



(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 201242951 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：100143674

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07D231/56 (2006.01)

C07D249/20 (2006.01)

C07D263/57 (2006.01)

C07D277/66 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D405/04 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

C07D417/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61K31/423 (2006.01)

A61K31/428 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/443 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/11/30 日本

2010-266097

2011/08/10 日本

2011-175330

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司(日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：安間常雄 YASUMA, TSUNEO (JP)；鎌田信 KAMATA, MAKOTO (JP)；山下徹 YAMASHITA, TOHRU (JP)；廣瀨英喜 HIROSE, HIDEKI (JP)；村上正鷹 MURAKAMI, MASATAKA (JP)；喜名朝人 KINA, ASATO (JP)；米森和子 YONEMORI, KAZUKO (JP)；溝尻亮 MIZOJIRI, RYO (JP)；藤森郁男 FUJIMORI, IKUO (JP)；藤本卓也 FUJIMOTO, TAKUYA (JP)；池田善一 IKEDA, ZENICHI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 402 頁

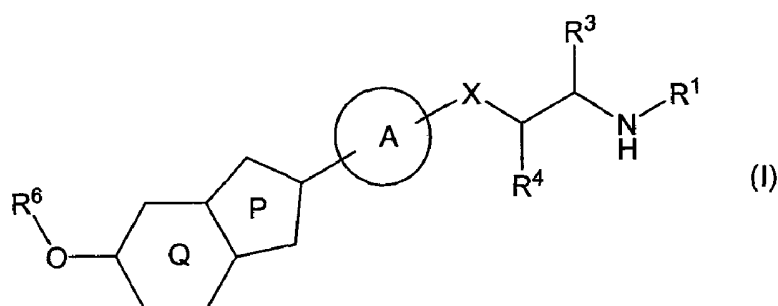
(54)名稱

雙環化合物

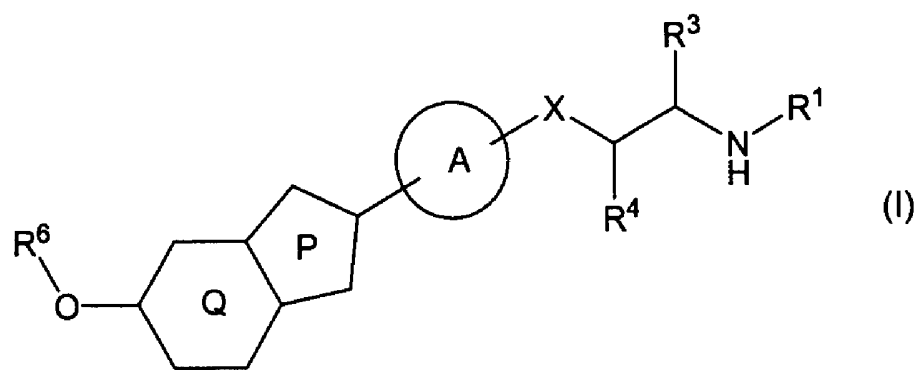
BICYCLIC COMPOUND

(57)摘要

本發明提供一種具有乙醯輔酶 A 羧化酶(ACC)抑制活性之化合物，其有用於作為預防或治療肥胖、糖尿病等之藥劑且具有優越功效。本發明係有關於如式(I)所示之化合物或其鹽：



其中各符號之定義如說明書所述。





(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 201242951 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：100143674

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07D231/56 (2006.01)

C07D249/20 (2006.01)

C07D263/57 (2006.01)

C07D277/66 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D405/04 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

C07D417/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61K31/423 (2006.01)

A61K31/428 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/443 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/11/30 日本

2010-266097

2011/08/10 日本

2011-175330

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司(日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：安間常雄 YASUMA, TSUNEO (JP)；鎌田信 KAMATA, MAKOTO (JP)；山下徹 YAMASHITA, TOHRU (JP)；廣瀨英喜 HIROSE, HIDEKI (JP)；村上正鷹 MURAKAMI, MASATAKA (JP)；喜名朝人 KINA, ASATO (JP)；米森和子 YONEMORI, KAZUKO (JP)；溝尻亮 MIZOJIRI, RYO (JP)；藤森郁男 FUJIMORI, IKUO (JP)；藤本卓也 FUJIMOTO, TAKUYA (JP)；池田善一 IKEDA, ZENICHI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 402 頁

