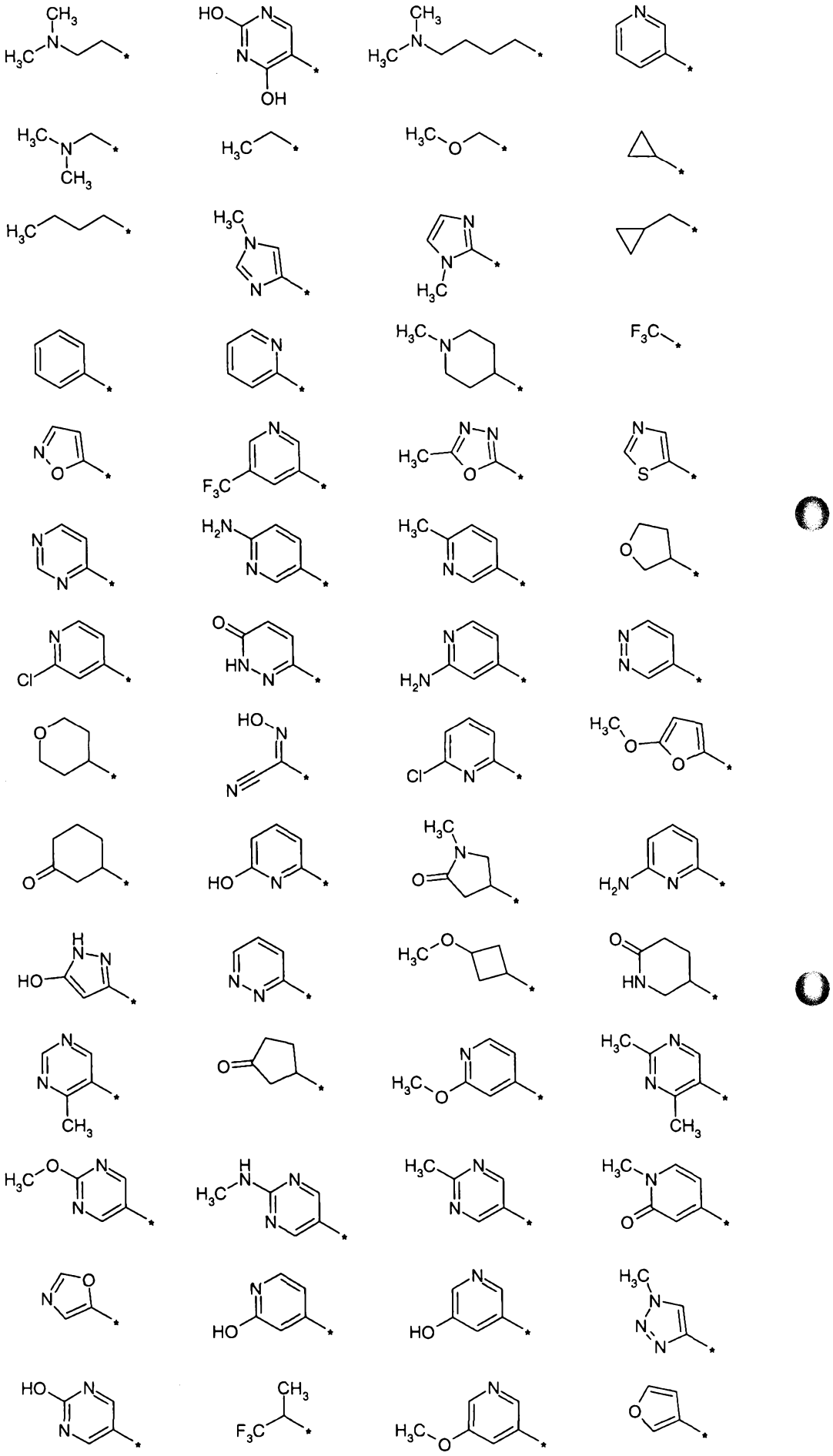
X 表示CH或N，

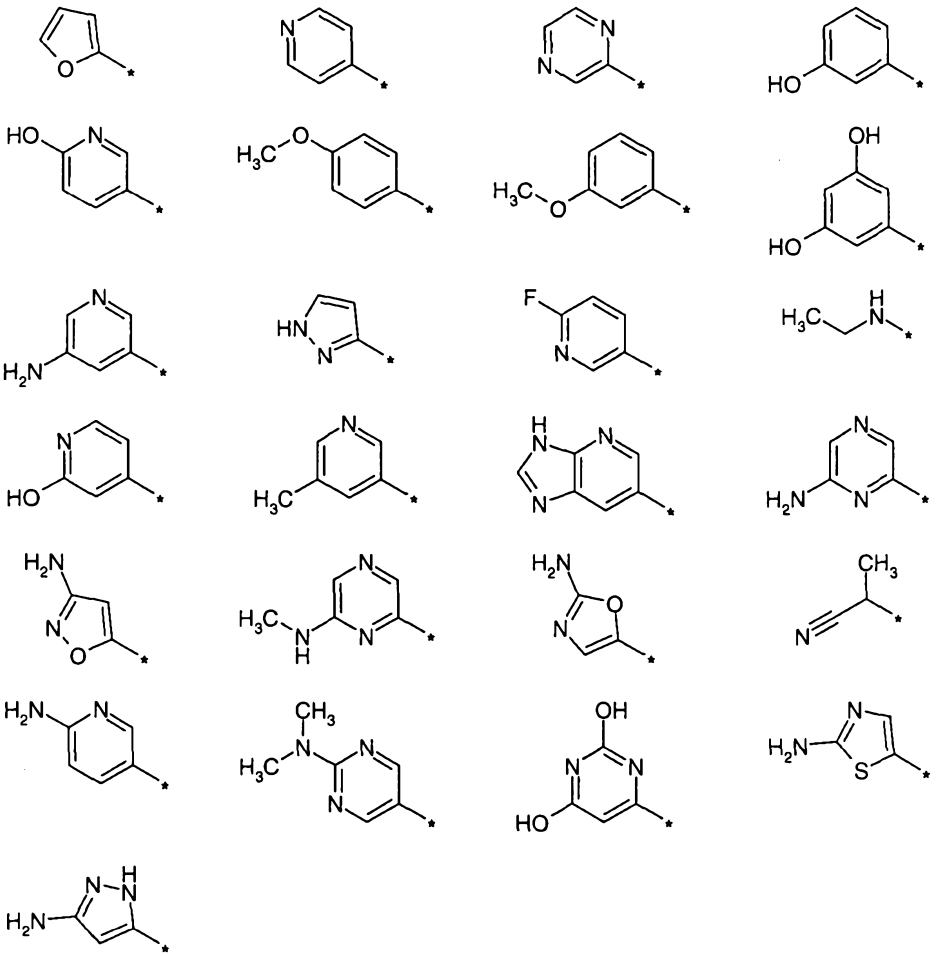
其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

17. 如請求項15之通式**Ia**化合物，其中

R^1 表示一種基團，選自





R² 表示H或CH_3，

R³與**R⁴**和彼等所結合之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，其中$-CH_2$單位可被氧原子置換，

R⁵ 表示H或CH_3，

R⁶ 表示H、F、Cl或甲基，

R⁷ 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R⁹ 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

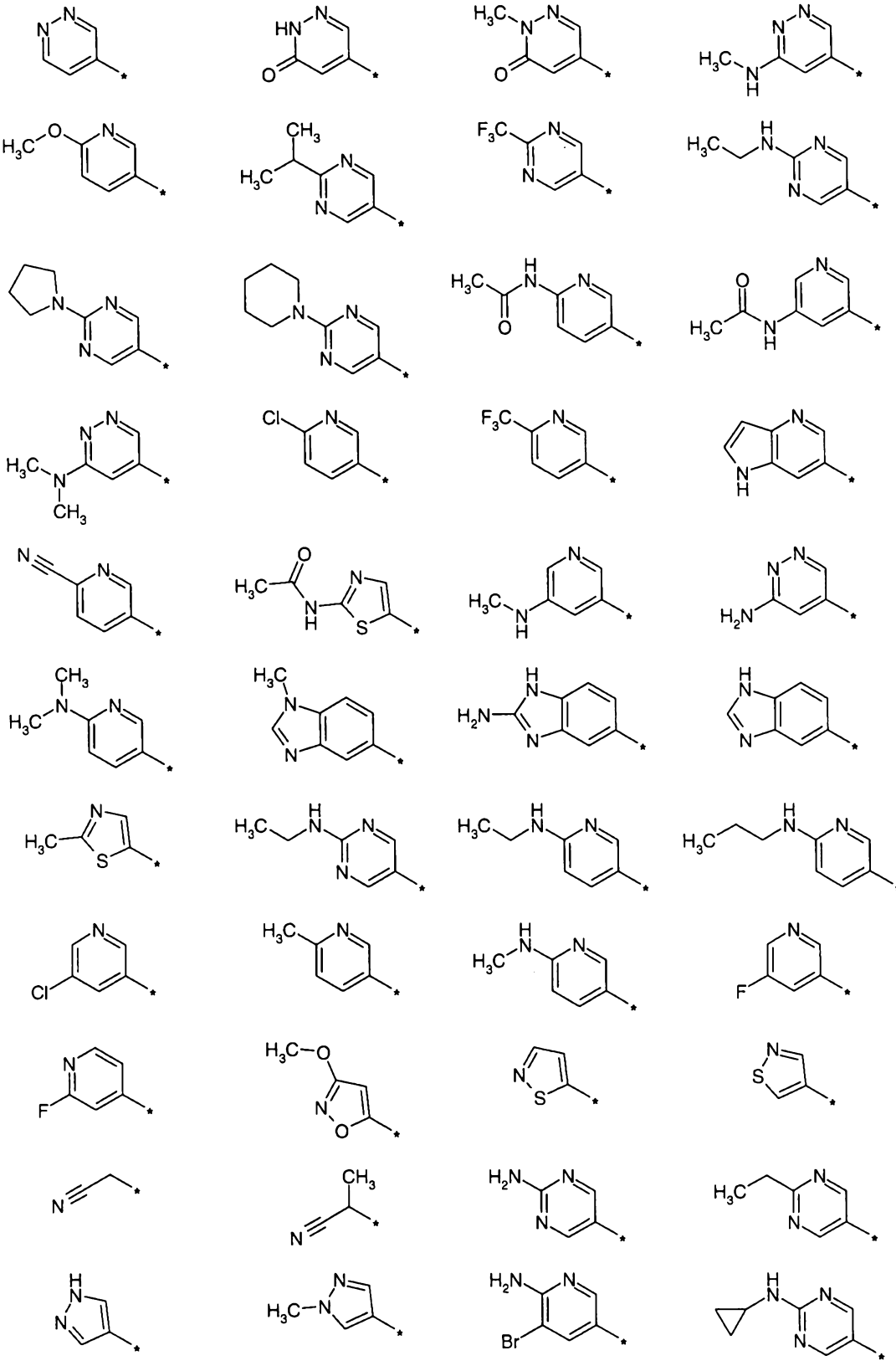
R¹¹ 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

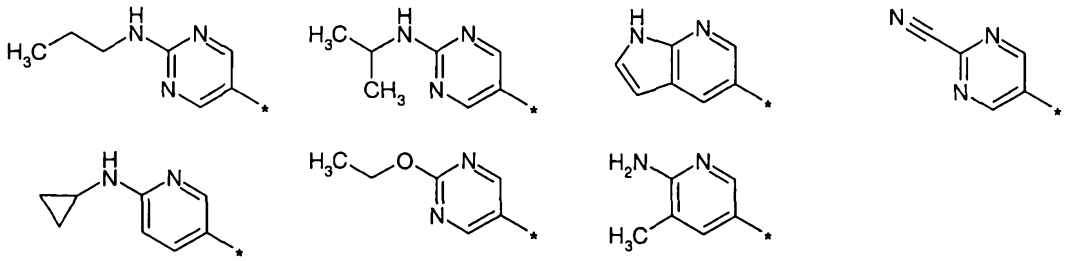
X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

18. 如請求項15之通式**Ia**化合物，其中

R^1表示一種基團，選自





R² 表示H或CH_3，

R³與**R⁴**和彼等所連接之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，其中$-CH_2-$單位可被氧原子置換，

R⁵ 表示H或CH_3，

R⁶ 表示H、F、Cl或甲基，

R⁷ 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

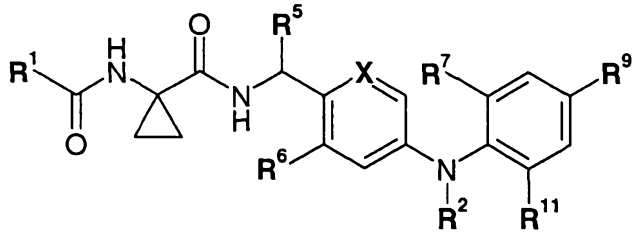
R⁹ 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、$-O-C_{1-4}$-烷基、$-S-C_{1-4}$-烷基，

R¹¹ 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

19. 一種通式**Ib**化合物



, **(Ib)**

R¹ 表示

(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$R^{1.1}$取代，

(b) 苯基，視情況被1,2或3個基團$R^{1.3}$取代，

(c) 五員雜芳基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.4}$取

代，其含有至少一個N、O或S原子，且其視情況另外含有一、二或三個其他N-原子，

(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(e) 九-或十-員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其含有一、二或三個N-原子，

(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其中$-CH_2-$單位可被-C(O)-基團置換，

$R^{1.1}$ 表示-CN、C_{3-6}-環烷基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NH-C(O)-C_{1-4}$-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^2 表示H或CH_3，

R^5 表示H或C_{1-4}-烷基，

R^6 表示H、F、Cl、Br或C_{1-4}-烷基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、$-O-C_{1-4}$-烷基、$-S-C_{1-4}$-

烷基，

R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

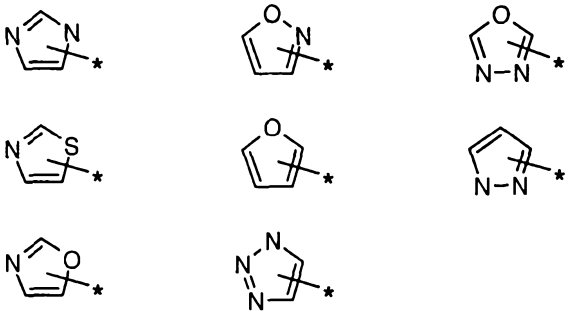
20. 如請求項19之通式Ib化合物，其中

R^1 表示

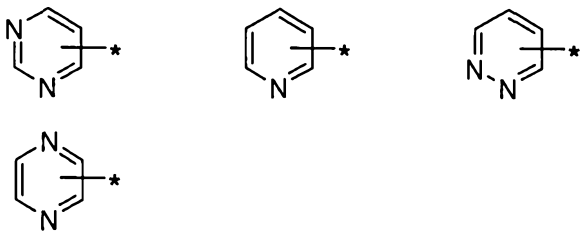
(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團$R^{1.1}$取代，

(b) 苯基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.3}$取代，

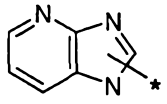
(c) 五員雜芳基，視情況被1, 2或3個基團$R^{1.4}$取代，其係選自以下之中



(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其係選自以下之中

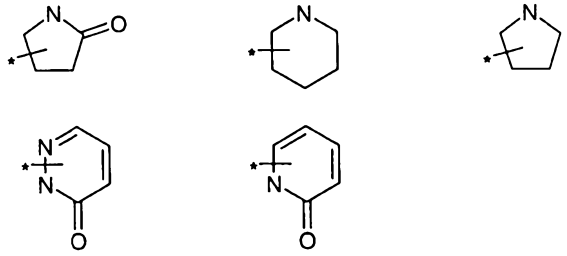


(e) 九-員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其係選自以下之中



(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團

$R^{1.4}$取代，其係選自以下之中



$R^{1.1}$ 表示-CN、環丙基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、C_{1-4}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、$-NH_2$、$-NH-C_{1-4}$-烷基、$-N(C_{1-4}$-烷基$)_2$、$-NH-C(O)-C_{1-4}$-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^2 表示H或CH_3，

R^5 表示H或CH_3，

R^6 表示H、F、Cl或甲基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、$-O-C_{1-4}$-烷基、$-S-C_{1-4}$-烷基，

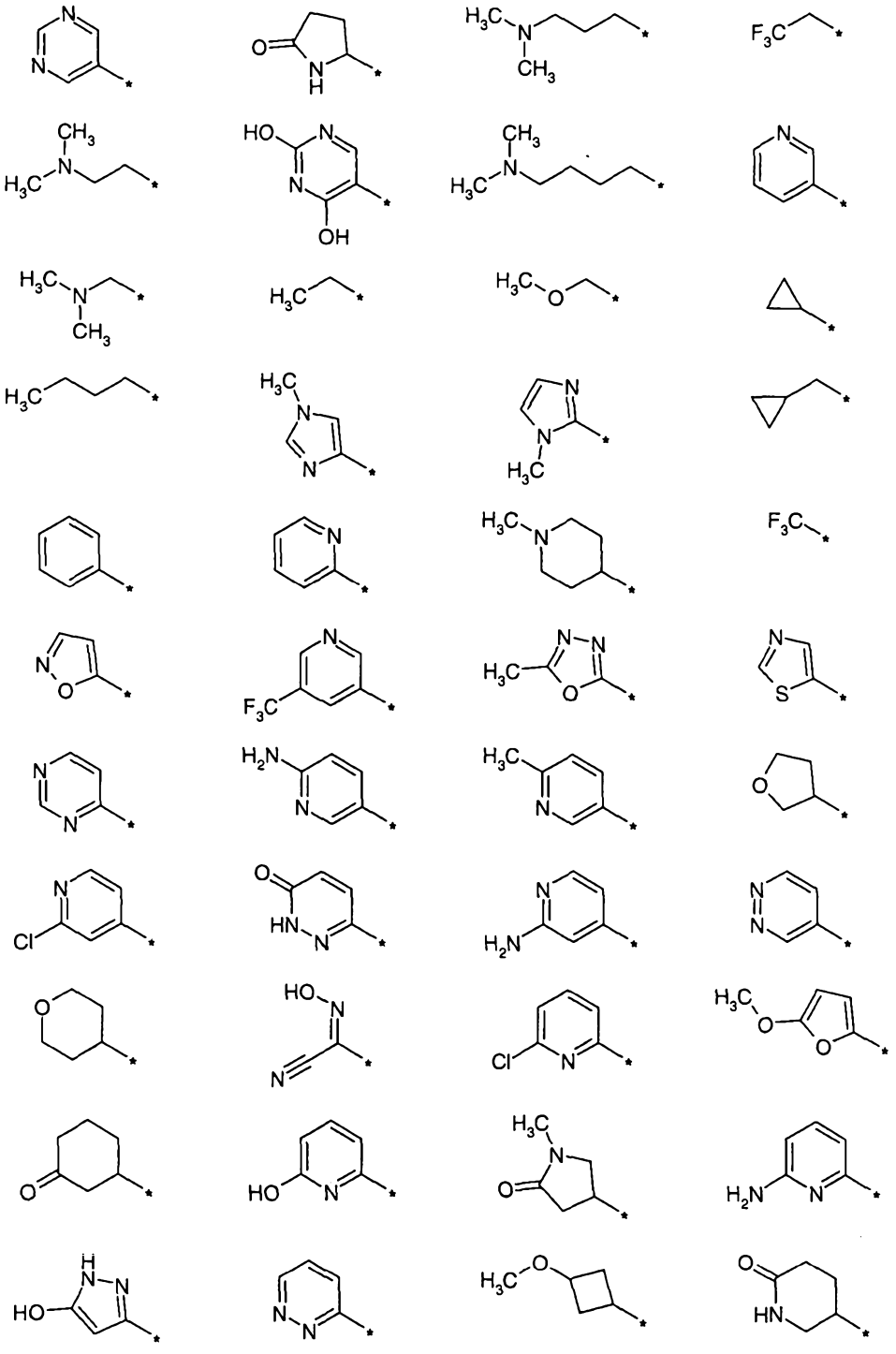
R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

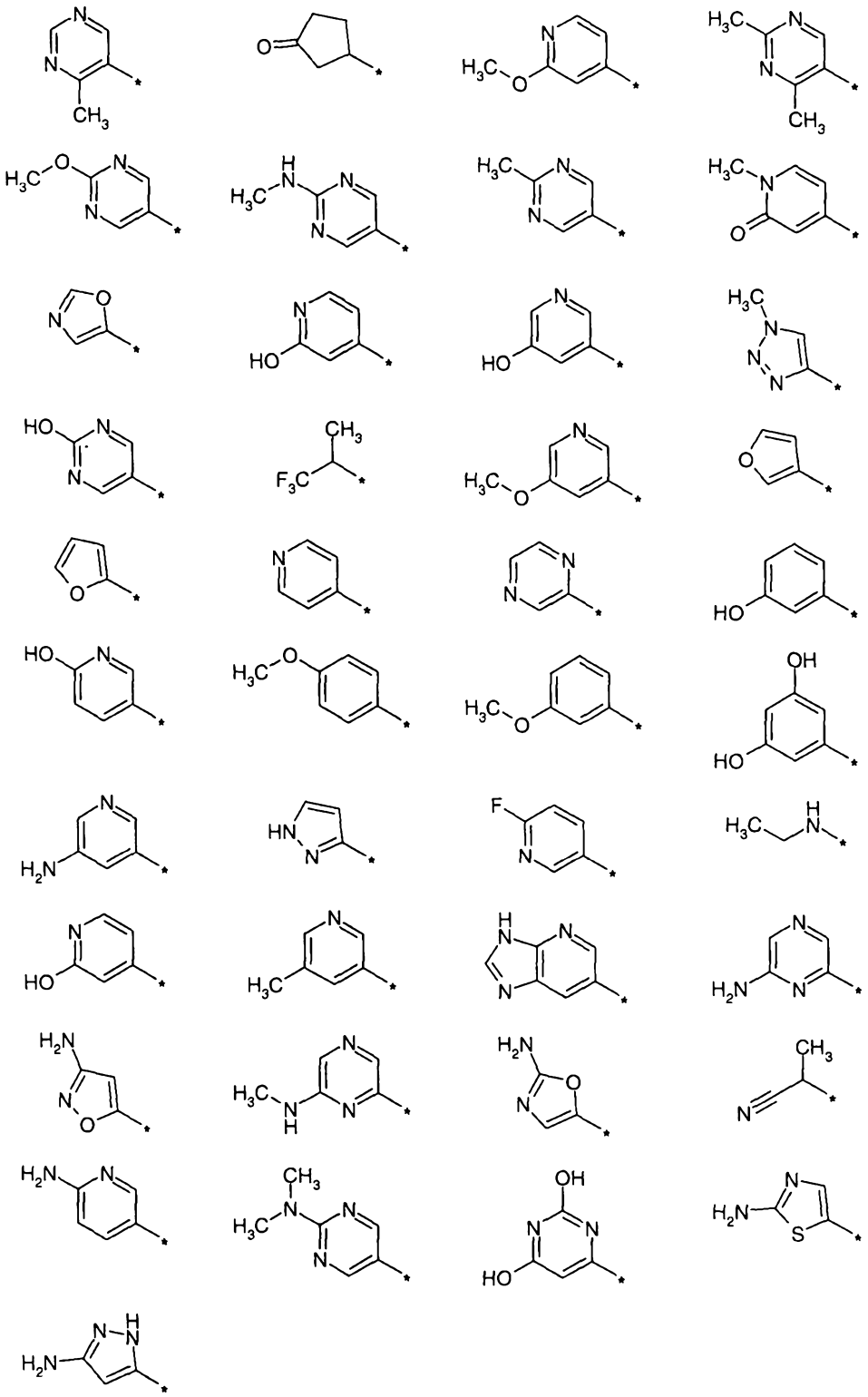
X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