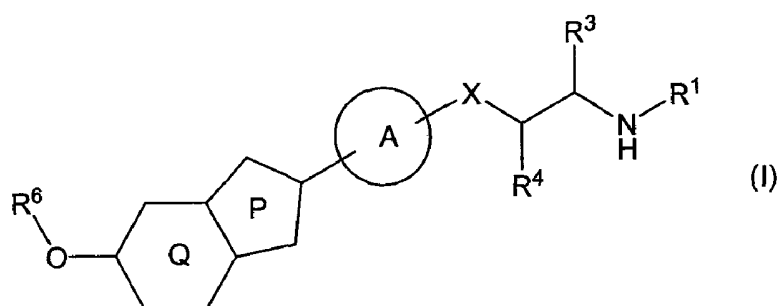
(54)名稱

雙環化合物

BICYCLIC COMPOUND

(57)摘要

本發明提供一種具有乙醯輔酶 A 羧化酶(ACC)抑制活性之化合物，其有用於作為預防或治療肥胖、糖尿病等之藥劑且具有優越功效。本發明係有關於如式(I)所示之化合物或其鹽：



其中各符號之定義如說明書所述。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於具有乙醯輔酶 A 羧化酶(本說明書有時略稱為 ACC)抑制活性的雙環化合物，及其有用於作為預防或治療肥胖、糖尿病、高血壓、高血脂症、心臟衰竭、糖尿病併發症、代謝症候群、肌肉萎縮症、癌症等。

【先前技術】

ACC 係將乙醯輔酶 A 轉變為丙二醯輔酶 A 的酵素，及且於脂肪酸代謝中催化速率決定反應。丙二醯輔酶 A，由 ACC 催化反應產生，在粒線體中依回饋抑制肉鹼棕櫚醯基轉移酶-1(CPT-1)，及抑制脂肪酸氧化。因此，ACC 在肝臟及骨骼肌中對醣及脂肪酸的使用之間的平衡扮演主要調控角色，且進及，調控肝臟、骨骼肌及脂肪組織中的胰島素敏感性。

由抑制 ACC 之及丙二醯輔酶 A 的程度降低可促進脂肪酸氧化的提升，及降低肝臟中富含三酸甘油酯(TG)脂蛋白(VLDL)的分泌，調節胰臟中胰島素分泌，且進及改善肝臟、骨骼肌及脂肪組織中的胰島素敏感性。

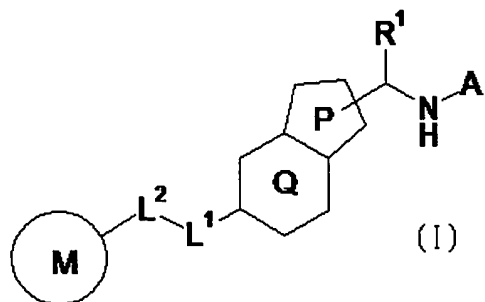
另外，以具 ACC 抑制作用之化合物的長時期投藥投藥，可明顯地降低肝臟及脂肪組織之 TG 含量，且對攝取低脂肪飲食之肥胖測試對象，因促進脂肪酸氧化及抑制脂肪酸之從新生(de novo)合成，及選擇性地減少體內脂肪。