21. 如請求項19之通式**Ib**化合物，其中

R^1 表示一種基團，選自





R² 表示H或CH_3，

R⁵ 表示H或CH_3，

R⁶ 表示H、F、Cl或甲基，

R⁷ 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

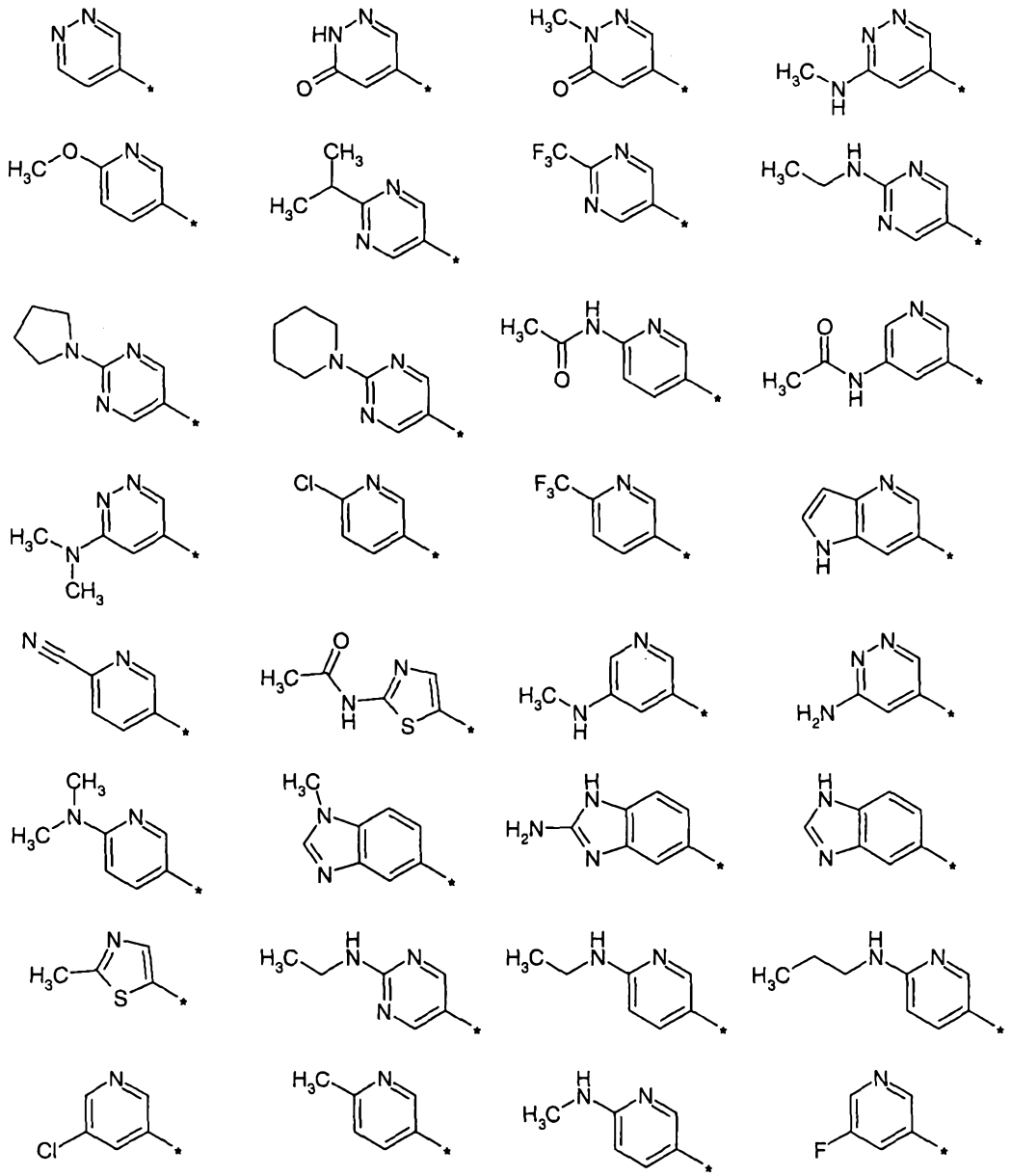
R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

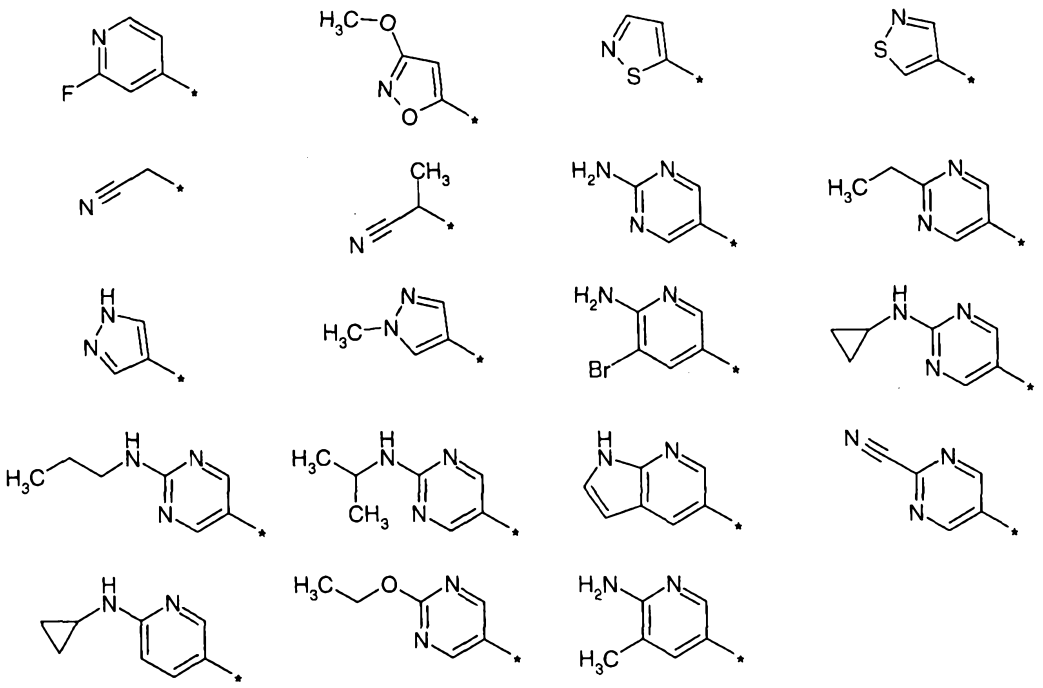
X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

22. 如請求項19之通式**Ib**化合物，其中

R^1 表示一種基團，選自





R^2 表示H，

R^5 表示H或CH_3，

R^6 表示H、F、Cl或甲基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

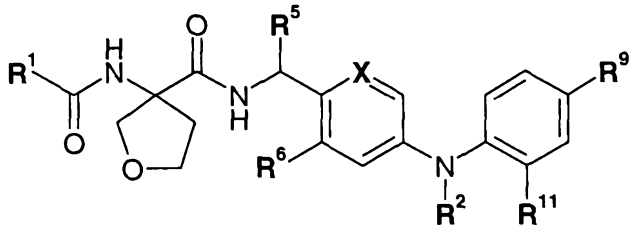
R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

23. 一種通式**Ic**化合物，



, (**Ic**)

其中

R^1 表示

(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團 $R^{1.1}$ 取代，

(b) 苯基，視情況被1,2或3個基團 $R^{1.3}$ 取代，

(c) 五員雜芳基，視情況被1, 2或3個基團 $R^{1.4}$ 取代，其含有至少一個N、O或S原子，且其視情況另外含有一、二或三個其他N-原子，

(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其含有一、二或三個N-原子，

(e) 九-或十-員雜芳基，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其含有一、二或三個N-原子，

(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團 $R^{1.4}$ 取代，其中 $-CH_2-$ 單位可被-C(O)-基團置換，

$R^{1.1}$ 表示-CN、C_{3-6}-環烷基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NH-C(O)-C_{1-4}$-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^2 表示H或CH_3，

R^5 表示H或C_{1-4}-烷基，

R^6 表示H、F、Cl、Br或C_{1-4}-烷基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

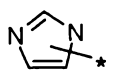
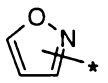
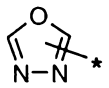
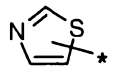
24. 如請求項23之通式**Ic**化合物，其中

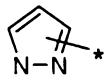
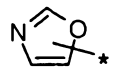
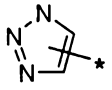
R^1 表示

(a) C_{1-6}-烷基，視情況被基團**$R^{1.1}$**取代，

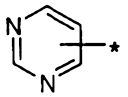
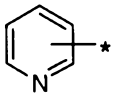
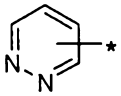
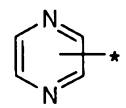
(b) 苯基，視情況被1,2或3個基團**$R^{1.3}$**取代，

(c) 五員雜芳基，視情況被1, 2或3個基團**$R^{1.4}$**取代，其係選自以下之中

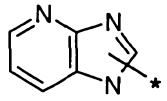





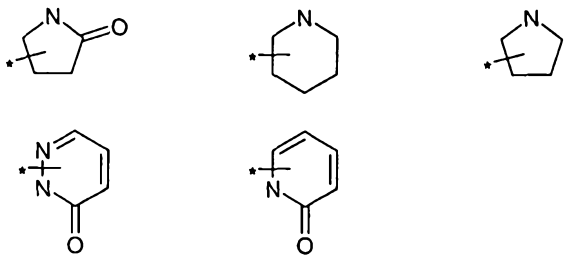
(d) 六員雜芳基，視情況被1或2個基團**$R^{1.4}$**取代，其係選自以下之中

(e) 九-員雜芳基，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其係選自以下之中



(f) 5-或6-員雜環族基團，視情況被1或2個基團$R^{1.4}$取代，其係選自以下之中



$R^{1.1}$ 表示-CN、環丙基、-OH、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$，

$R^{1.3}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、C_{1-4}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，及

$R^{1.4}$ 互相獨立表示

(a) F、Cl、Br、-OH、$-OCH_3$、$-OCF_3$、$-NH_2$、$-NH-C_{1-4}$-烷基、$-N(C_{1-4}$-烷基$)_2$、$-NH-C(O)-C_{1-4}$-烷基、C_{1-6}-烷基，或

(b) C_{1-3}-烷基，其中各亞甲基可被1或2個氟原子取代，且各甲基可被1,2或3個氟原子取代，

R^2 表示H或CH_3，

R^5 表示H或CH_3，

R^6 表示H、F、Cl或甲基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

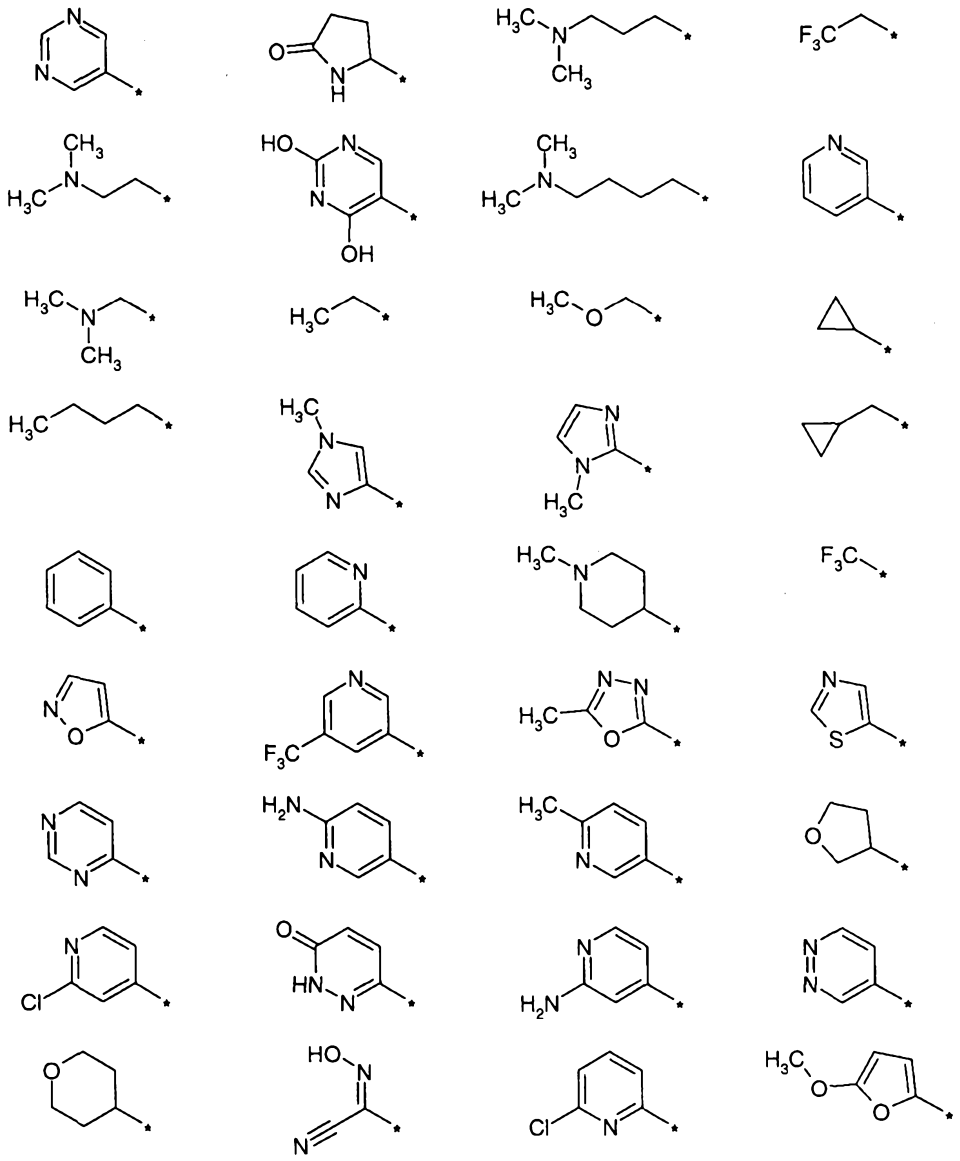
R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

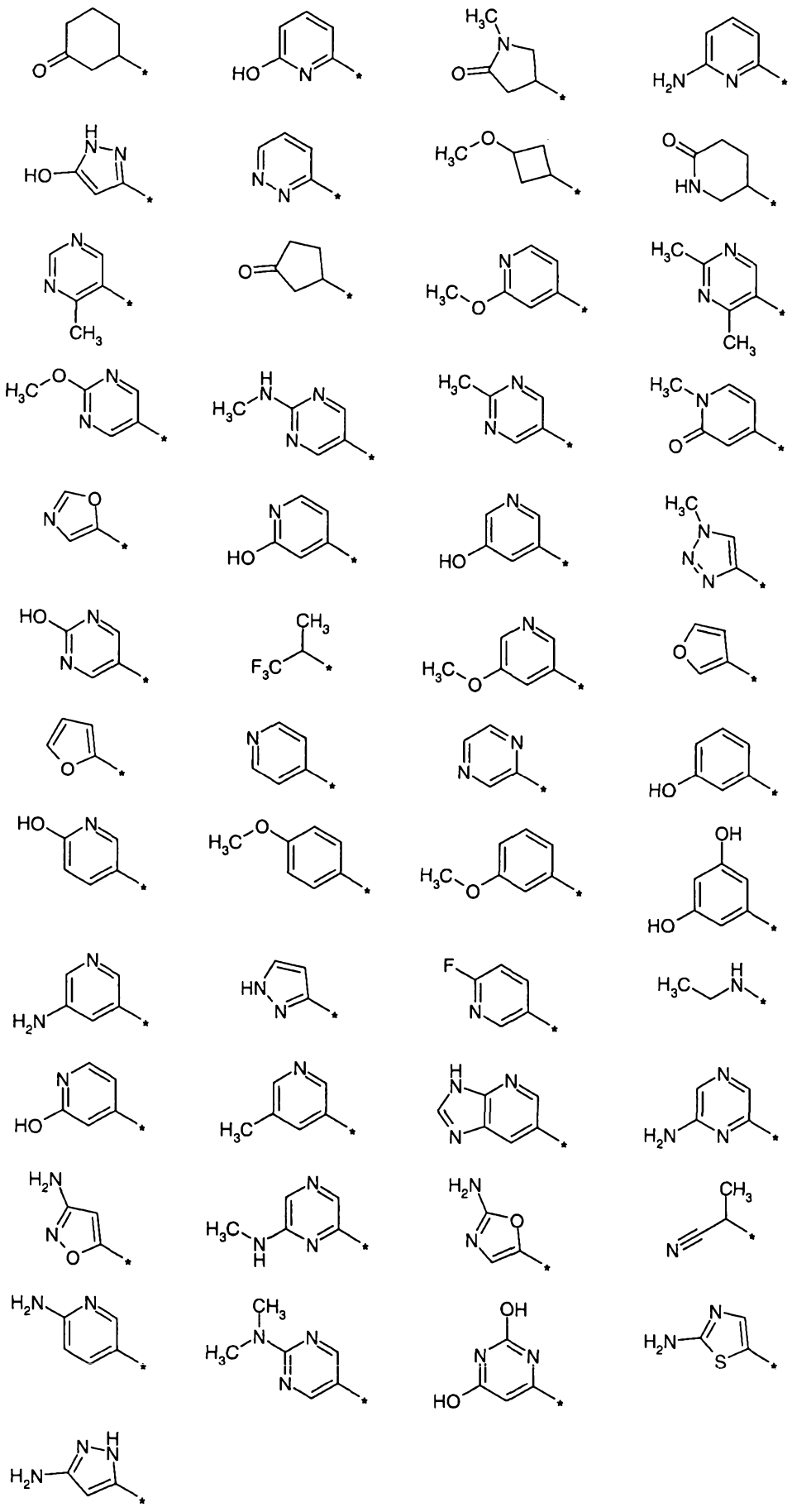
X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

25. 如請求項23之通式**Ic**化合物，其中

R^1 表示一種基團，選自





R^2 表示 H 或 CH_3，

R^5 表示H或CH_3，

R^6 表示H、F、Cl或甲基，

R^7 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

R^9 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

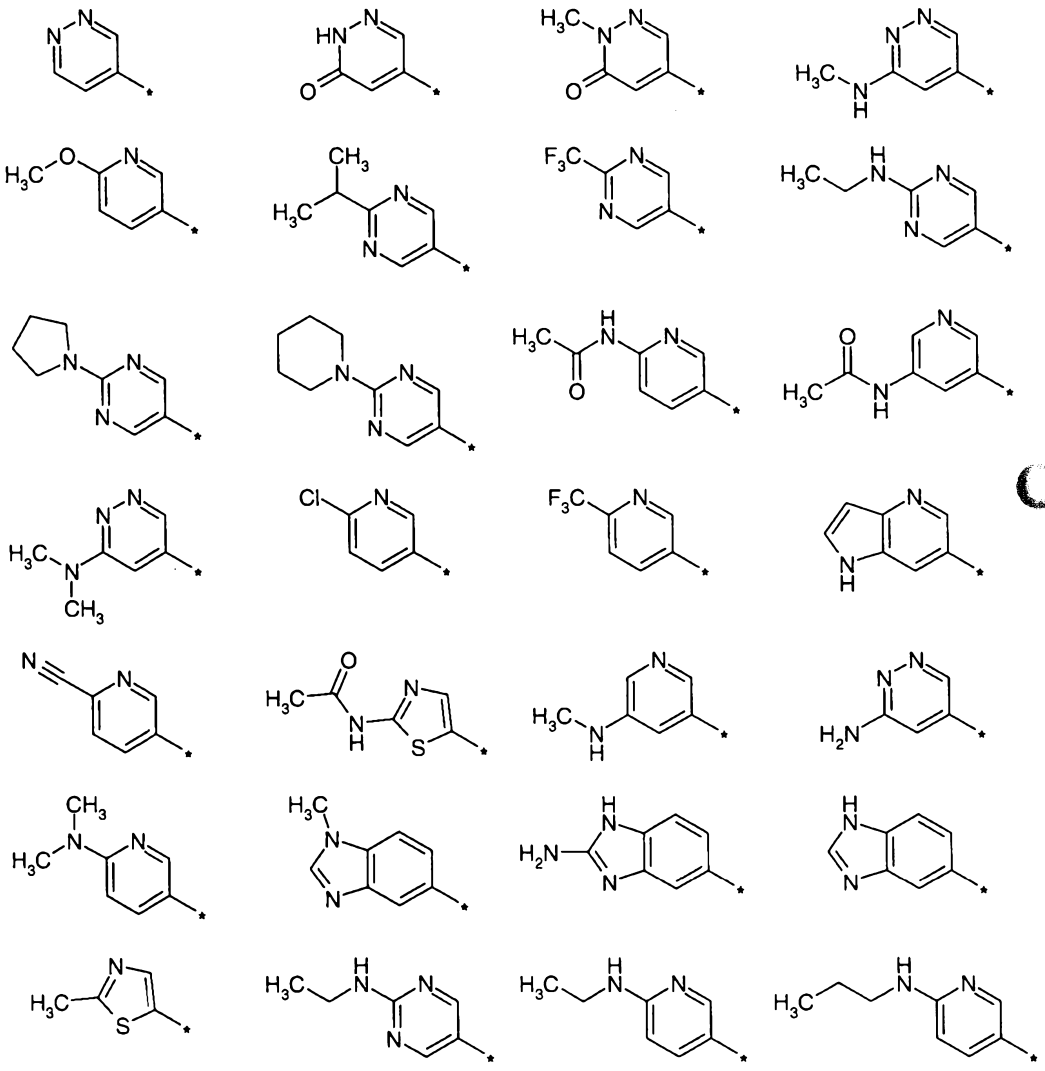
R^{11} 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