因此，具 ACC 抑制作用之化合物非常有用於預防或治療代謝症候群、肥胖、高血壓、糖尿病、與動脈粥樣硬化

相關的心血管疾病等。

另一方面，專利文件 1(WO 2010/050445)已揭示下列化合物。

如下式所示化合物或其鹽：



其中，A 為醯基或視需要經取代之 5-或 6-員芳族環基；
環 M 為視需要縮合之 5-至 7-員環，其視需要再經取代者；

對於環 P 及環 Q

(1)環 P 為視需要再經取代之 5-員雜環，環 Q 為視需要再經取代之 6-員環，及環 P 與環 Q 稠合形成視需要再經取代之雙環芳族雜環，或

(2)環 P 為視需要再經取代之 5-員非芳族環，環 Q 為視需要再經取代之 6-員芳族環，且環 P 與環 Q 稠合形成視需要再經取代之雙環非芳族環；

R¹ 為視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基或視需要經取代之 C₃₋₆ 環烷基；及

L¹ 及 L² 為

(1)分別為視需要經取代之亞甲基、O、S、SO 或 SO₂，或

(2)L¹ 及 L² 組合形成視需要經取代之伸乙烯基或伸乙炔基，

及限制條件為排除下列者(a)其中 A 為 α-胺基異丁醯基的

化合物；和

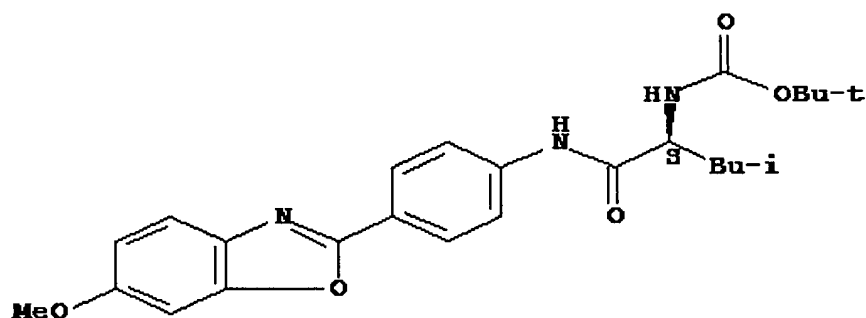
(b)其中 A 為 5-或 6-員芳族環基且經下述式取代

式： $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOR}^{\text{A}1}$ 所示基團(其中 $\text{R}^{\text{A}1}$ 為氫原子或 C_{1-6} 烷基)，或

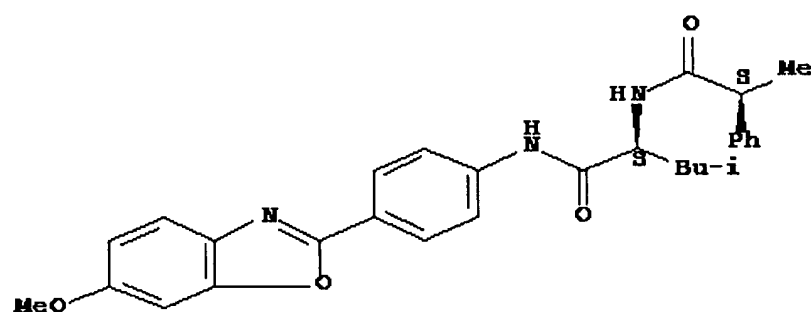
式： $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A}2}-\text{CR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{A}4}-\text{CR}^{\text{A}5}\text{R}^{\text{A}6}-\text{COOR}^{\text{A}7}$ 所示基團，其中， $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $\text{R}^{\text{A}5}$ 及 $\text{R}^{\text{A}7}$ 分別為氫原子或 C_{1-6} 烷基；及 $\text{R}^{\text{A}6}$ 為氫原子、 C_{1-6} 烷基或羥基。

另外，非專利文件 1(分析科學(1994), 10(1), 頁 17- 23)已報導下列化合物。

下式所示化合物：

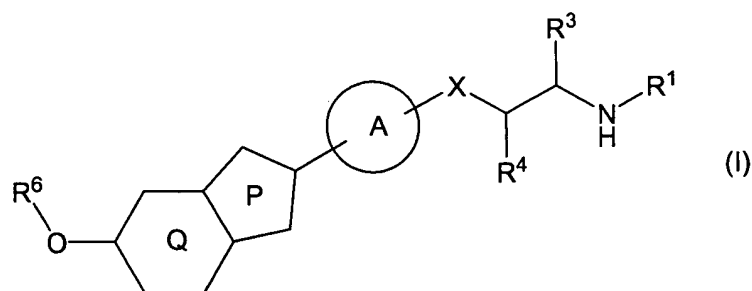


或式：



另外，專利文件 2(WO 2011/136385)已揭示下列化合物。

下式所示化合物或其鹽：



其中，

R^1 為式所示基團： $-\text{COR}^2$ 所示基團(其中 R^2 為氫原子或取代基)、視需要經取代之 5-或 6-員芳族雜環基或視需要經取代之苯基；

R^3 為視需要經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，或視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基；

R^4 為氫原子或取代基；

X 為 O、CO、 $\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}$ (其中 R^{5a} 及 R^{5b} 各分別獨立為氫原子、鹵素原子或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基)、 NR^{5c} (其中 R^{5c} 為氫原子或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基)、S、O 或 $\text{S}(\text{O})_2$ ；

環 A 為視需要再經取代之 4-至 7-員非芳族環(該環視需要經交聯)；

環 P 為 5-員芳族雜環，環 Q 為視需要再經取代之 6-員環，且環 P 與環 Q 縮合形成視需要再經取代之雙環芳族雜環；及

R^6 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基或視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基。

【發明內容】

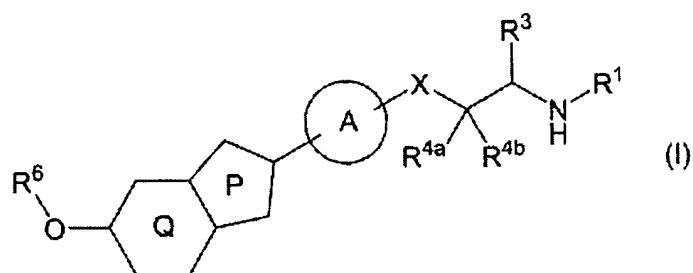
(本發明欲解決之問題)

有需要研發一種具有 ACC 抑制活性之化合物，其有用

於作為預防或治療肥胖、糖尿病、高血壓、高血脂症、心臟衰竭、糖尿病併發症、代謝症候群、肌肉萎縮症、癌症等之藥劑，且具有優越功效。

(解決問題方法)

本發明人領先研發出如式(I)所示之化合物或其鹽[此後有時稱為化合物(I)]：



其中，

R^1 為式所示基團： $-COR^2$ 所示基團(其中 R^2 為氫原子或取代基)，或視需要經取代之 5-或 6-員芳族環基；

R^3 為視需要經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，或視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基；

R^{4a} 及 R^{4b} 分別獨立為氫原子或取代基；

X 為 O、CO、 $CR^{5a}R^{5b}$ (其中 R^{5a} 及 R^{5b} 分別獨立為氫原子或取代基)、 NR^{5c} (其中 R^{5c} 為氫原子或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基)、S、O 或 $S(O)_2$ ；

環 A 為視需要再經取代之 5-或 6-員芳族環；

對於環 P 及環 Q，

(1)環 P 為視需要再經取代之 5-員芳族環，環 Q 為視需要再經取代之 6-員環，且環 P 與環 Q 稠合形成視需要再經取代之雙環芳族環，或

(2)環 P 為視需要再經取代之 5-員非芳族環，環 Q 為視需要再經取代之 6-員芳族環，且環 P 與環 Q 稠合形成視需要再經取代之雙環非-芳族環；及

R^6 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基或視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基，