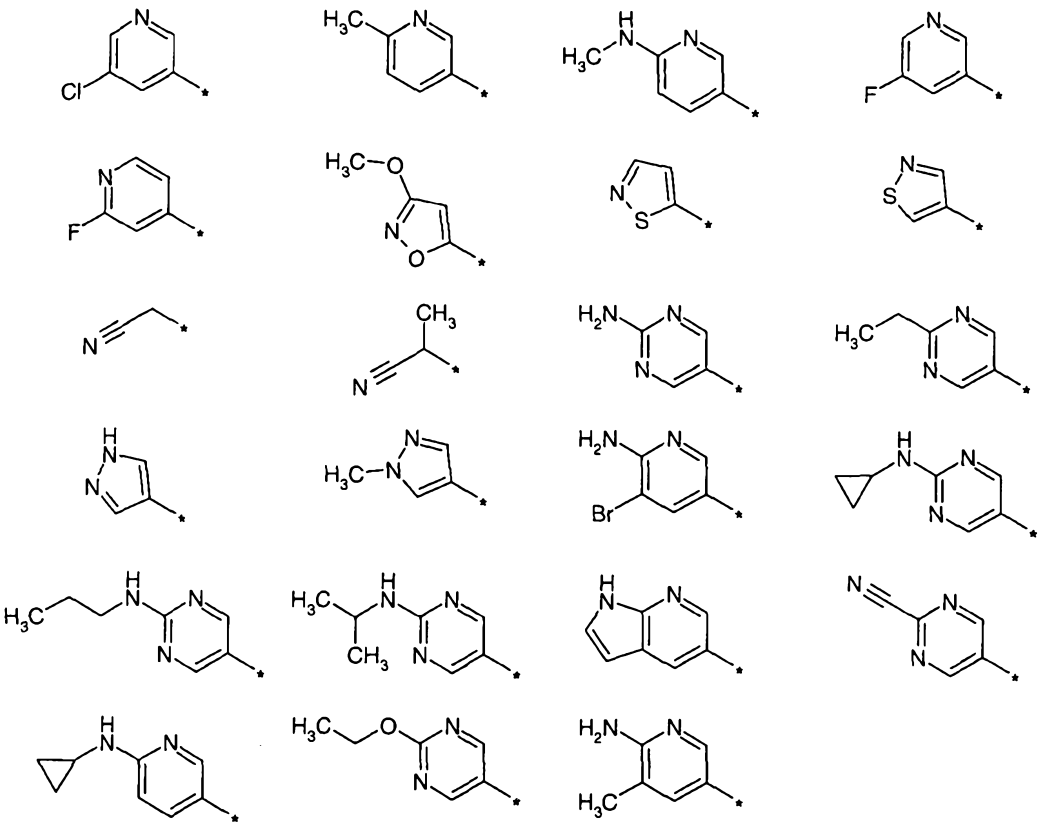
X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

26. 如請求項23之通式**Ic**化合物，其中

R^1 表示一種基團，選自





R² 表示H或CH_3，

R⁵ 表示H或CH_3，

R⁶ 表示H、F、Cl或甲基，

R⁷ 表示H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，

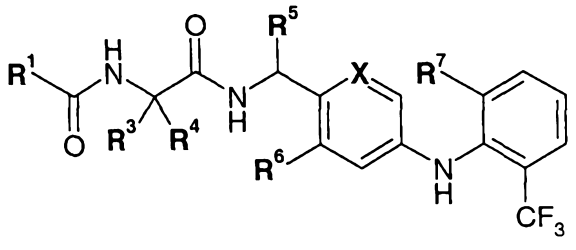
R⁹ 表示F、Cl、Br、C_{1-4}-烷基、-O-C_{1-4}-烷基、-S-C_{1-4}-烷基，

R¹¹ 表示F、Cl、Br、-CN、C_{1-4}-烷基、CF_3、CHF_2，且

X 表示CH或N，

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

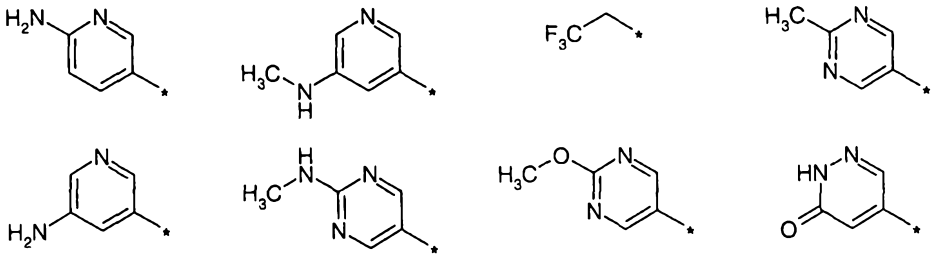
27. 一種通式**Id**化合物，



, (**Id**)

其中

R^1 表示一種基團，選自



R^3與**R^4**和彼等所連接之碳原子一起表示C_{3-6}-伸環烷基，其中$-CH_2$單位可被氧原子置換，

R^5 表示H或CH_3，

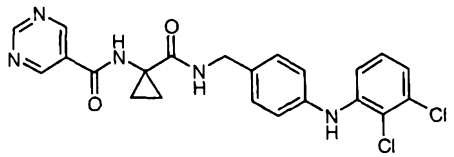
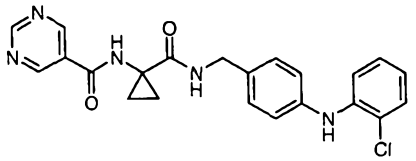
R^6 表示Cl或CH_3，

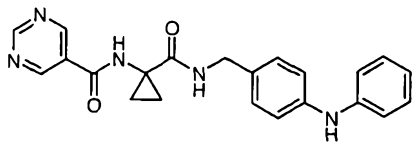
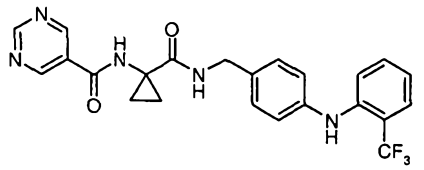
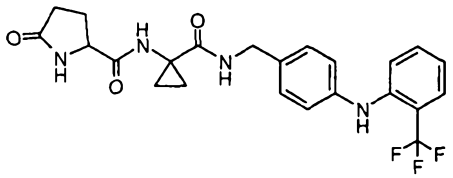
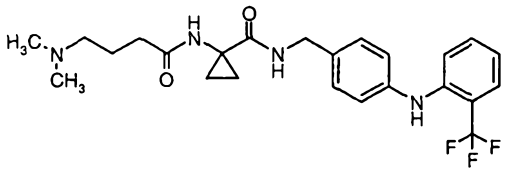
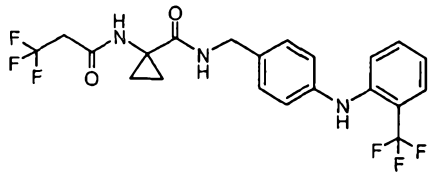
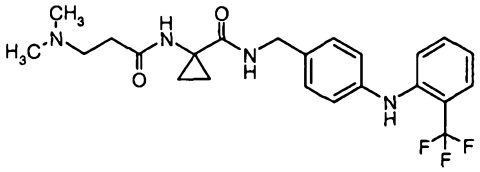
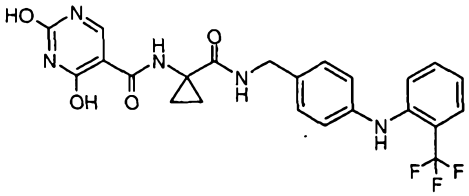
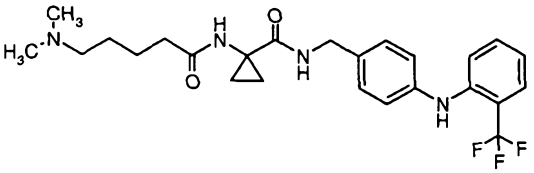
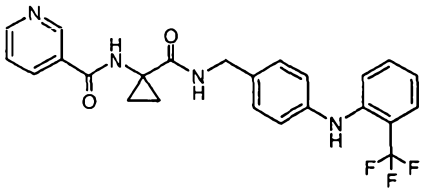
R^7 表示H或F，

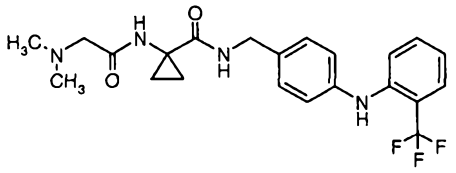
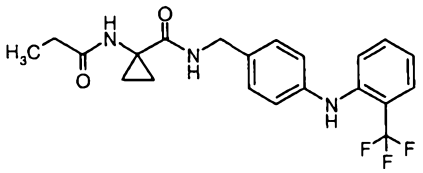
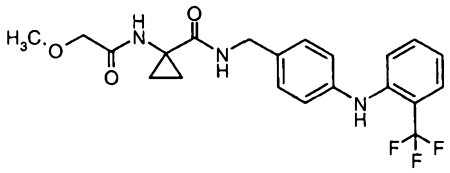
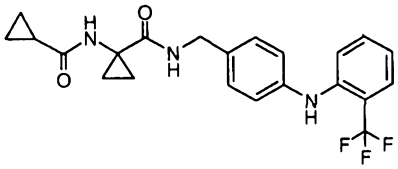
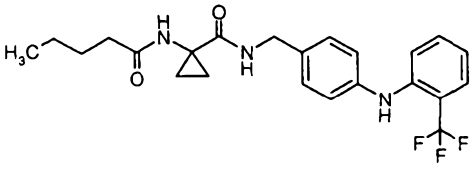
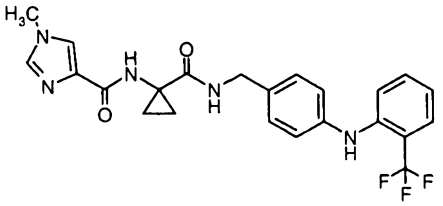
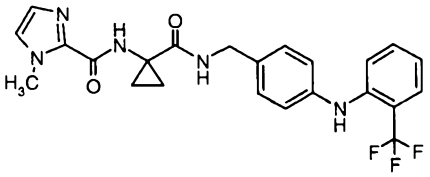
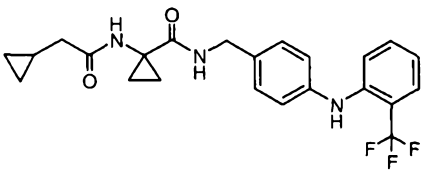
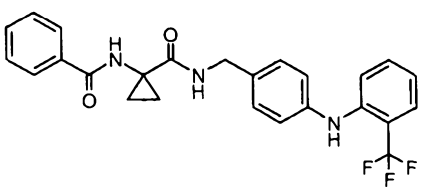
X 表示CH或N，

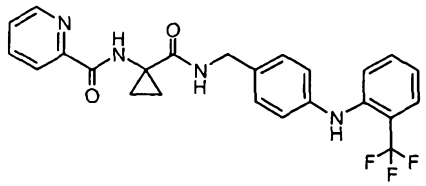
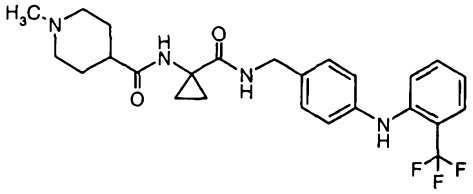
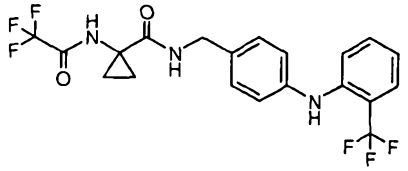
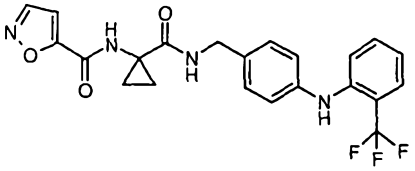
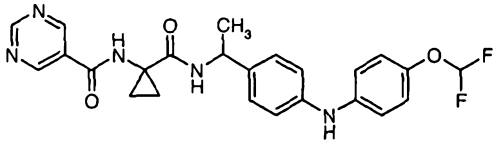
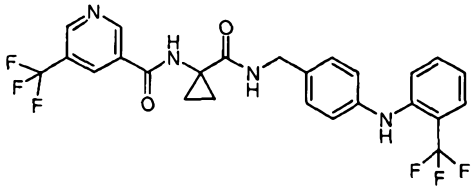
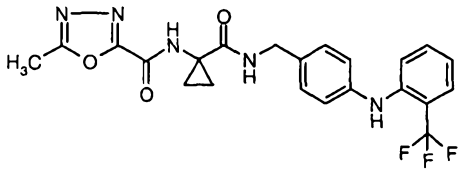
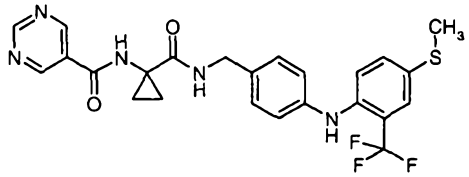
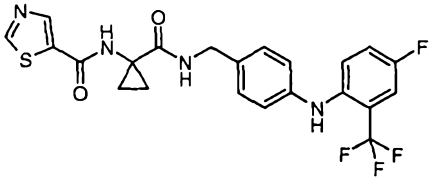
其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽，特別是其與有機或無機酸類或鹼類之生理學上可接受鹽。

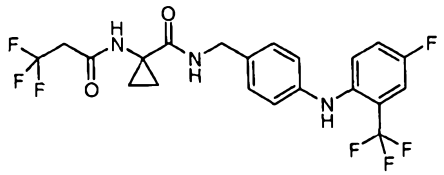
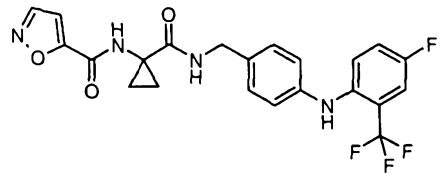
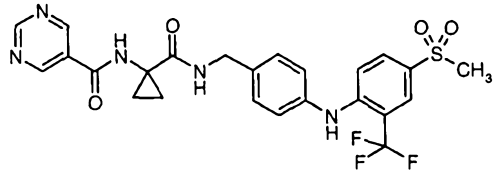
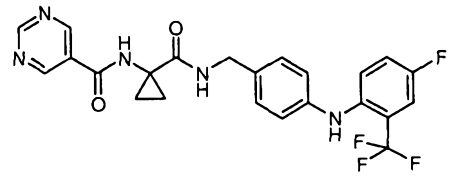
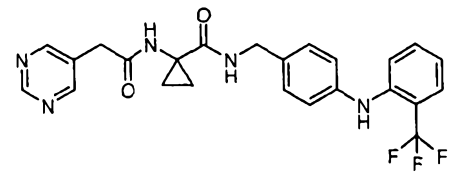
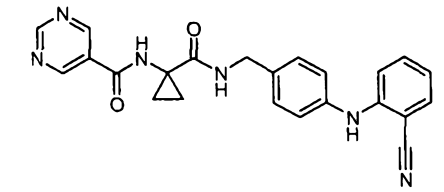
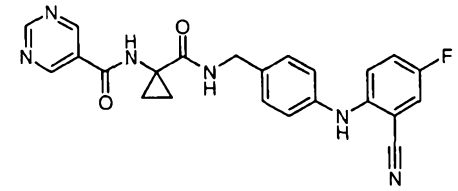
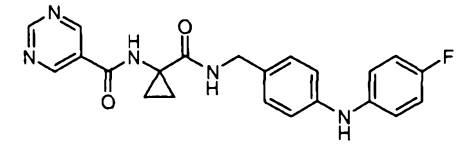
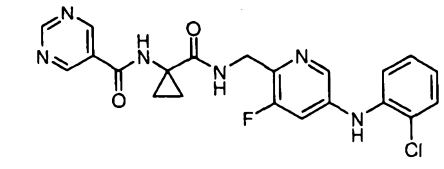
28. 如請求項1之通式**I**化合物，其係為下列化合物：

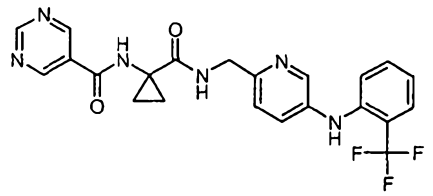
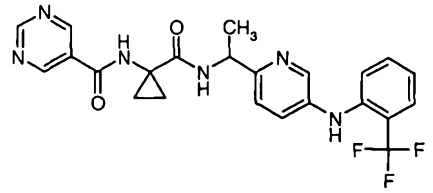
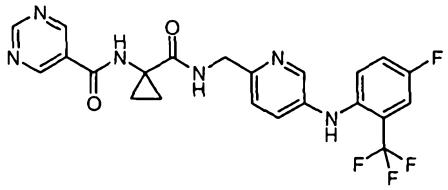
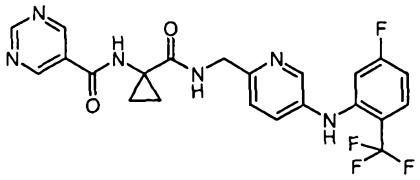
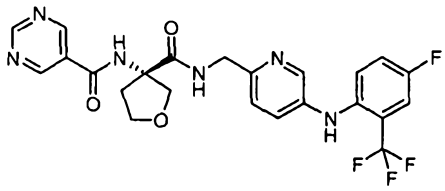
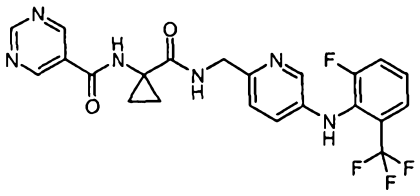
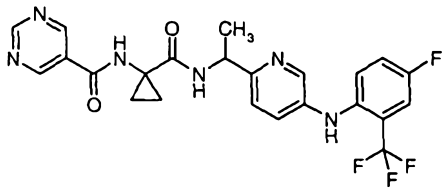
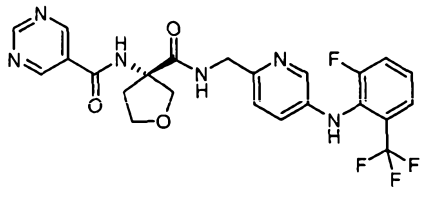
編號	結構
(1)	
(2)	

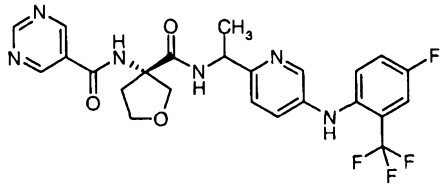
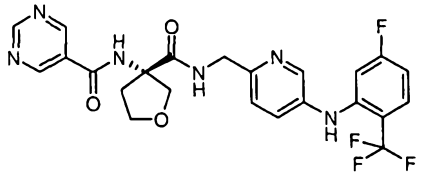
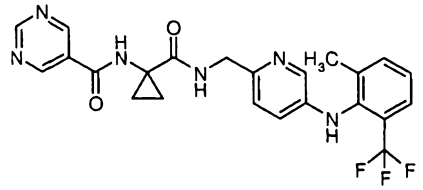
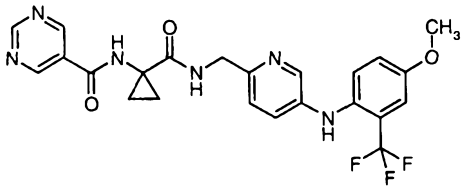
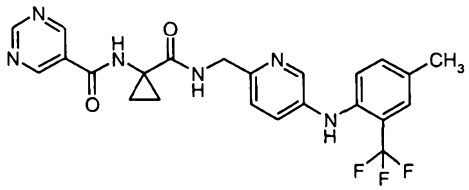
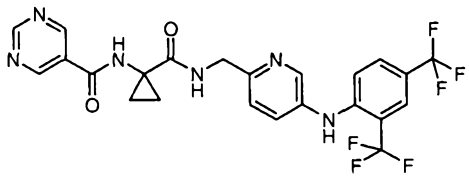
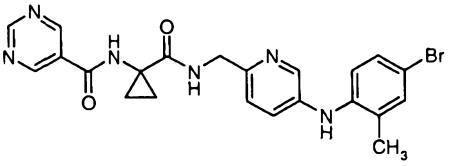
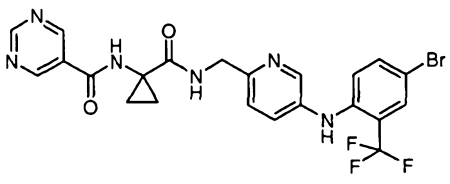
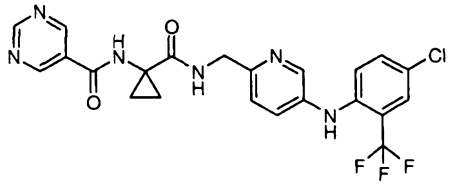
編號	結構
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	

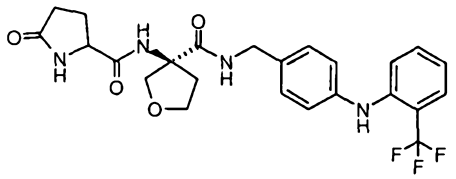
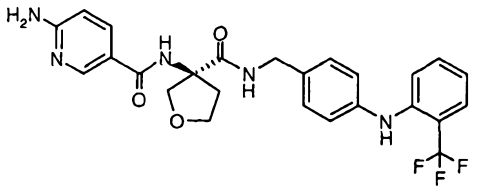
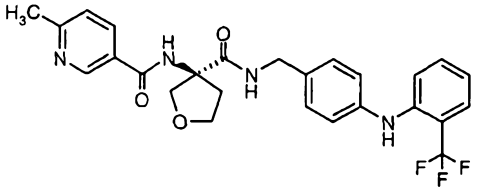
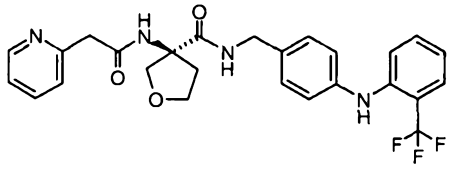
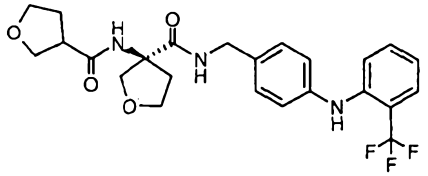
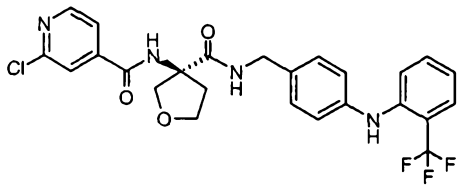
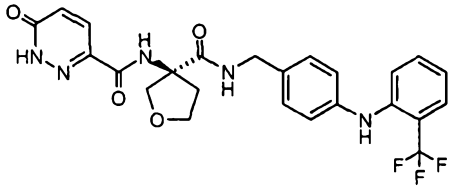
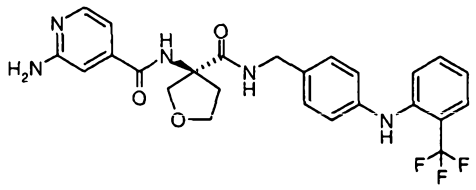
編號	結構
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	