具有優越之 ACC 抑制活性，其有用於預防或治療肥胖、糖尿病、高血壓、高血脂症、心臟衰竭、糖尿病併發症、代謝症候群、肌肉萎縮症、癌症等，且具有優越功效。

基於這一發現，本發明者進行了深入研究，並完成本發明。

據此，本發明係有關

[1] 化合物(I)；

[2] 上述[1]之化合物或其鹽，其中， R^1 為式所示基團：
-COR² 所示基團

其中

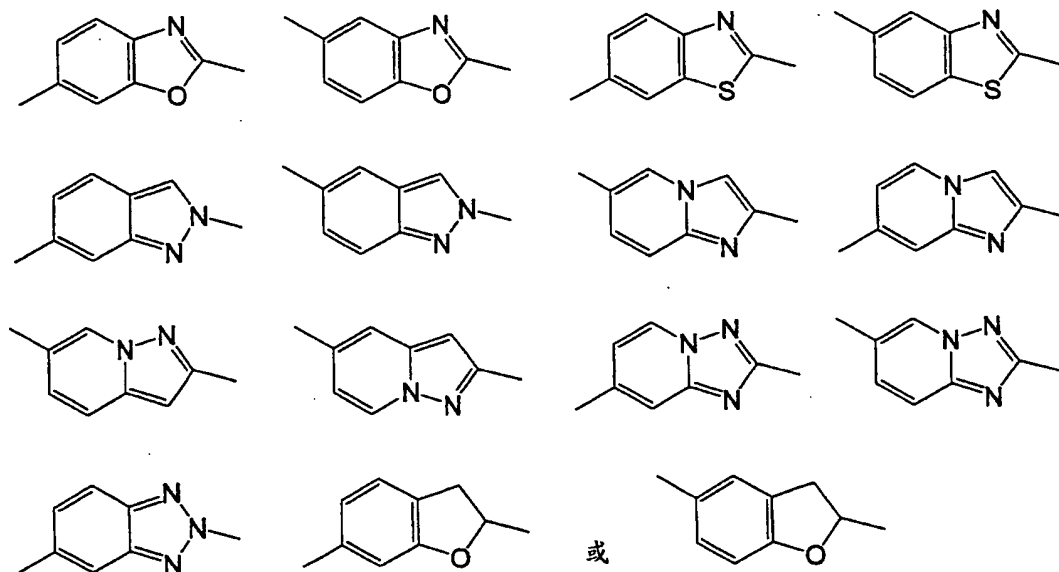
R_2 為

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基；

(b) C_{1-6} 烷氧基；或

(c) 視需要經 C_{1-6} 烷基單-或二-取代之胺基；

[3] 上述[1]或[2]之化合物或鹽，其中，由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環芳族環”或“視需要再經取代之雙環非-芳族環”為



其各者視需要可再經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

(1) 鹵素原子，

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，

(3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基，和

(4) 腈基；

[4] 上述[1]、[2]或[3]之化合物或鹽，其中， R^3 為視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，及 R^{4a} 與 R^{4b} 各為氫原子；

[5] 上述[1]、[2]、[3]或[4]之化合物或鹽，其中，X 為 O、CO 或 CH_2 ；

[6] 上述[1]、[2]、[3]、[4]或[5]之化合物或鹽，其中， R^6 為視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(a) 鹵素原子，及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 環烷基；

[7] 上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]或[6]之化合物或鹽，其中，環 A 為苯、視需要經氧化之吡啶、嘧啶、吡唑或異噁唑，