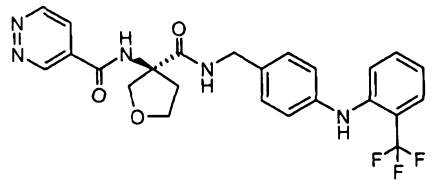
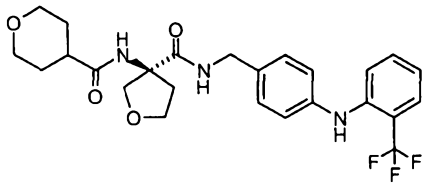
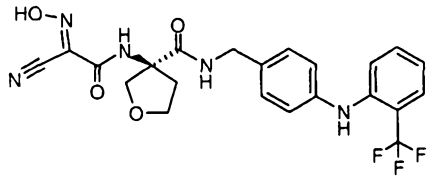
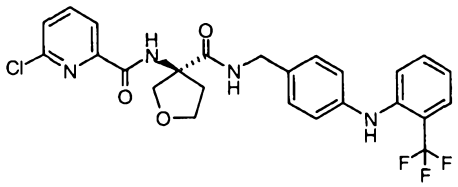
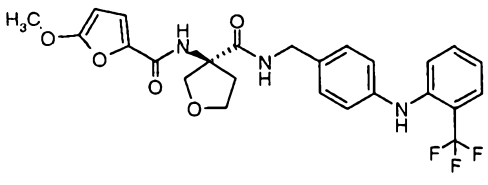
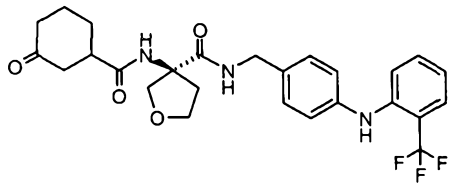
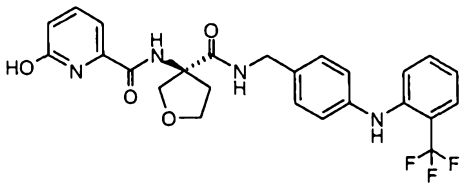
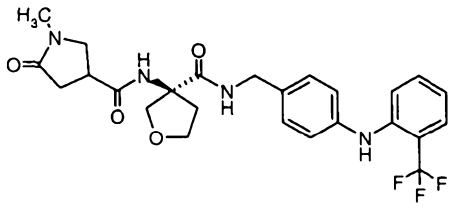
編號	結構
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	

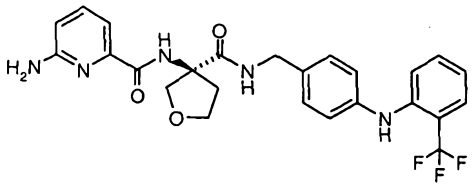
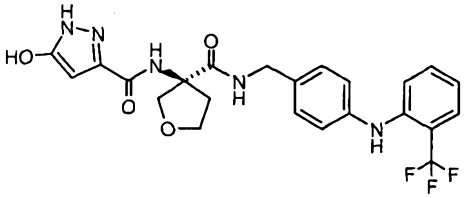
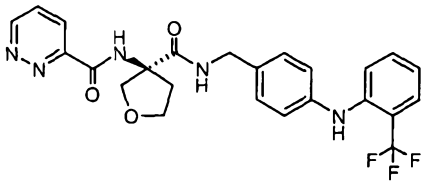
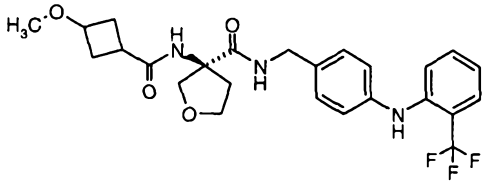
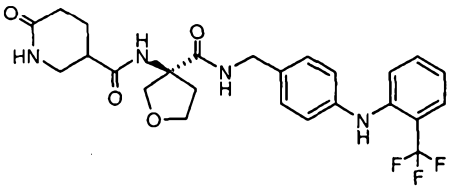
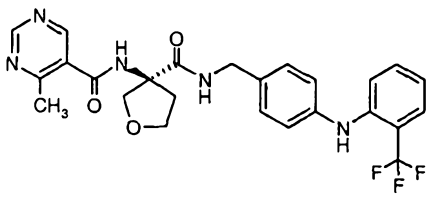
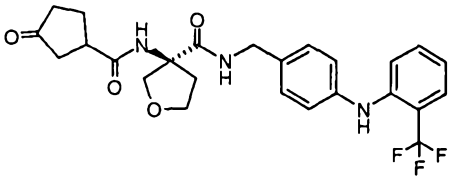
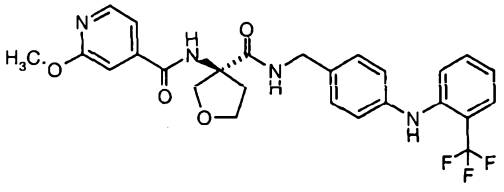
編號	結構
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	

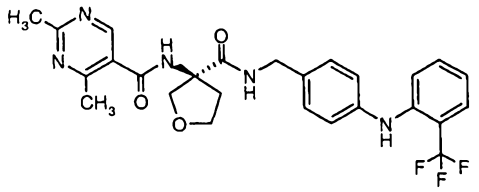
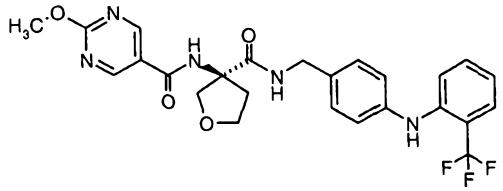
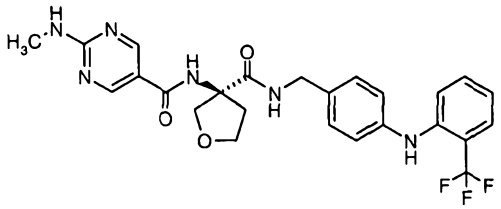
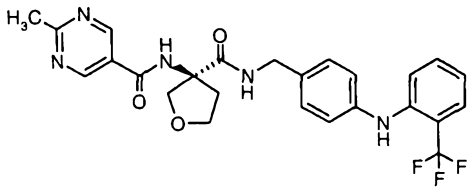
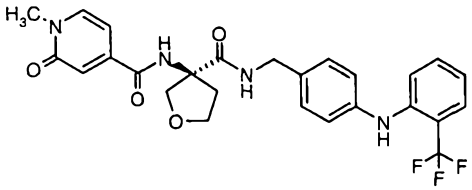
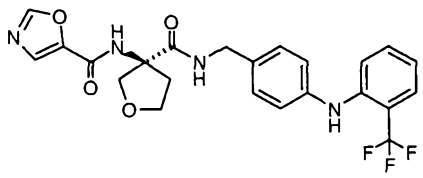
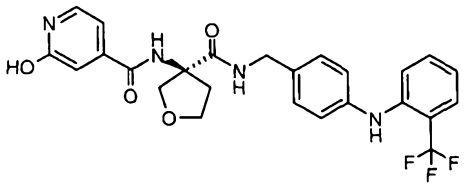
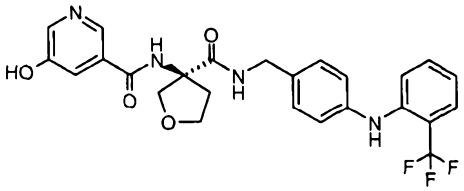
編號	結構
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	

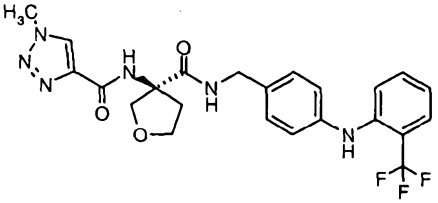
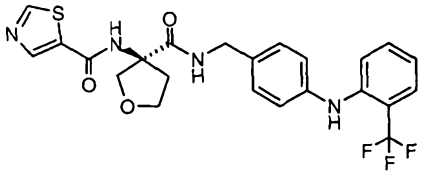
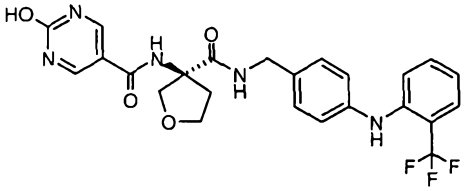
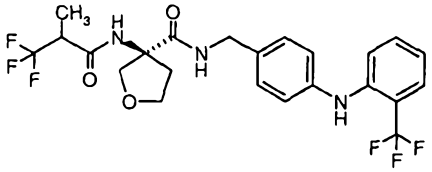
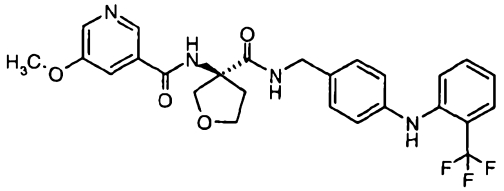
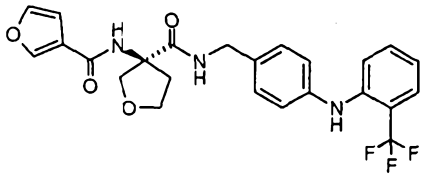
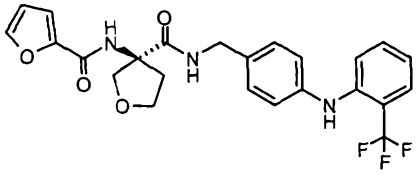
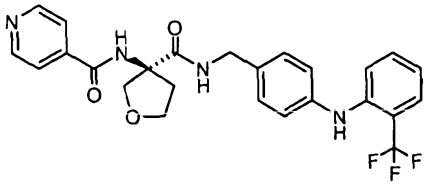
編號	結構
(47)	
(48)	
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	

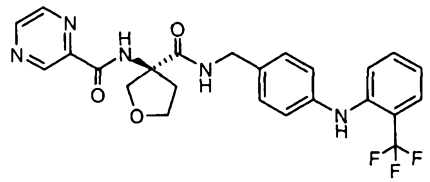
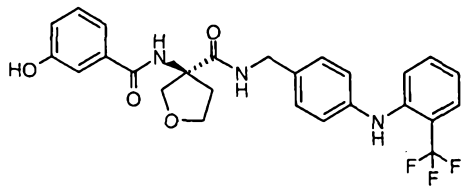
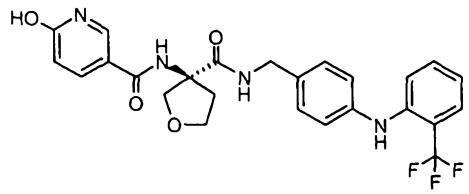
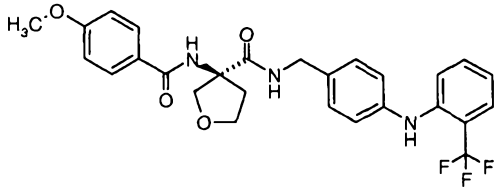
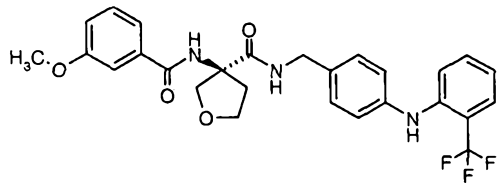
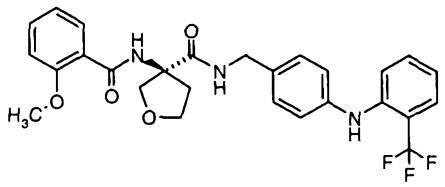
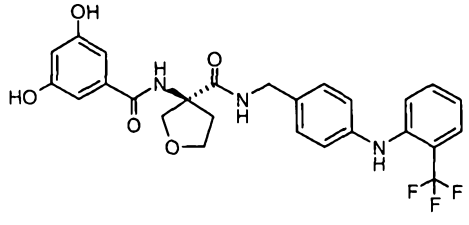
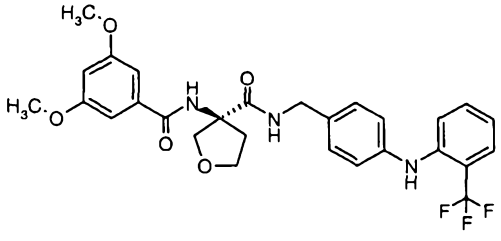
編號	結構
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	

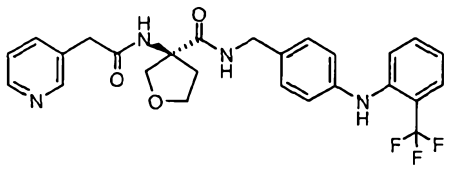
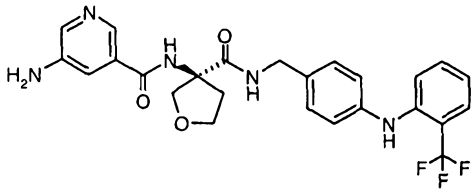
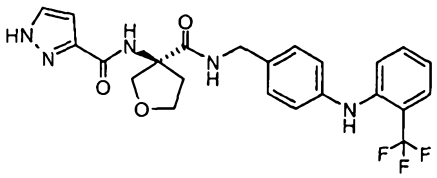
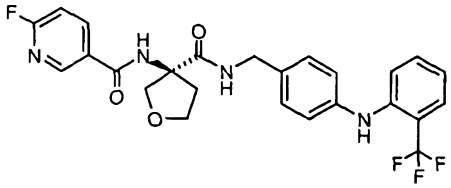
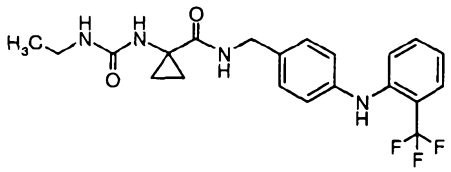
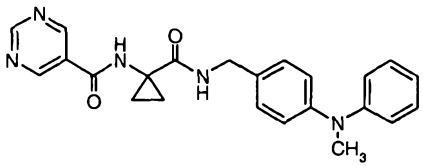
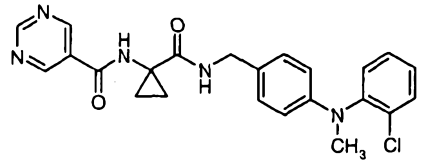
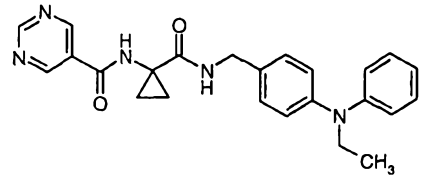
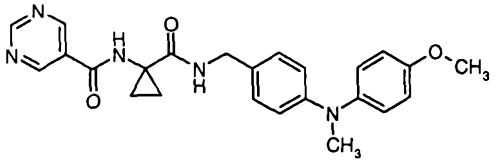
編號	結構
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	

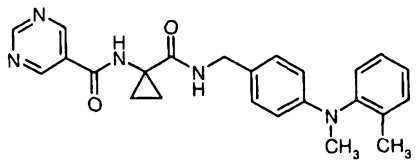
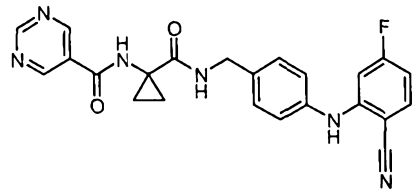
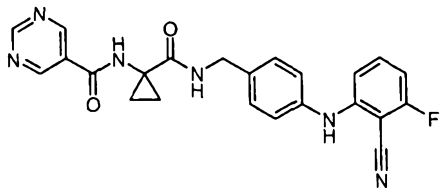
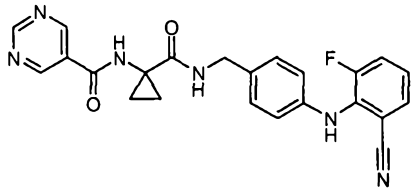
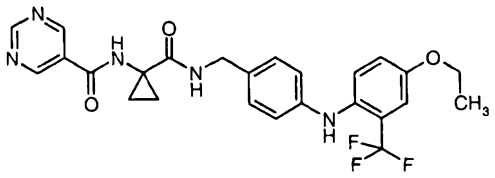
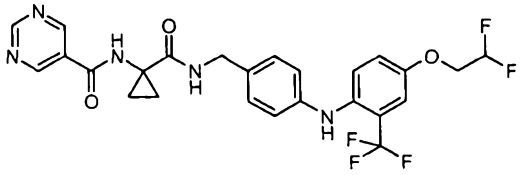
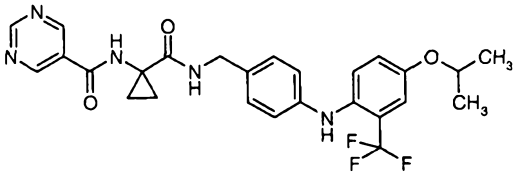
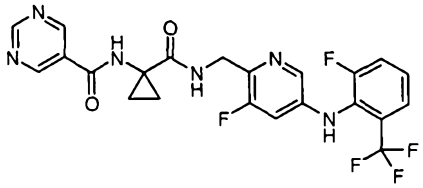
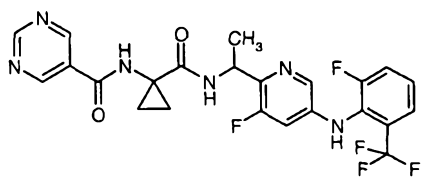
編號	結構
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	
(79)	

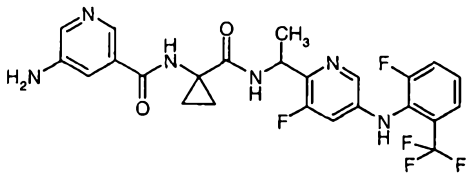
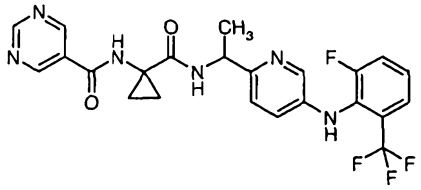
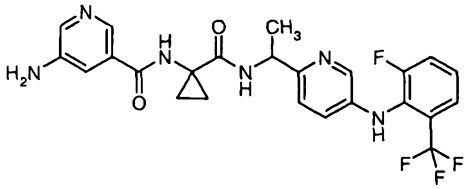
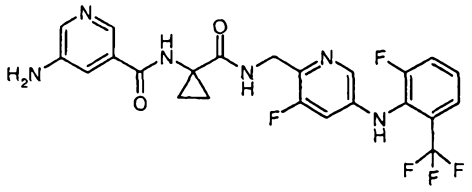
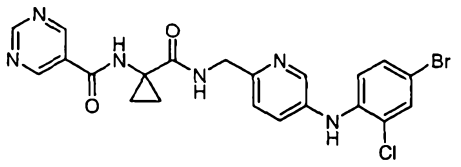
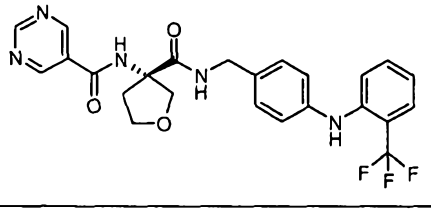
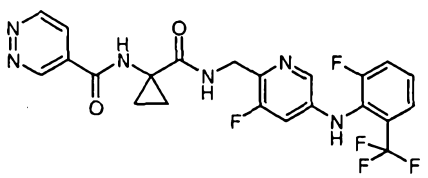
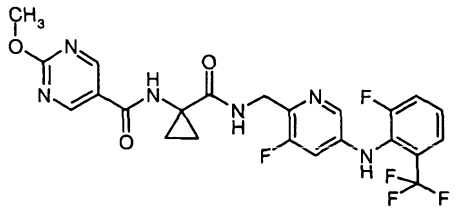
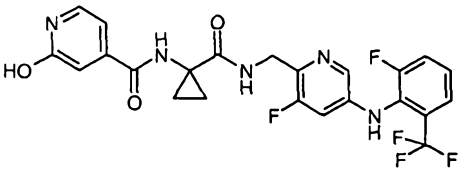
編號	結構
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	

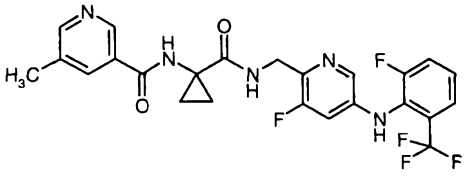
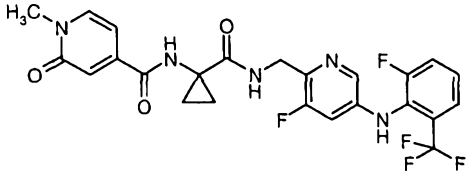
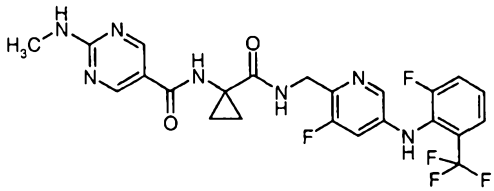
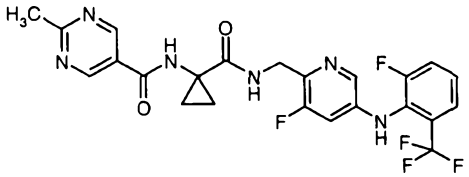
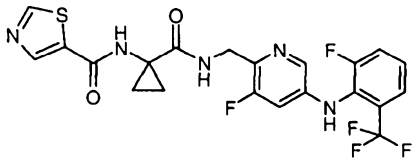
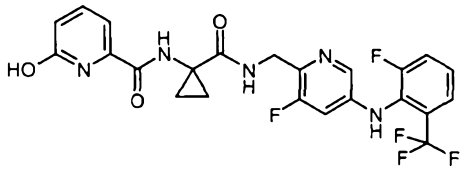
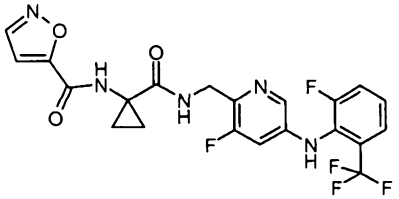
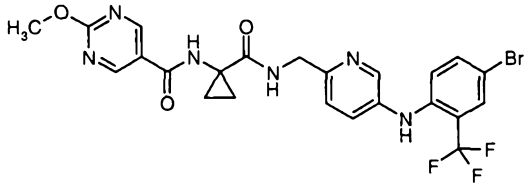
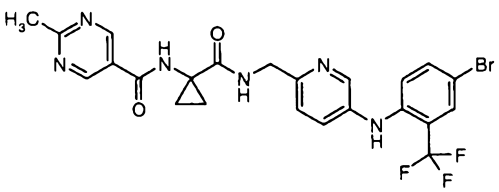
編號	結構
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	