其各者視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代

(1) 鹵素原子，

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，

(3) C_{1-6} 烷氧基，和

(4) C_{7-13} 芳烷基；

[8] 上述[1]之化合物或鹽，其中， R^1 為式： $-COR^2$ 所示基團，其中

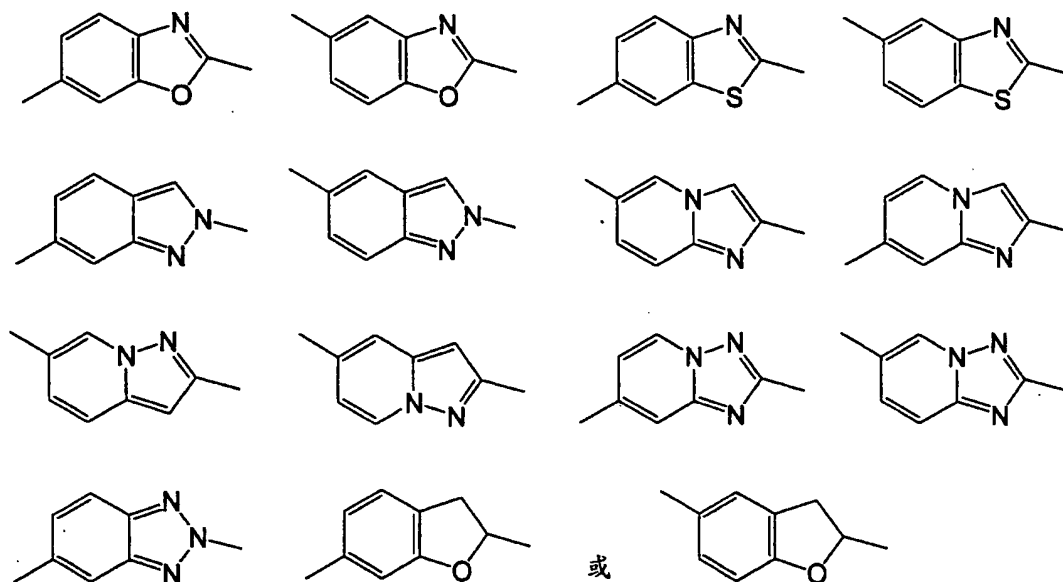
R^2 為

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基；

(b) C_{1-6} 烷氧基；或

(c) 視需要經 C_{1-6} 烷基單-或二-取代之胺基；

由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環芳族環”或“視需要再經取代之雙環非-芳族環”為



其各者視需要再經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

(1) 鹵素原子，

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，

(3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基，和

(4) 氰基；

R^3 為視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，

R^{4a} 及 R^{4b} 各為氫原子，

X 為 O、CO 或 CH_2 ，

R^6 為視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(a) 鹵素原子，及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 環烷基，和
環 A 為苯、視需經要氧化之吡啶、嘧啶、吡唑或異噁唑，
其各者視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代

(1) 鹵素原子，

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，

(3) C_{1-6} 烷氧基，和

(4) C_{7-13} 芳烷基；

[9] N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺或其鹽；

[10] N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺或其鹽；

[11] N-[(1S)-2-{[6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺或其鹽；

[11A] 一種如上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]之化合物或鹽的前藥；

[12] 一種含有上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]之化合物或鹽的藥劑；

[13] 如上述[12]的藥劑，其為乙醯輔酶 A 羧化酶抑制劑；

[14] 如上述[12]的藥劑，其為預防或治療肥胖或糖尿病之藥劑；

[15] 一種在哺乳動物中抑制乙醯輔酶 A 羧化酶的方法，其包含以有效量之如上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]之化合物或鹽或其前藥，對該哺乳動物投藥；

[16] 一種在哺乳動物中預防或治療肥胖或糖尿病的方法，其包含以有效量之如上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]之化合物或鹽或其前藥，對該哺乳動物投藥；

[17] 一種上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]之化合物或鹽或其前藥的用途，係用於製造用以預防或治療肥胖或糖尿病的藥劑；

[18] 上述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]之化合物或鹽或其前藥，其係用以預防或治療肥胖或糖尿病；

等等。

(本發明的功效)

化合物(I)具有 ACC 抑制活性之化合物，其有用於作為預防或治療肥胖、糖尿病、高血壓、高血脂症、心臟衰竭、糖尿病併發症、代謝症候群、肌肉萎縮症、癌症等疾病，且具優越功效。

【實施方式】

式(I)中各符號之定義詳述如下。

“鹵素原子”除非另有指明，在本說明書中意指，氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

“C₁₋₃ 伸烷二氧基”除非另有指明，在本說明書中意指，亞甲二氧基、伸乙二氧基等。

“C₁₋₆ 烷基”除非另有指明，在本說明書中意指，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基等。

“C₁₋₆ 烷氧基”除非另有指明，在本說明書中意指，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基等。

“C₁₋₆ 烷氧基-羰基”除非另有指明，在本說明書中意指，甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、三級丁氧基羰基等。

“C₁₋₆ 烷基-羰基”除非另有指明，在本說明書中意指，乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、己醯基等。

R¹ 為式：-COR² 所示基團(其中 R² 為氫原子或取代基)、或視需要經取代之 5-或 6-員芳族環基。

R²“取代物”之實例包括“鹵素原子”、“硝基”、“氰基”，“視需要經取代之烴基”、“視需要經取代之雜環基”、“視需要經取代之羥基”、“視需要經取代之胺基”、“視需要經取代之巰基”、“醯基”等。

上述“視需要經取代之烴基”之“烴基”實例包括 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{4-10} 環二烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-13} 芳烷基、 C_{8-13} 芳烯基等。

C_{1-10} 烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、庚基、辛基、壬基、癸基等。其中，較佳為 C_{1-6} 烷基。

C_{2-10} 烯基之實例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基、5-己烯基、1-庚烯基、1-辛烯基等。其中，較佳為 C_{2-6} 烯基。

C_{2-10} 炔基之實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-庚炔基、1-辛炔基等。其中，較佳為 C_{2-6} 炔基。

C_{3-10} 環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。其中，較佳為 C_{3-6} 環烷基。