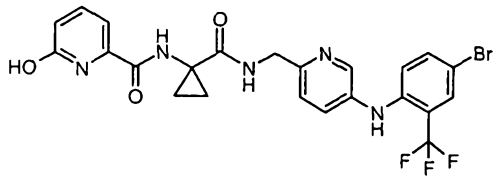
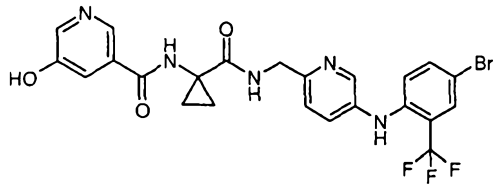
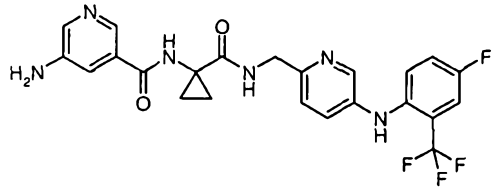
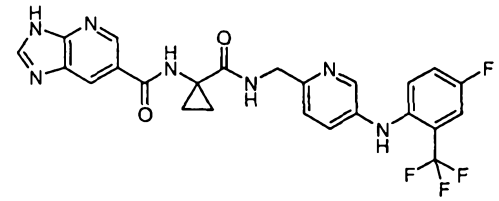
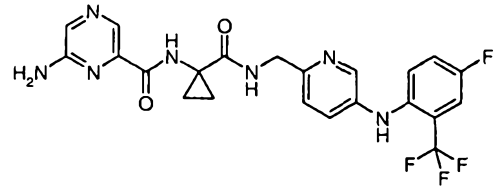
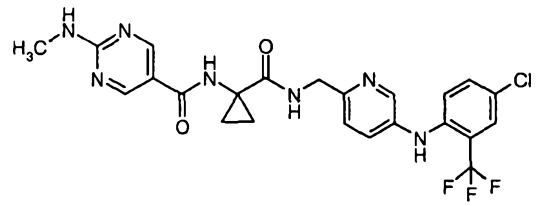
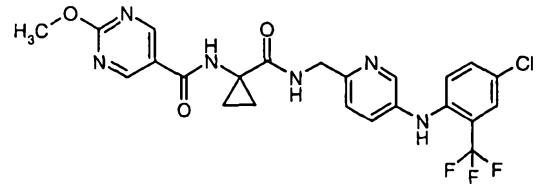
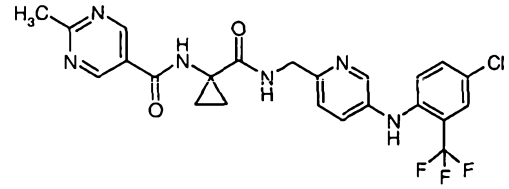
編號	結構
(96)	
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	

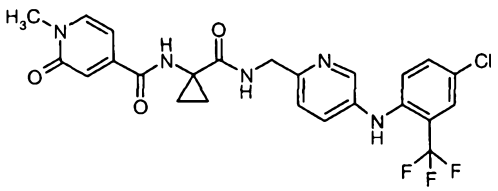
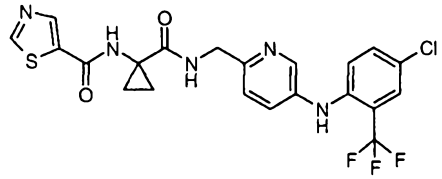
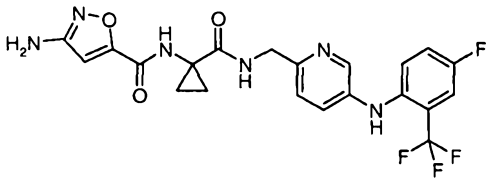
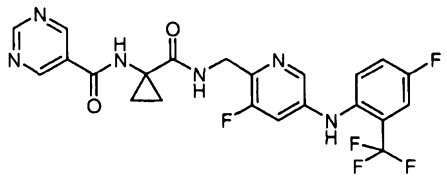
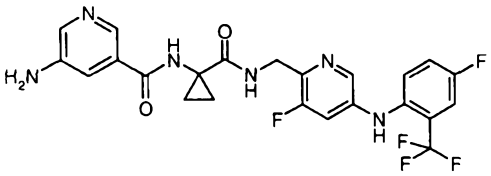
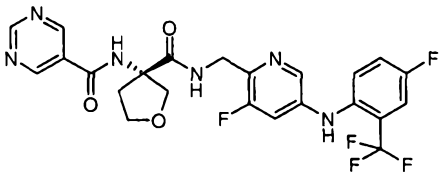
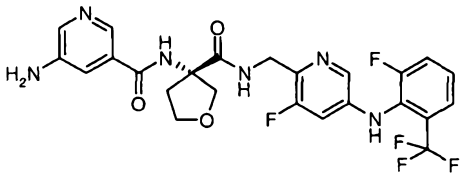
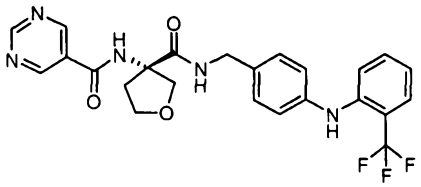
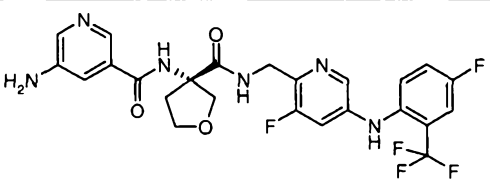
編號	結構
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	
(111)	
(112)	

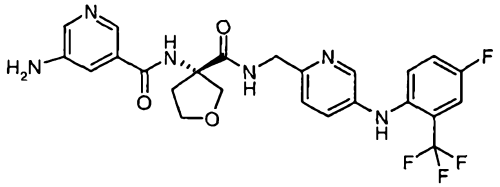
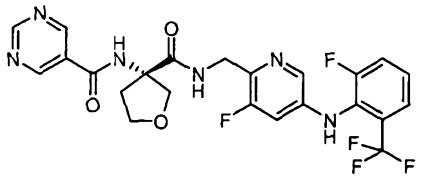
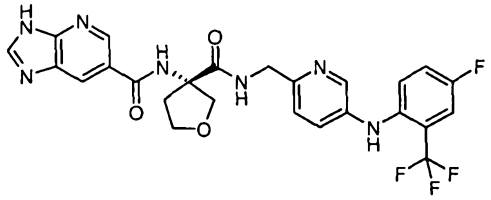
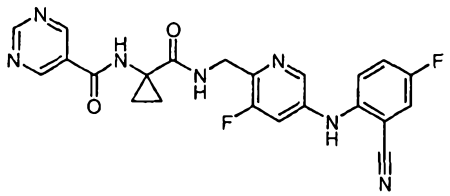
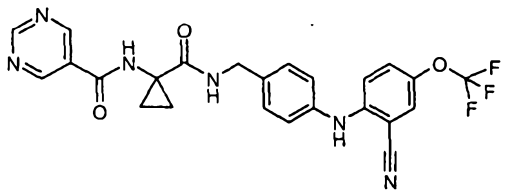
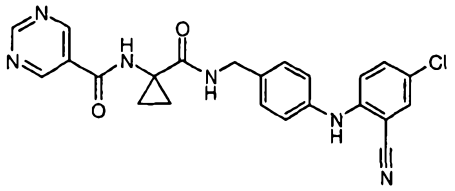
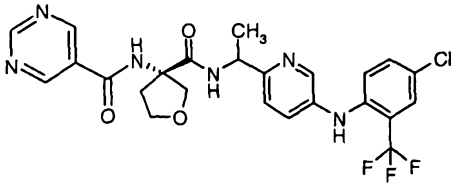
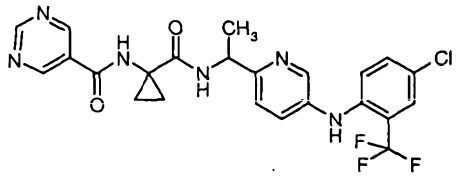
編號	結構
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	
(118)	
(119)	
(120)	
(121)	

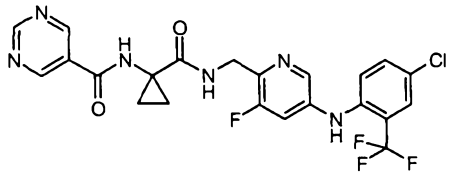
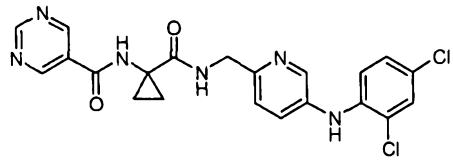
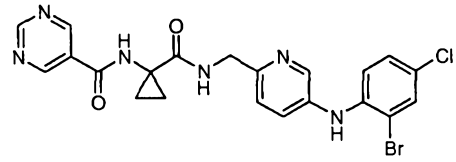
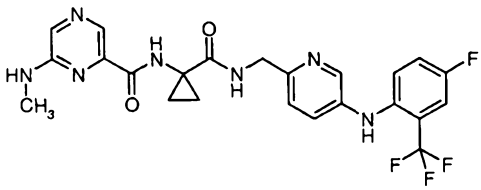
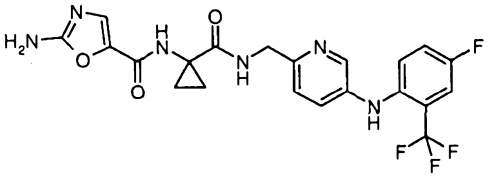
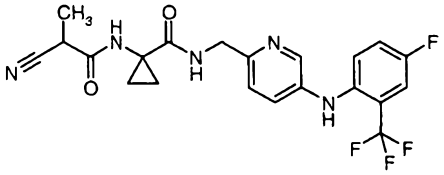
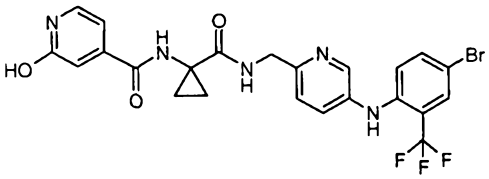
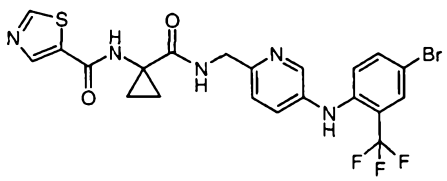
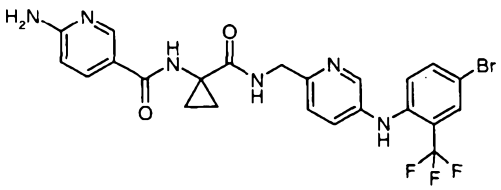
編號	結構
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	

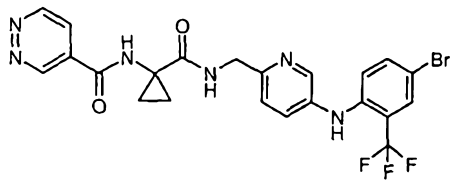
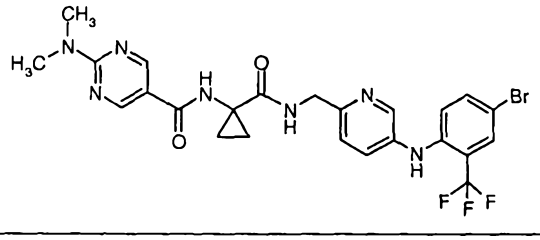
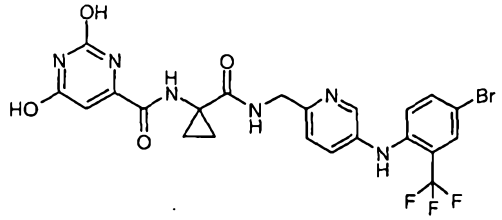
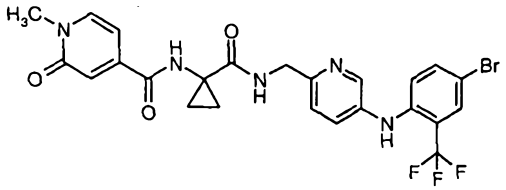
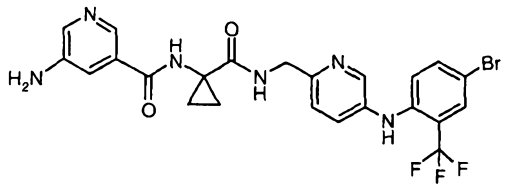
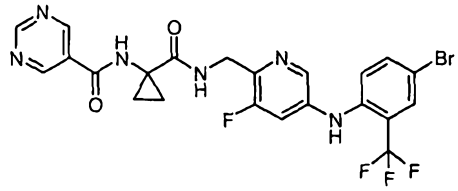
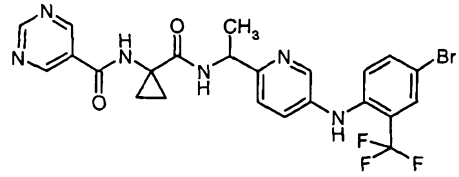
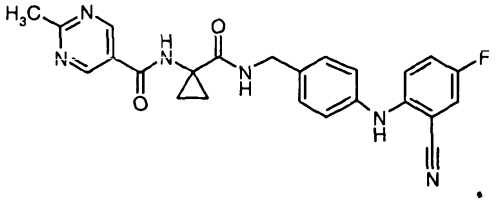
編號	結構
(131)	
(132)	
(133)	
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	
(139)	

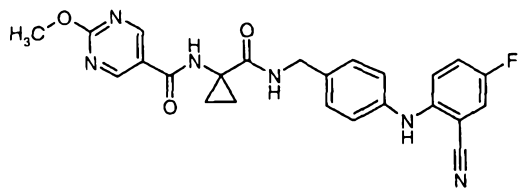
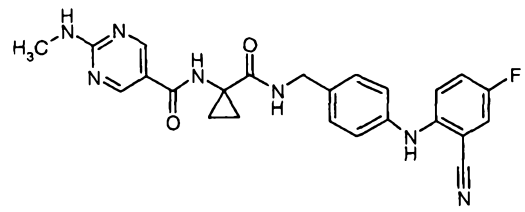
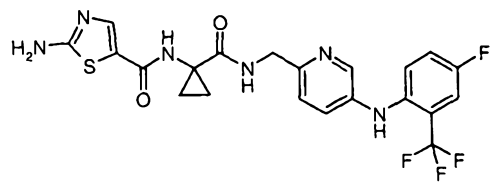
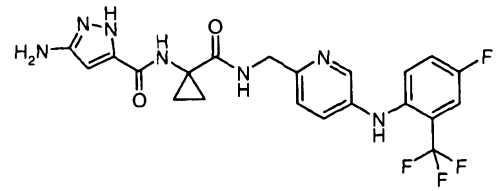
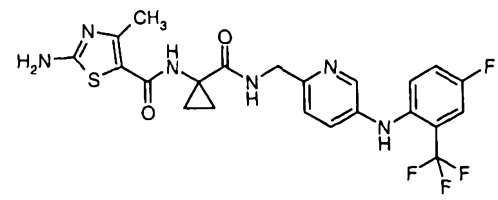
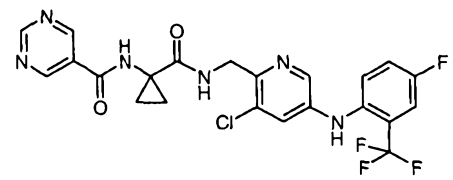
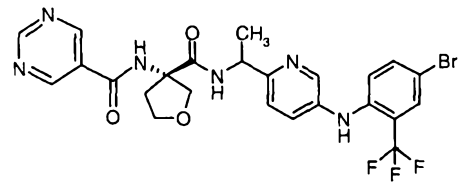
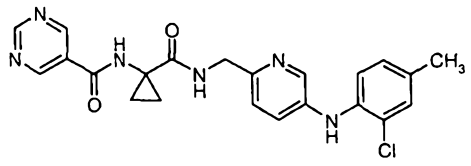
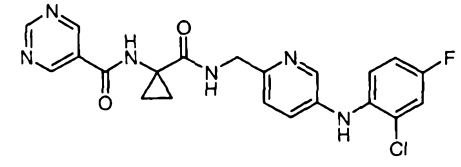
編號	結構
(140)	
(141)	
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	
(147)	

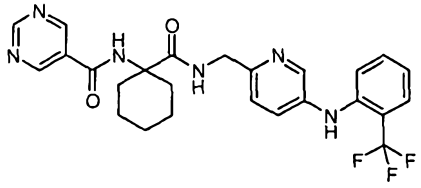
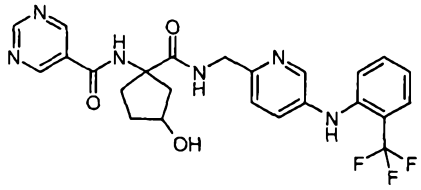
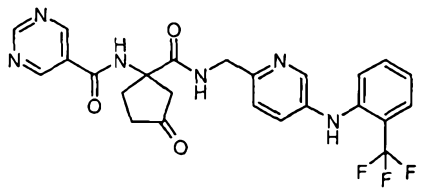
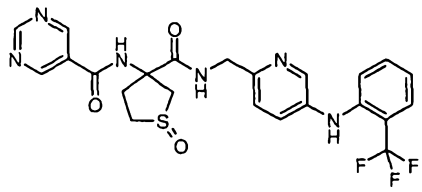
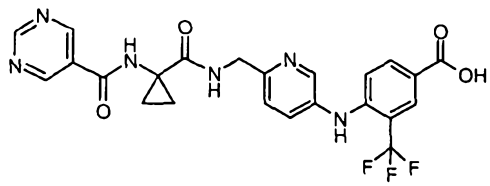
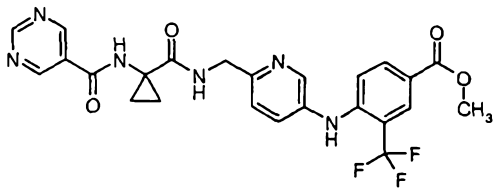
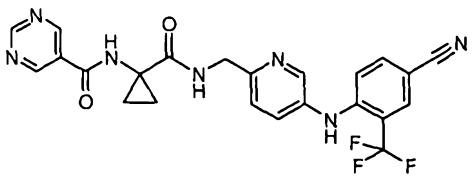
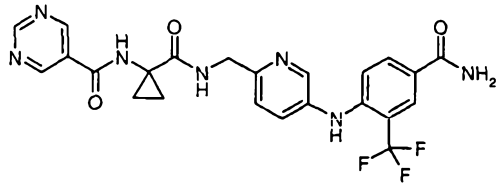
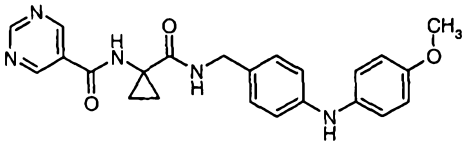
編號	結構
(148)	
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	
(156)	

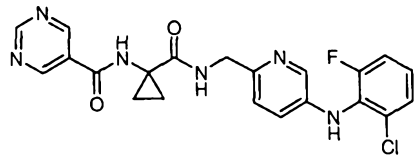
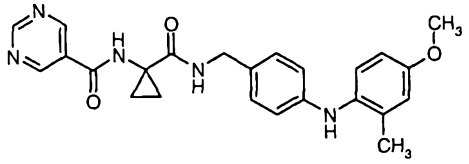
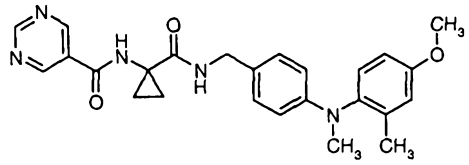
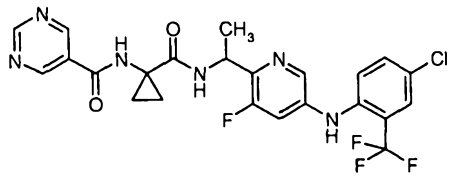
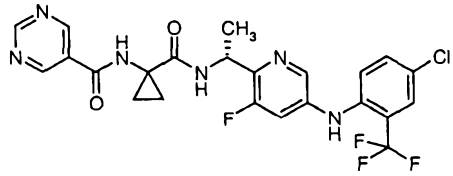
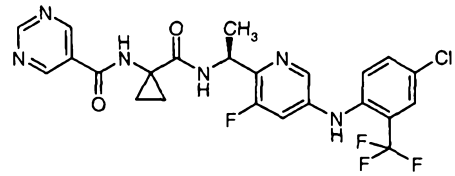
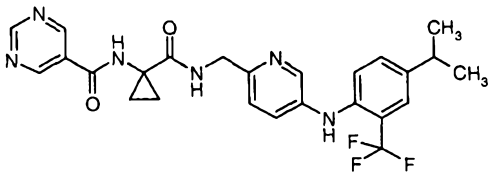
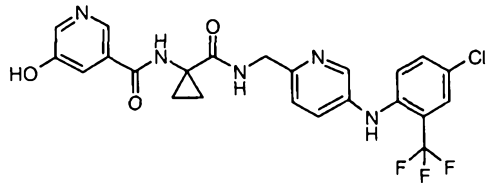
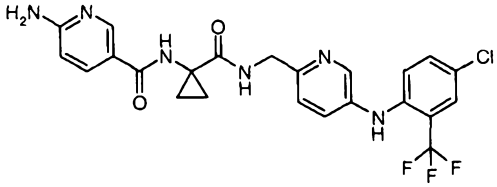
編號	結構
(157)	
(158)	
(159)	
(160)	
(161)	
(162)	
(163)	
(164)	

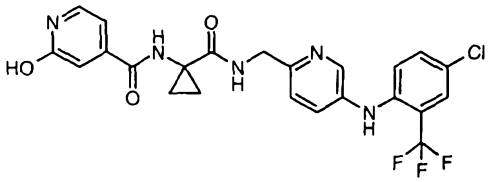
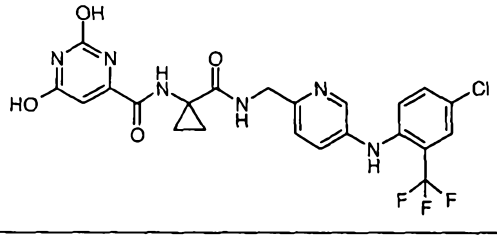
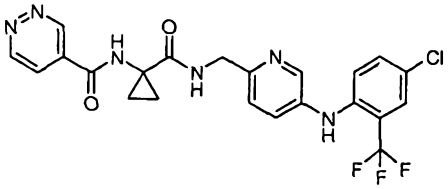
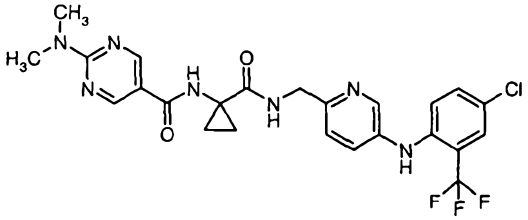
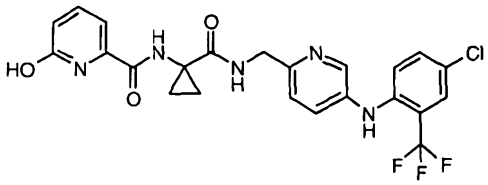
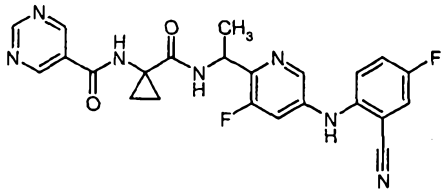
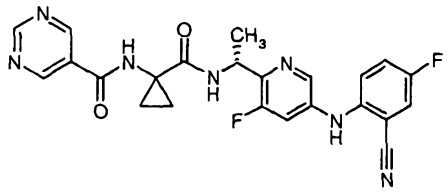
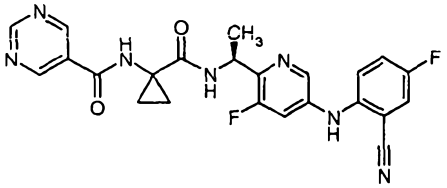
編號	結構
(165)	
(166)	
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	
(172)	
(173)	

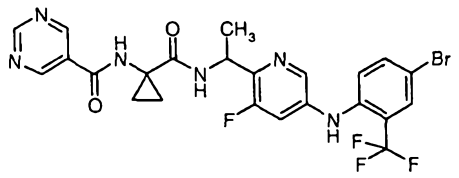
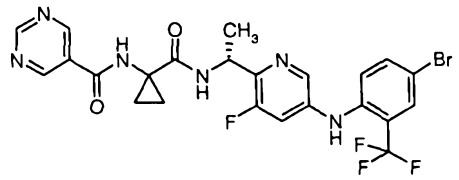
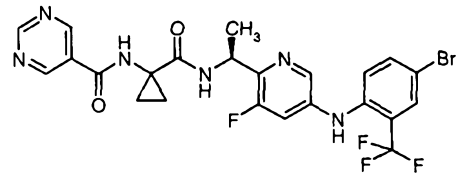
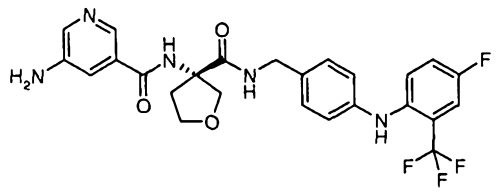
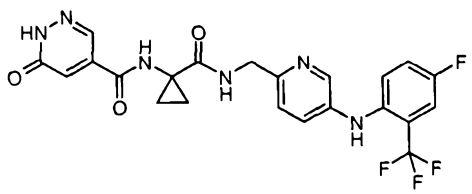
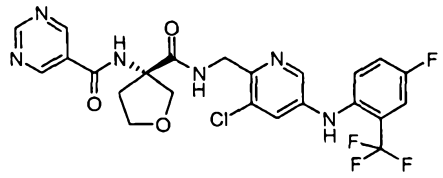
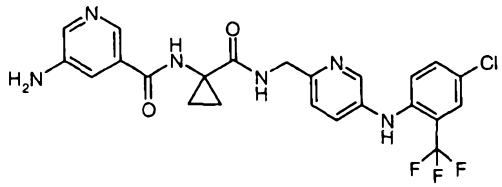
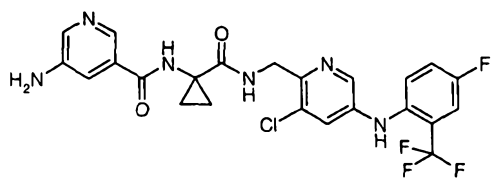
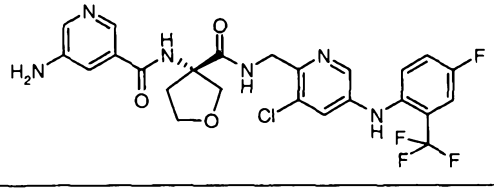
編號	結構
(174)	
(175)	
(176)	
(177)	
(178)	
(179)	
(180)	
(181)	

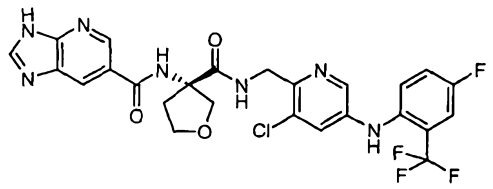
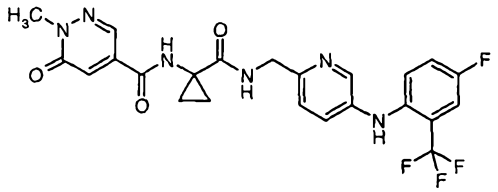
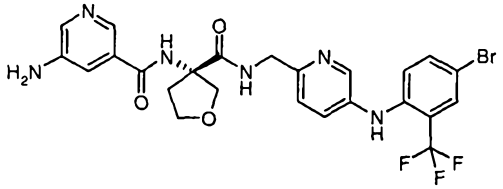
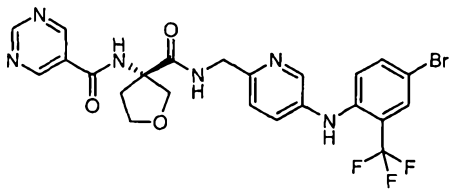
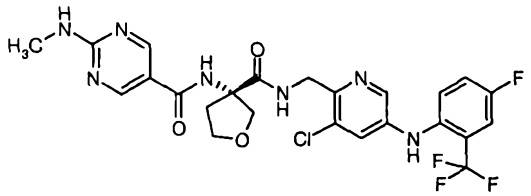
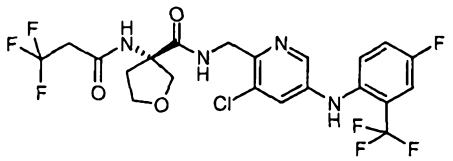
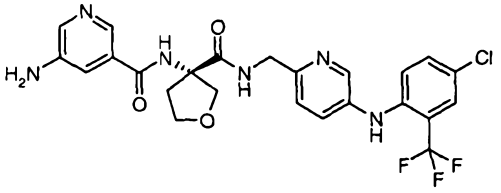
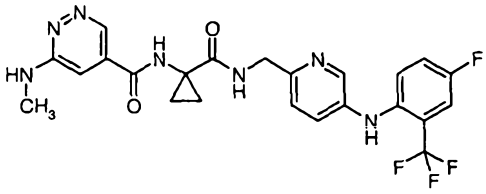
編號	結構
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	
(187)	
(188)	
(189)	
(190)	

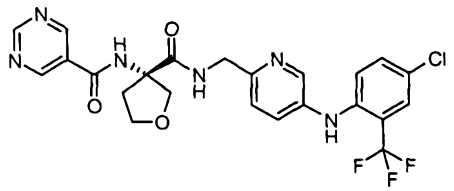
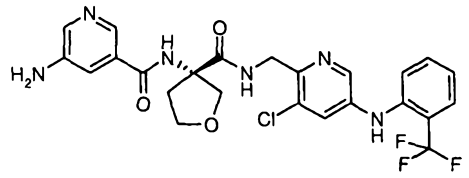
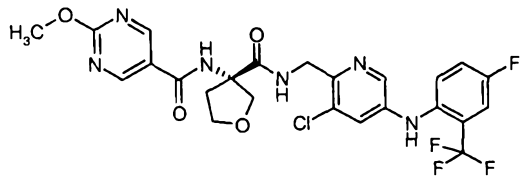
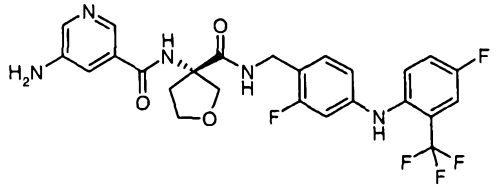
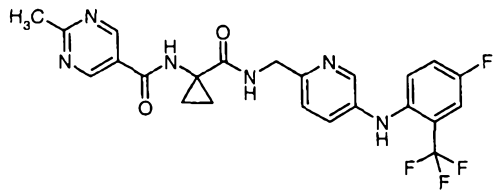
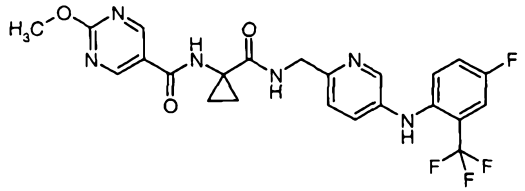
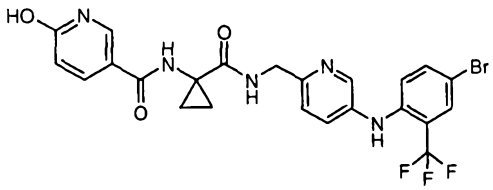
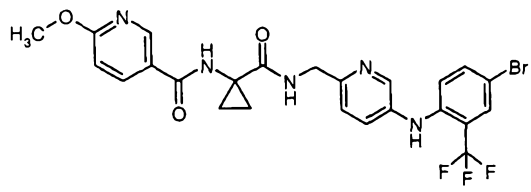
編號	結構
(191)	
(192)	
(193)	
(194)	
(195)	
(196)	
(197)	
(198)	
(199)	

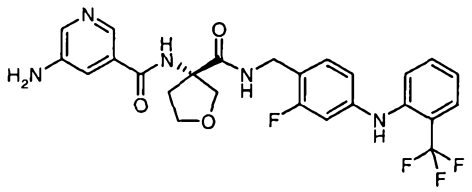
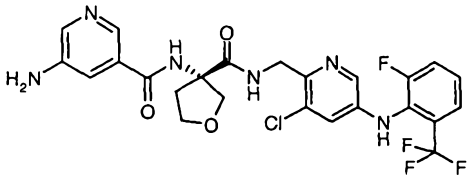
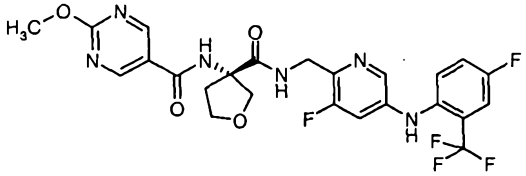
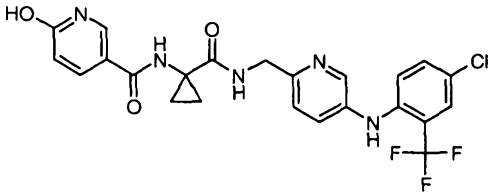
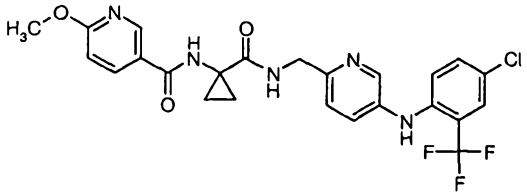
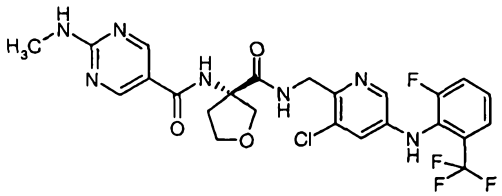
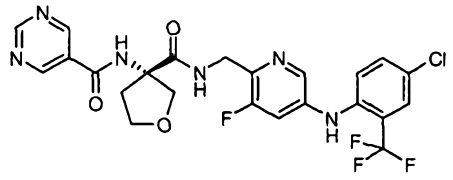
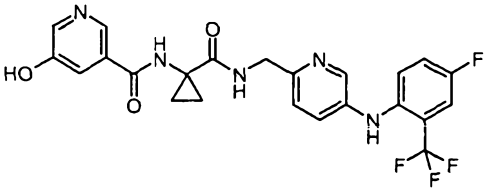
編號	結構
(200)	
(201)	
(202)	
(203)	
(203a)	
(203b)	
(204)	
(205)	
(206)	

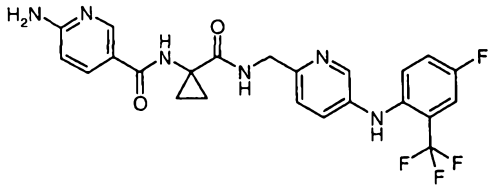
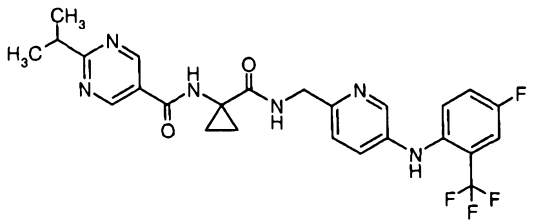
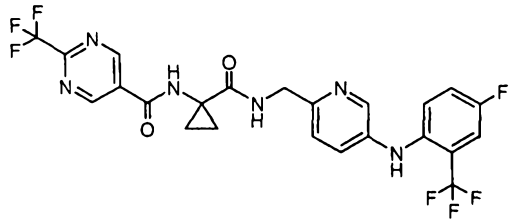
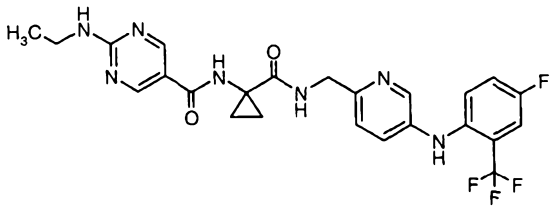
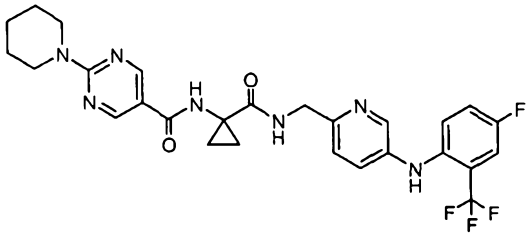
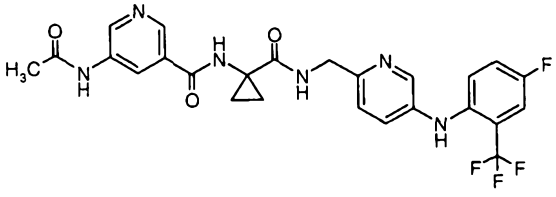
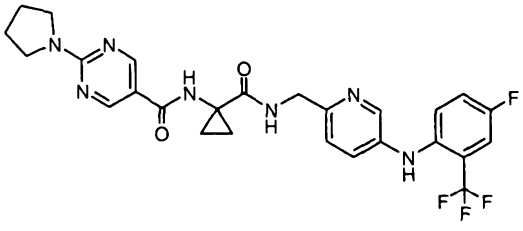
編號	結構
(207)	
(208)	
(209)	
(210)	
(211)	
(212)	
(212a)	
(212b)	

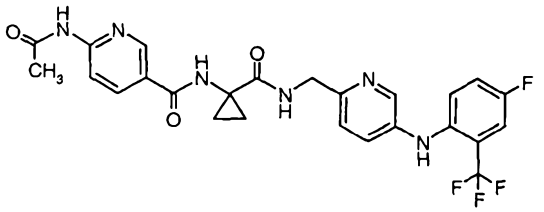
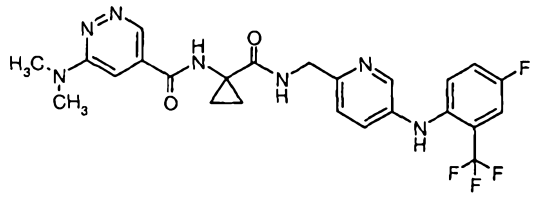
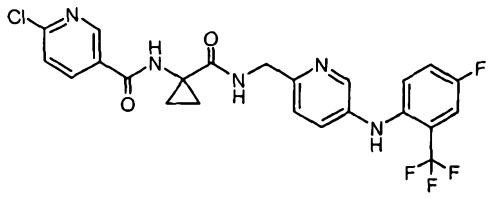
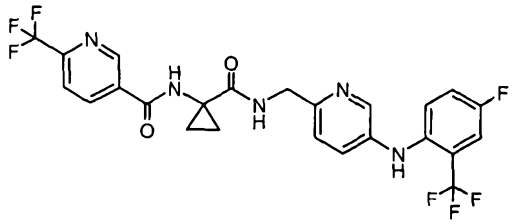
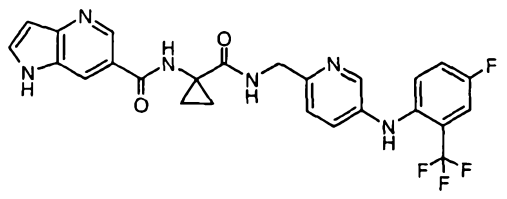
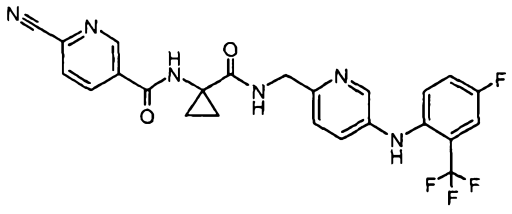
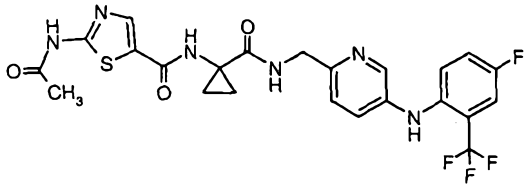
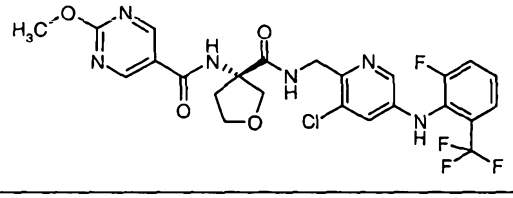
編號	結構
(213)	
(213a)	
(213b)	
(214)	
(215)	
(216)	
(217)	
(218)	
(219)	

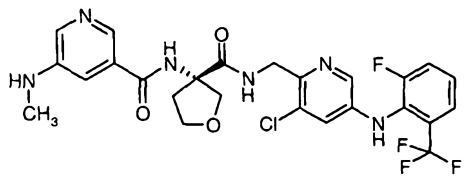
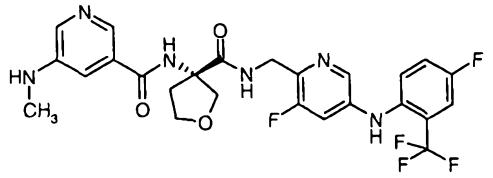
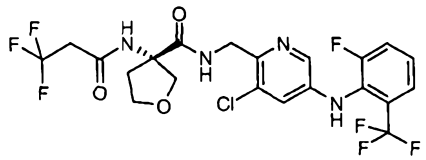
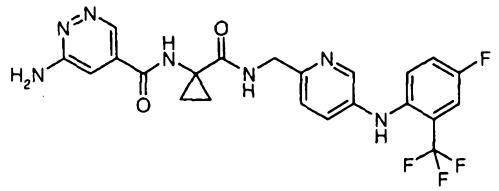
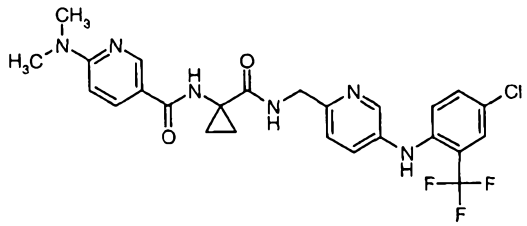
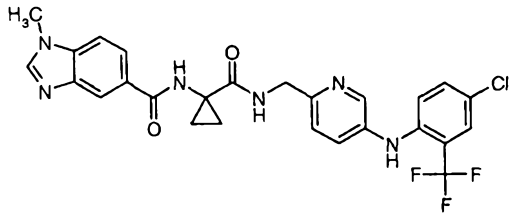
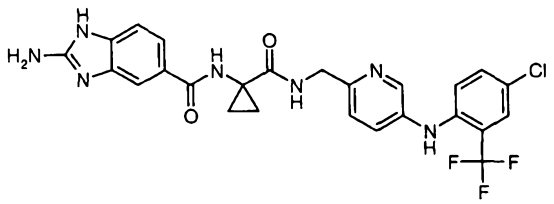
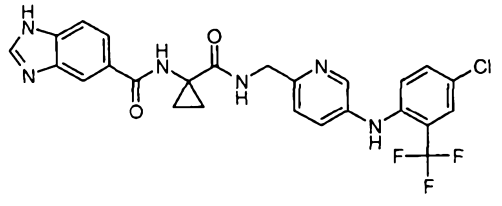
編號	結構
(220)	
(221)	
(222)	
(223)	
(224)	
(225)	
(226)	
(227)	

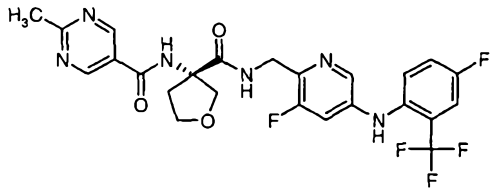
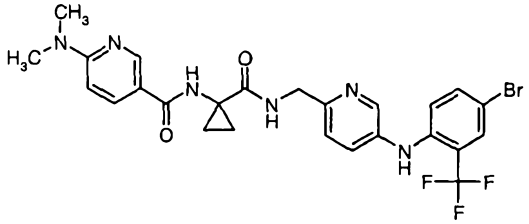
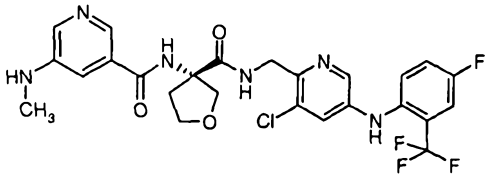
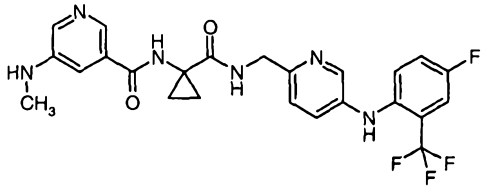
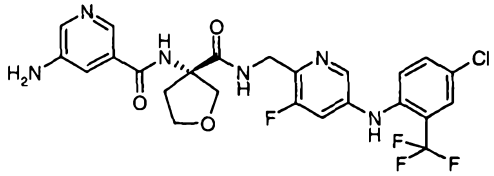
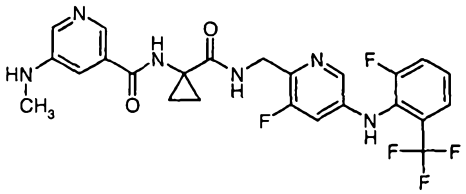
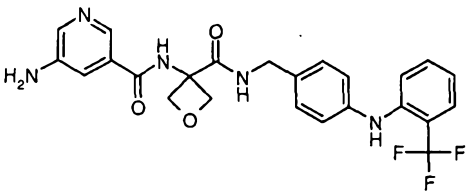
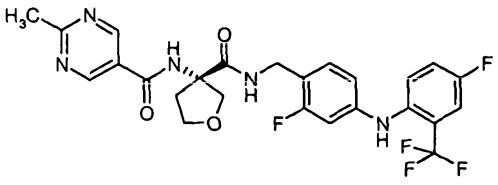
編號	結構
(228)	
(229)	
(230)	
(231)	
(232)	
(233)	
(234)	
(235)	

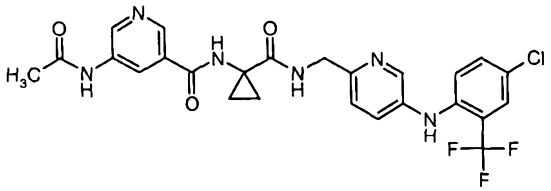
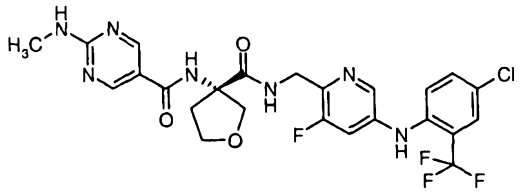
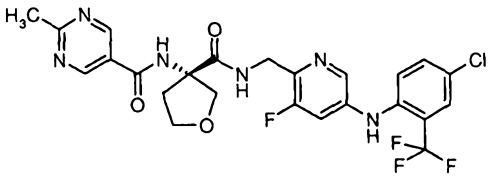
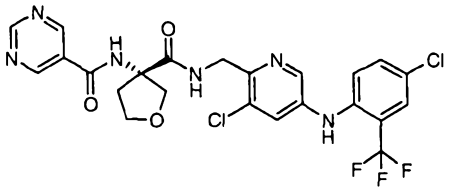
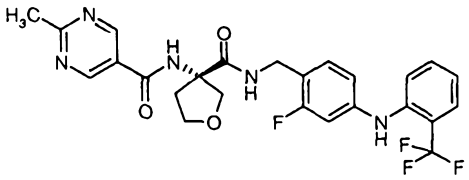
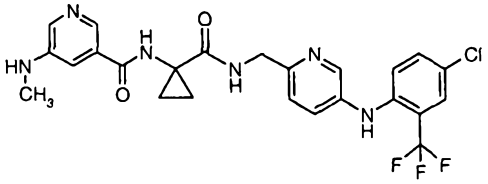
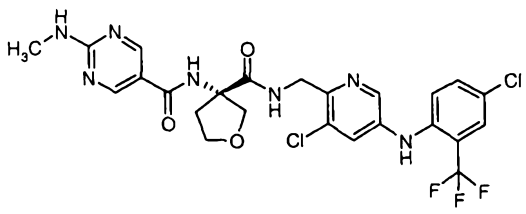
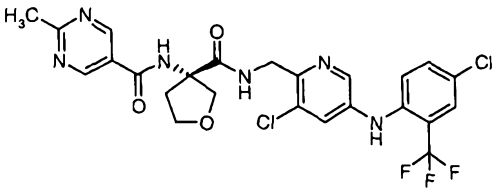
編號	結構
(236)	
(237)	
(238)	
(239)	
(240)	
(241)	
(242)	
(243)	

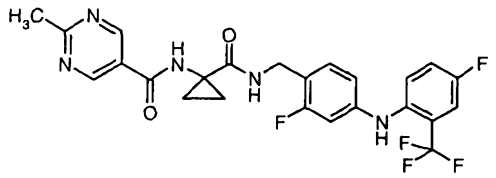
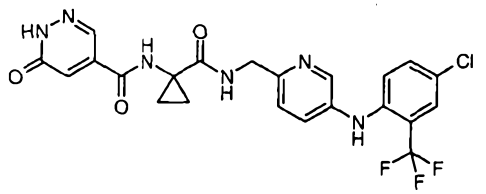
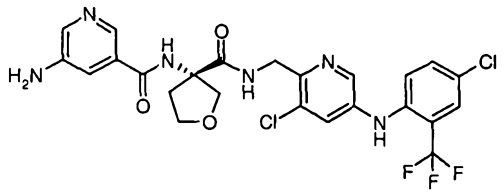
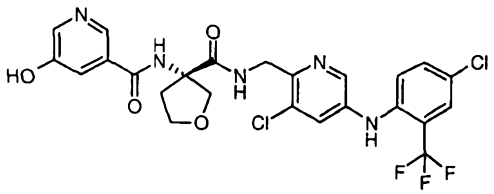
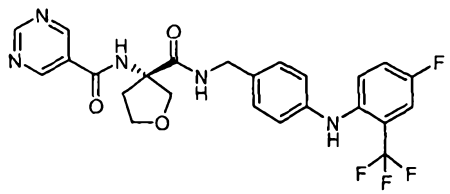
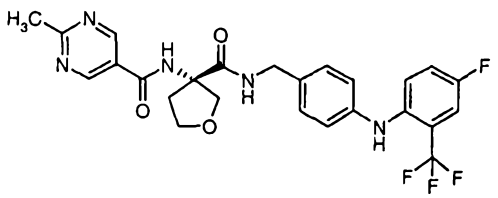
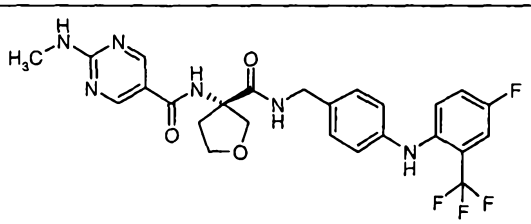
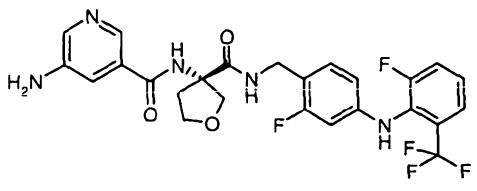
編號	結構
(244)	
(245)	
(246)	
(247)	
(248)	
(249)	
(250)	

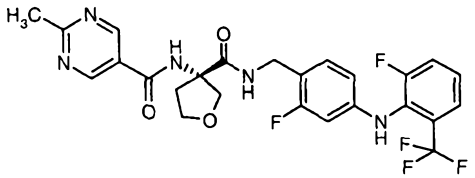
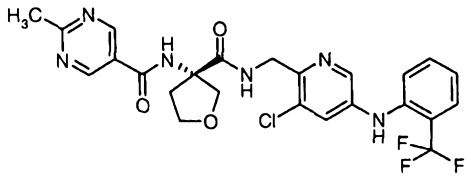
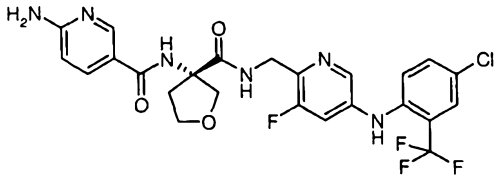
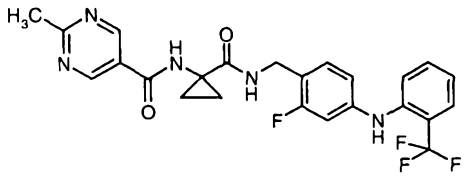
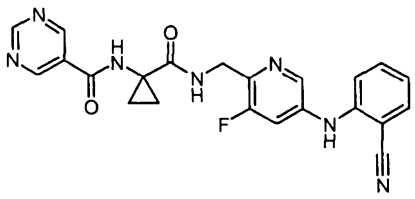
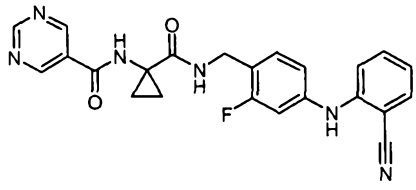
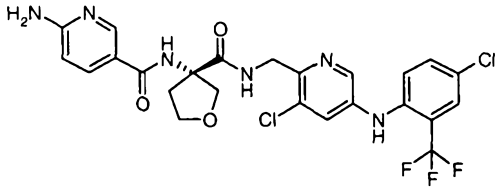
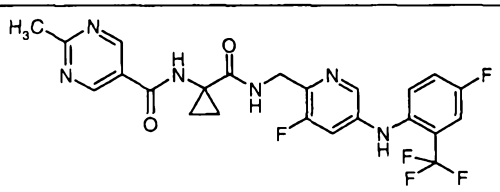
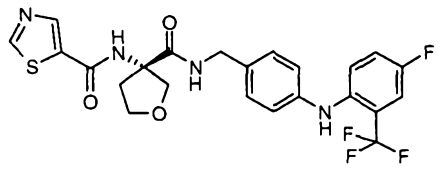
編號	結構
(251)	
(252)	
(253)	
(254)	
(255)	
(256)	
(257)	
(258)	

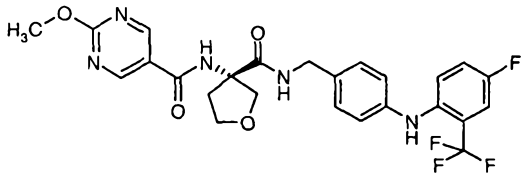
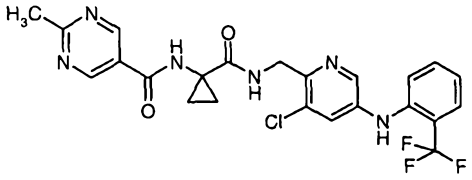
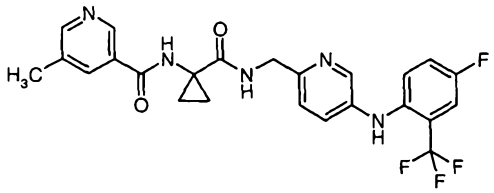
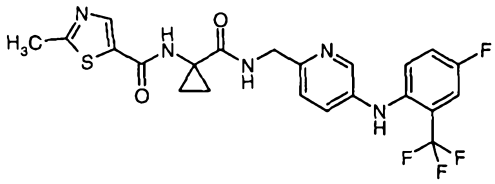
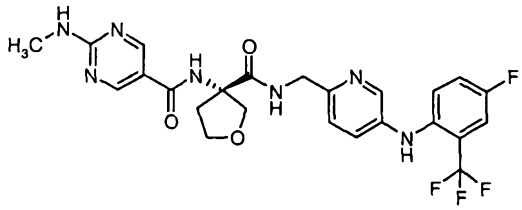
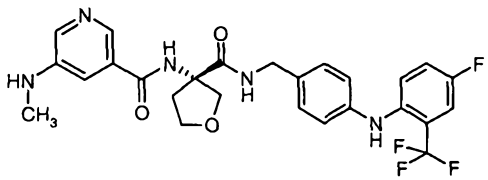
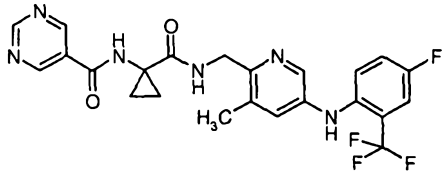
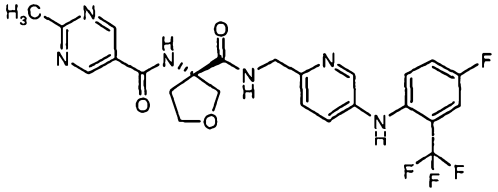
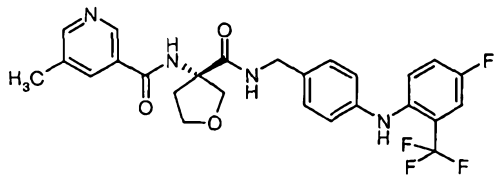
編號	結構
(258)	
(260)	
(261)	
(262)	
(263)	
(264)	
(265)	
(266)	

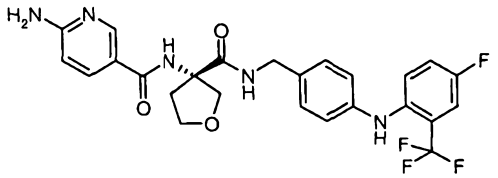
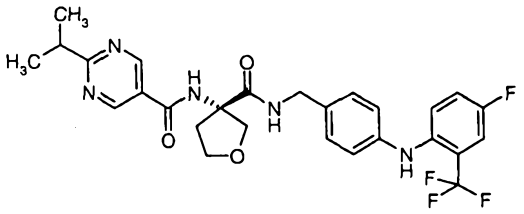
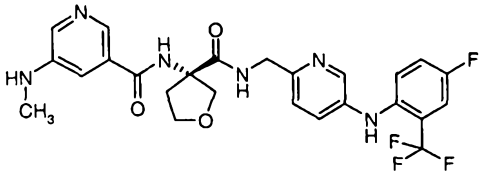
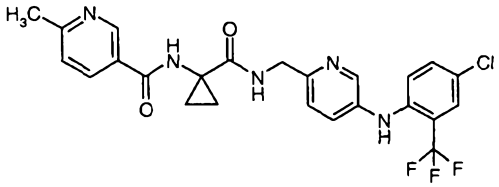
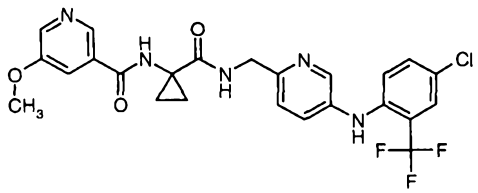
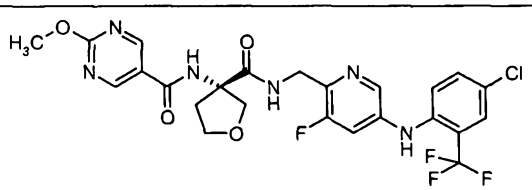
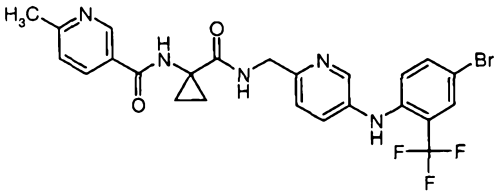
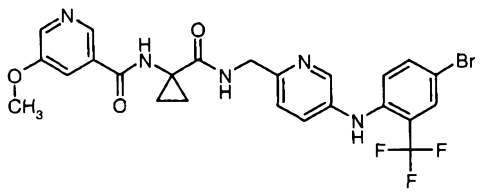
編號	結構
(267)	
(268)	
(269)	
(270)	
(271)	
(272)	
(273)	
(274)	

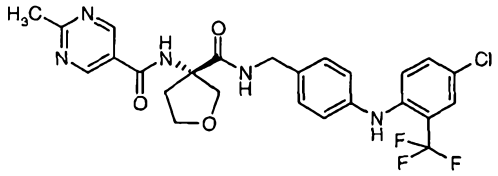
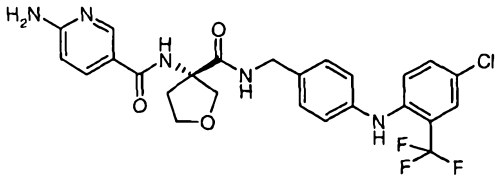
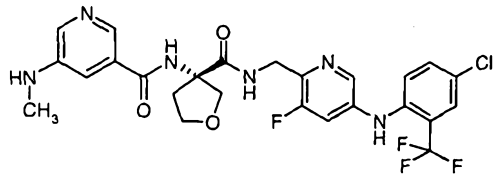
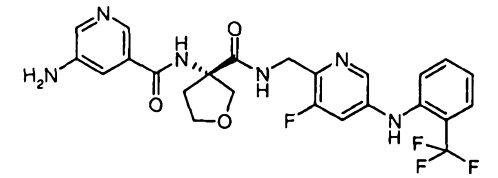
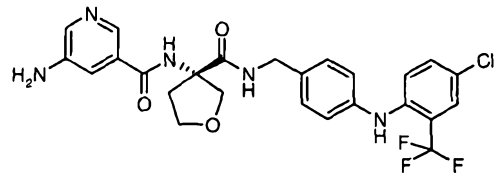
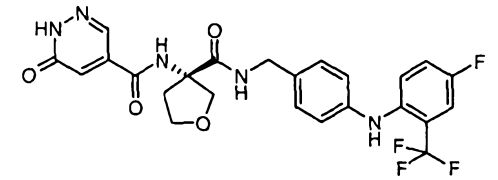
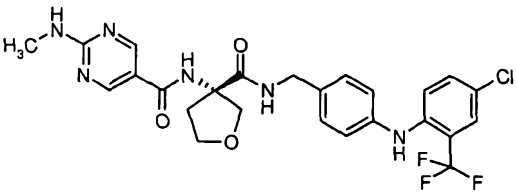
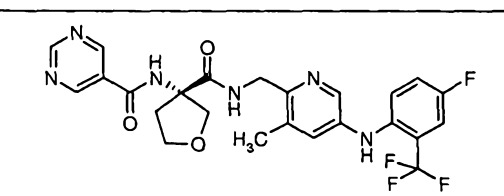
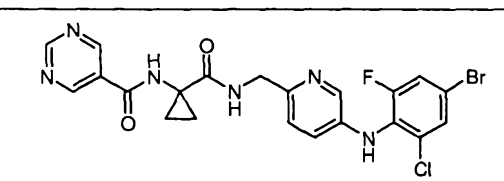
編號	結構
(275)	
(276)	
(277)	
(278)	
(279)	
(280)	
(281)	
(282)	

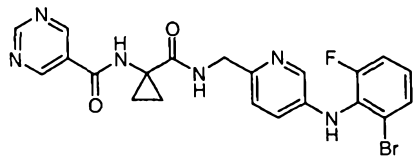
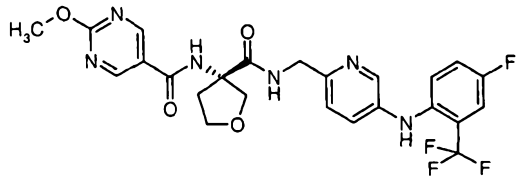
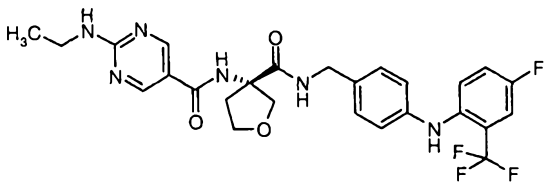
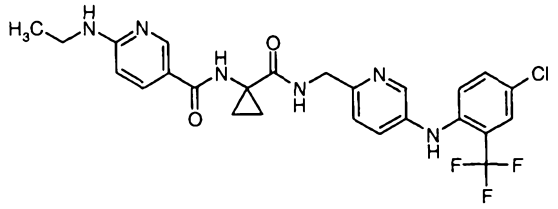
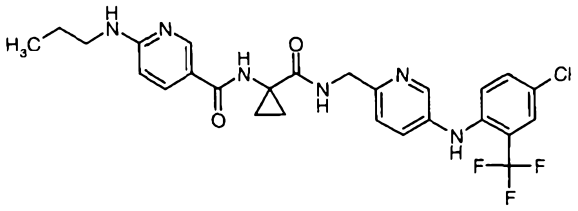
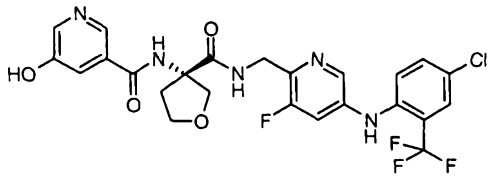
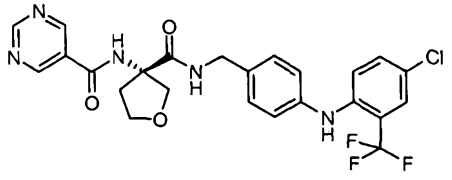
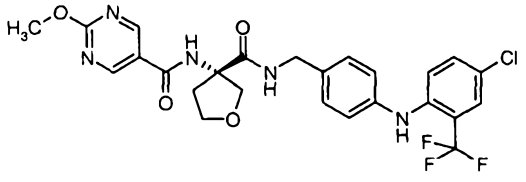
編號	結構
(283)	
(284)	
(285)	
(286)	
(287)	
(288)	
(289)	
(290)	

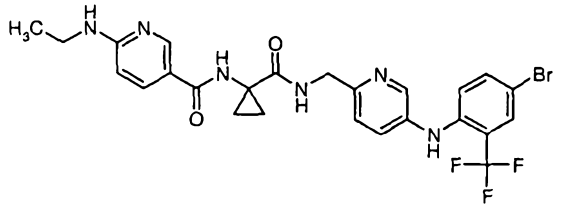
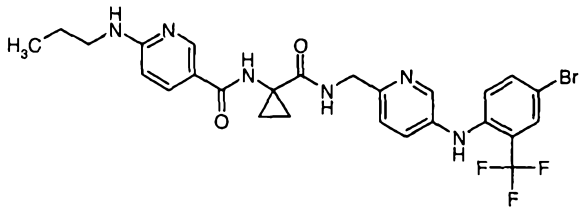
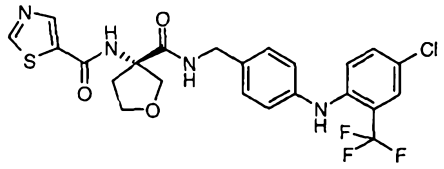
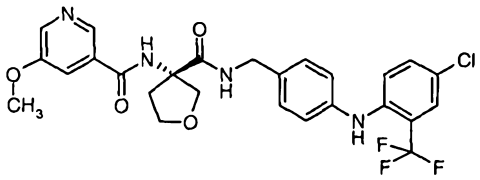
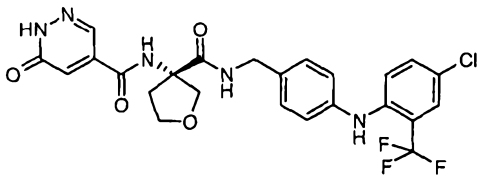
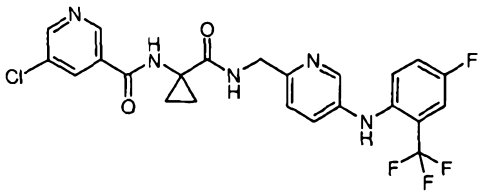
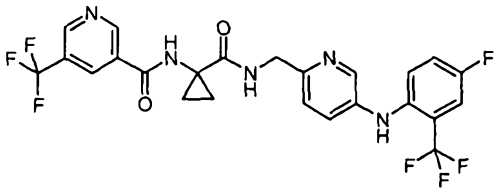
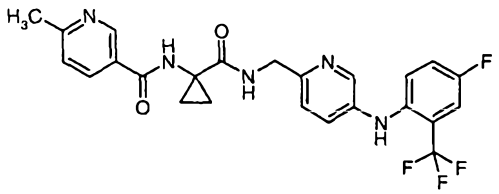
編號	結構
(291)	
(292)	
(293)	
(294)	
(295)	
(296)	
(297)	
(298)	
(299)	

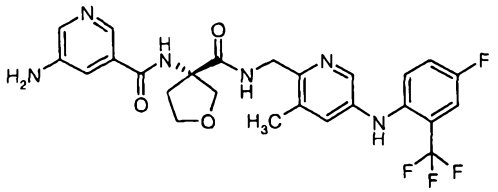
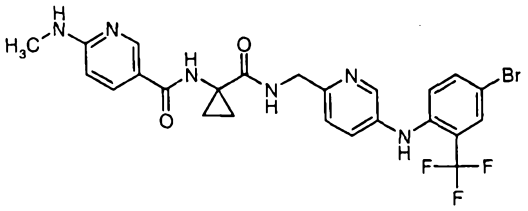
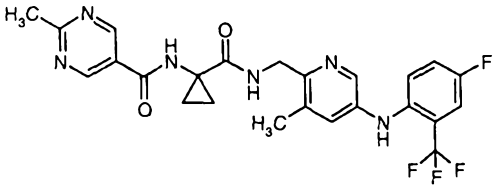
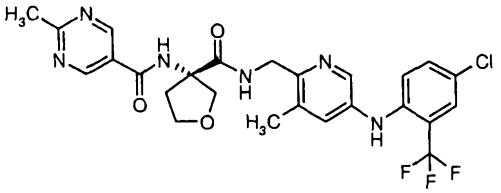
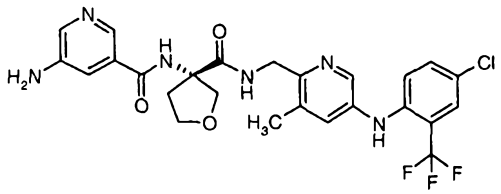
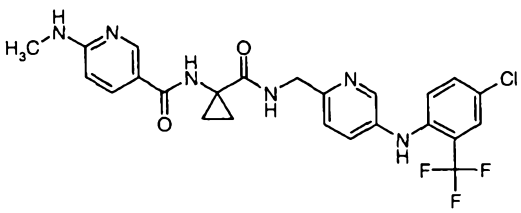
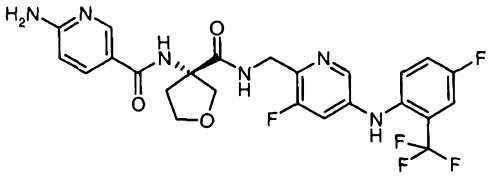
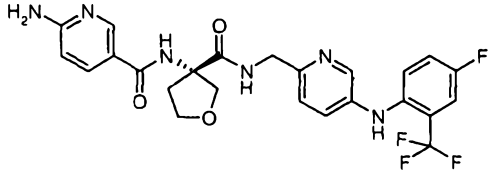
編號	結構
(300)	
(301)	
(302)	
(303)	
(304)	
(305)	
(306)	
(307)	
(308)	

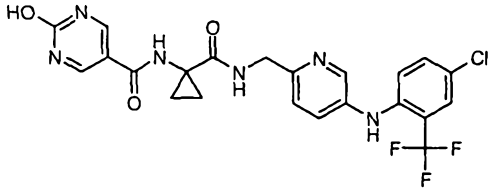
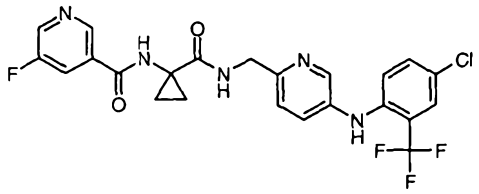
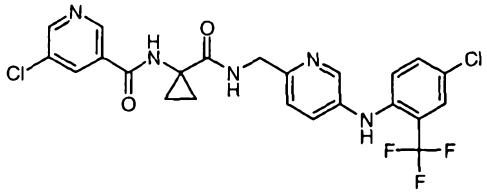
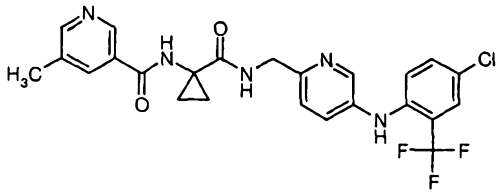
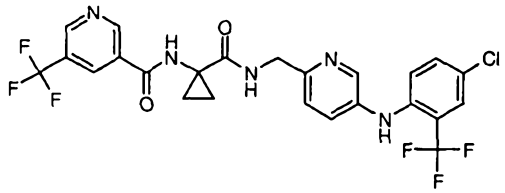
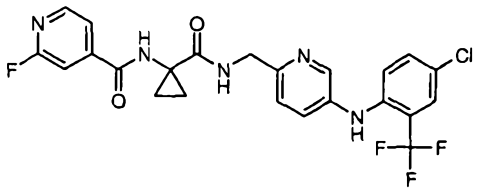
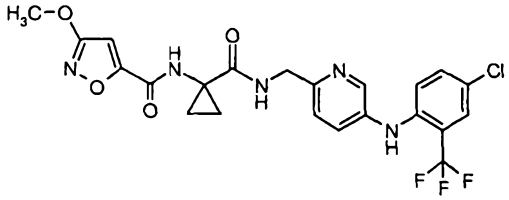
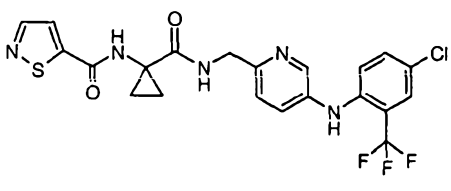
編號	結構
(309)	
(310)	
(311)	
(312)	
(313)	
(314)	
(315)	
(316)	

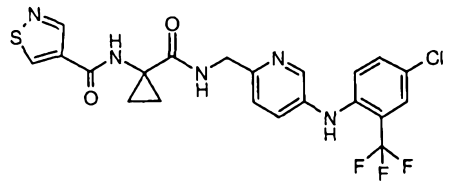
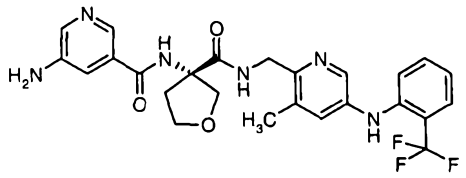
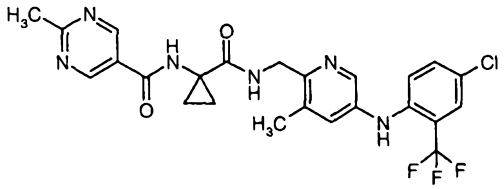
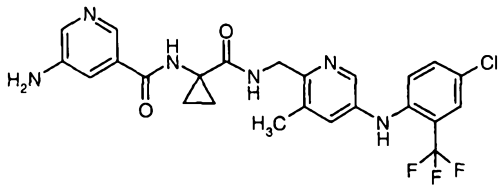
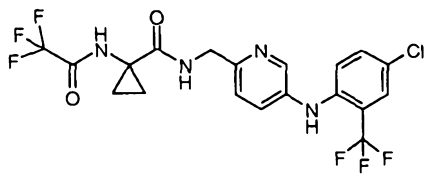
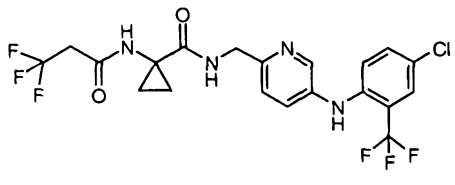
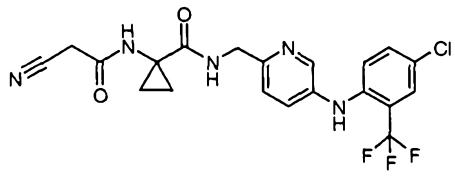
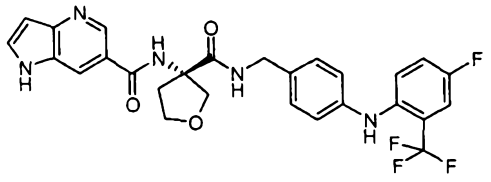
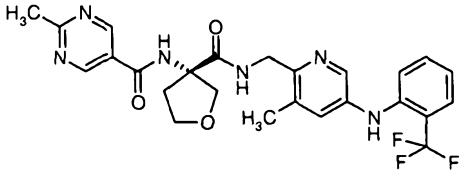
編號	結構
(317)	
(318)	
(319)	
(320)	
(321)	
(322)	
(323)	
(324)	
(325)	

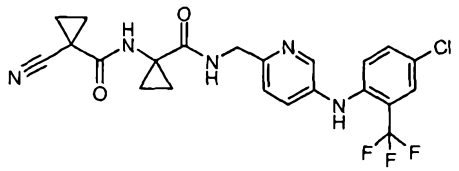
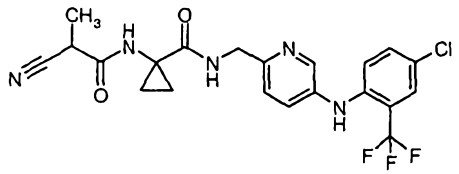
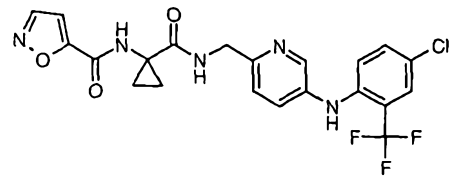
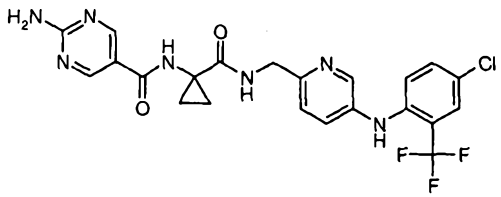
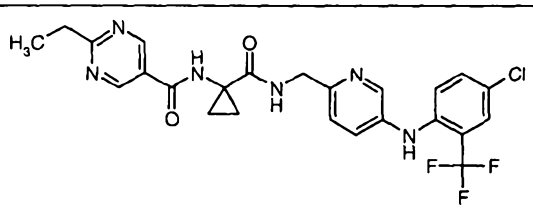
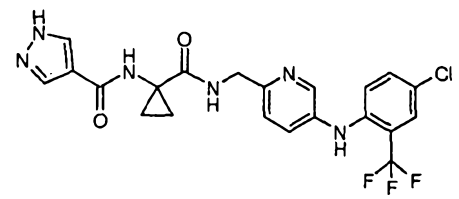
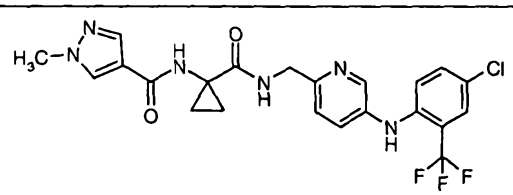
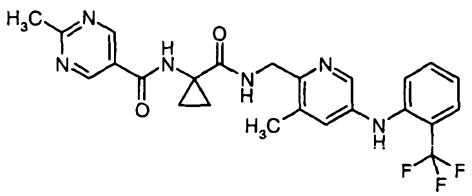
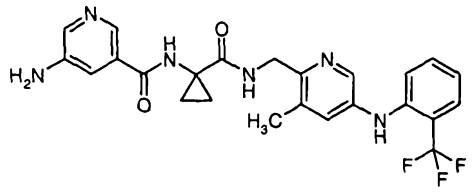
編號	結構
(326)	
(327)	
(328)	
(329)	
(330)	
(331)	
(332)	
(333)	

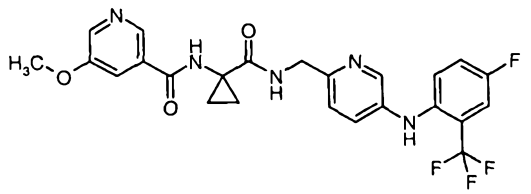
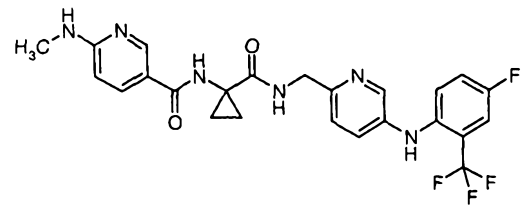
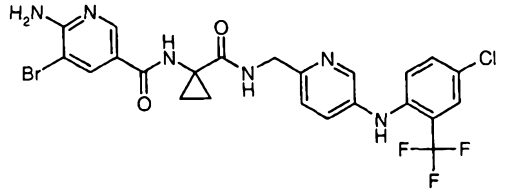
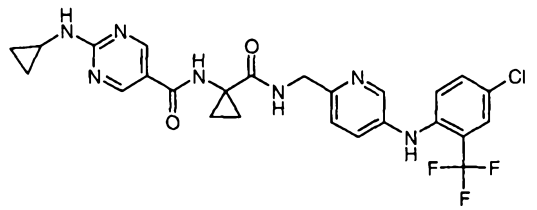
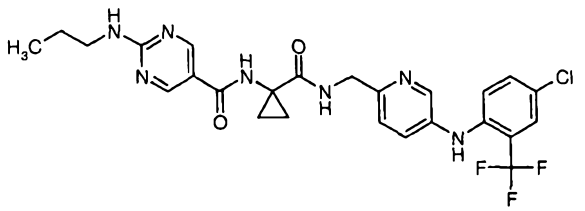
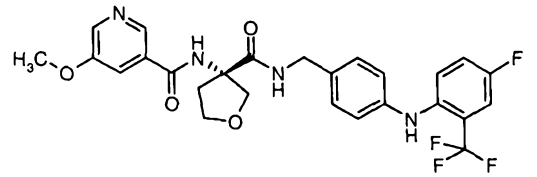
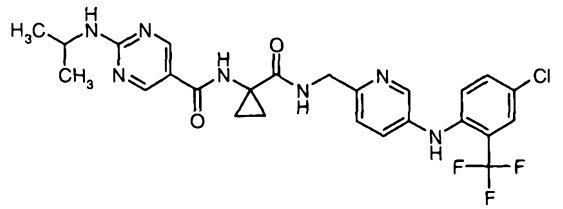
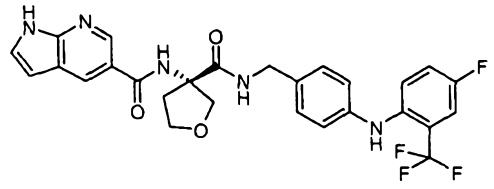
編號	結構
(334)	
(335)	
(336)	
(337)	
(338)	
(339)	
(340)	
(341)	

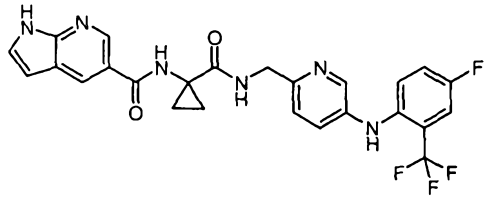
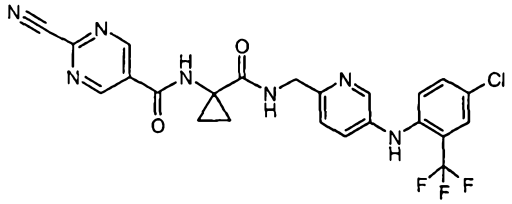
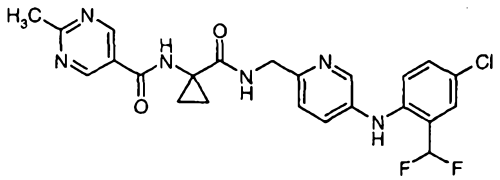
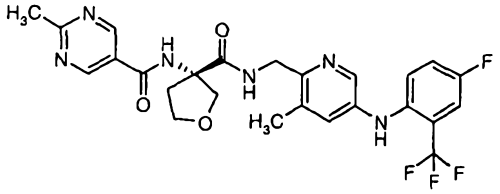
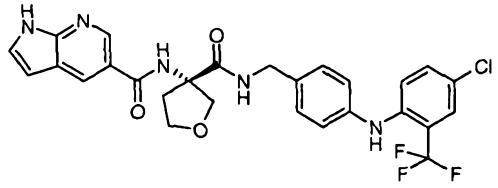
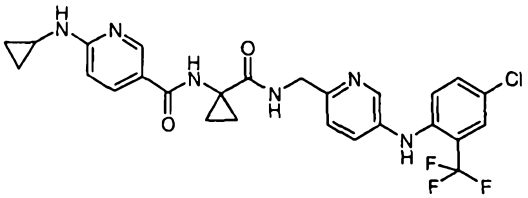
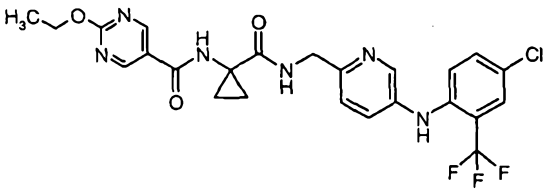
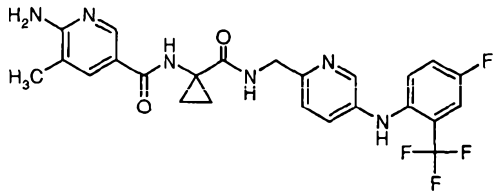
編號	結構
(342)	
(343)	
(344)	
(345)	
(346)	
(347)	
(348)	
(349)	

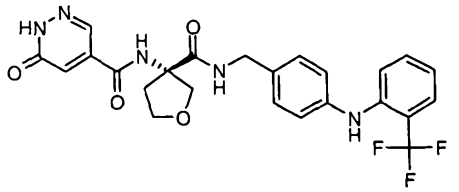
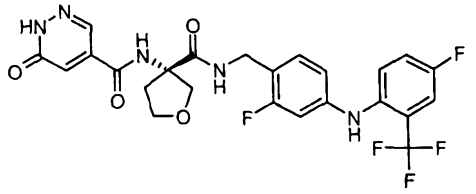
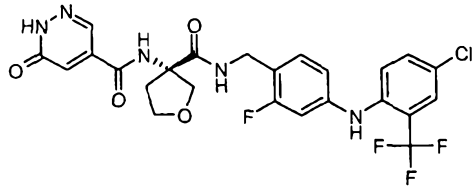
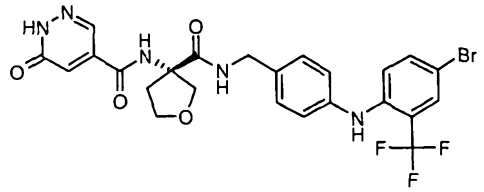
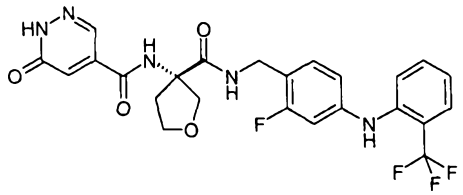
編號	結構
(350)	
(351)	
(352)	
(353)	
(354)	
(355)	
(356)	
(357)	

編號	結構
(358)	
(359)	
(360)	
(361)	
(362)	
(363)	
(364)	
(365)	
(366)	

編號	結構
(367)	
(368)	
(369)	
(370)	
(371)	
(372)	
(373)	
(374)	
(375)	

編號	結構
(376)	
(377)	
(378)	
(379)	
(380)	
(381)	
(382)	
(383)	

編號	結構
(384)	
(385)	
(386)	
(387)	
(388)	
(389)	
(390)	
(391)	

編號	結構
(392)	
(393)	
(394)	
(395)	
(396)	

其對掌異構物、非對映異構物、混合物及鹽。

29. 一種如請求項1至28其中一項之化合物與無機或有機酸或鹼之生理學上可接受鹽。

30. 一種藥劑，其含有如請求項1至28中至少一項之化合物，或如請求項29之生理學上可接受鹽，視情況伴隨著一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

31. 如請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28或29其中一項之化合物，其係作為藥劑使用。

32. 如請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28或29其中一項之化合物，其係用於製備藥劑，以供急性疼痛、內臟疼痛、神經病原性疼痛、炎性/疼痛受體所媒介之疼痛、腫瘤疼痛及頭痛疾病之急性與預防治療。

33. 一種如請求項1至24中至少一項之化合物製備藥劑之用途，該藥劑係用於急性與預防治療骨關節炎。

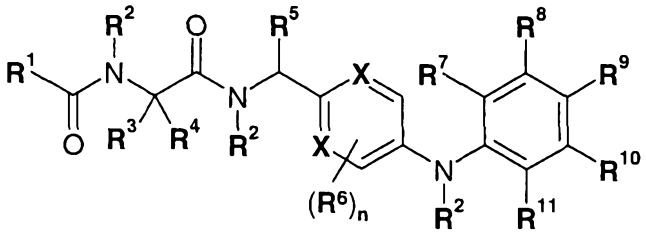
34. 一種製備如請求項30之藥劑之方法，其特徵在於將如請求項1至29中至少一項之化合物，藉由非化學方法摻入一或多種惰性載劑及/或稀釋劑中。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



, (I)