C_{3-10} 環烯基之實例包括 2-環戊烯-1-基、3-環戊烯-1-基、2-環己烯-1-基、3-環己烯-1-基等。其中，較佳為 C_{3-6} 環烯基。

C_{4-10} 環二烯基之實例包括 2,4-環戊二烯-1-基、2,4-環

己二烯-1-基、2,5-環己二烯-1-基等。其中，較佳為 C_{4-6} 環二烯基。

上述之 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基及 C_{4-10} 環二烯基，各者視需要與苯環稠合形成稠環(fused ring)基。此稠環基之實例包括茛基、二氫萘基、四氫萘基、芴基等。

另外，上述之 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基及 C_{4-10} 環二烯基，各者可為 C_{7-10} 橋接烴基(bridged hydrocarbon)。 C_{7-10} 橋接烴基之實例包括雙環[2.2.1]庚基(降莖烷基)、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[3.2.2]壬基、雙環[3.3.1]壬基、雙環[4.2.1]壬基、雙環[4.3.1]癸基、金剛烷基等。

再者，上述之 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基及 C_{4-10} 環二烯基，各者視需要與 C_{3-10} 環烷、 C_{3-10} 環烯及 C_{4-10} 環二烯形成螺環(spiro ring)基。 C_{3-10} 環烷、 C_{3-10} 環烯及 C_{4-10} 環二烯之實例包括與上述之 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基及 C_{4-10} 環二烯基相對應之環。螺環基之實例包括螺[4.5]壬-8-基等。

C_{6-14} 芳基之實例包括苯基、萘基、蒽基、菲基、芘基、聯苯基等。其中，較佳為 C_{6-12} 芳基。

C_{7-13} 芳烷基之實例包括苄基、苯乙基、萘甲基、聯苯基甲基等。

C_{8-13} 芳烯基之實例包括苯乙烯基等。

如上例示“烴基”所例示之 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，視需要在可取代位置有 1 至 7 個(較佳為 1 至 3 個)取代物。

取代基之實例包括

(1) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環丙基、環己基)；

(2) C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基、萘基)，視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基，

(b) 羥基、

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基，

和

(d) 鹵素原子；

(3) 芳族雜環基(如，噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噻二唑基)；

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基，

(b) 羥基、

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基，

及

(d) 鹵素原子；

(4) 非-芳族雜環基(如，四氫呋喃基、嗎啉基、硫嗎啉基、哌啶基、吡咯啶啶基、吡咯啶基、哌嗪基)視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基，

(b) 羥基、

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基，

(d) 鹵素原子，及

(e) 側氧基；

(5) 視需要經選自下列取代基單-或二-取代之胺基

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羰基，

(c) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基，

(d) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲磺醯基)，

(e) 視需要經 C_{1-6} 烷基單-或二-取代之胺甲醯基，該 C_{1-6} 烷基視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代，及

(f) 芳族雜環基(如，噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、四唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噻二唑基)；

(6) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羰基；

(7) 烷氧基-羰基視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基

(a) 鹵素原子，

(b) C_{1-6} 烷氧基、

(c) C_{6-14} 芳烷基(如，苯基)，及

(d) 雜環基(如，四氫呋喃基)；

(8) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基(如，甲磺醯基、乙磺醯基、異丙磺醯基)，；

(9) 視需要經 C_{1-6} 烷基單-或二-取代之胺甲醯基，該 C_{1-6} 烷基視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代；

(10) 視需要經 C_{1-6} 烷基單-或二-取代之硫胺甲醯基，該 C_{1-6}

烷基視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代；

(11) 視需要經 C_{1-6} 烷基單-或二-取代之胺磺鹽基，該 C_{1-6}

烷基視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代；

(12) 羧基；

(13) 羥基；

(14) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基

(a) 鹵素原子，

(b) 羧基、

(c) C_{1-6} 烷氧基、

(d) 視需要經 1 至 3 個 C_{6-14} 芳烷基(如，苯基)取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基，

(e) 視需要經選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基-羰基之取代基單-或二-取代之胺基，

(f) 雜環基(如，四氫呋喃基)，及

(g) C_{3-10} 環烷基；

(15) C_{2-6} 烯氧基(如，乙烯氧基)，視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代；

(16) C_{7-13} 芳烷氧基(如，苯甲氧基)；

(17) C_{6-14} 芳氧基(如，苯氧基、萘氧基)；

(18) C_{1-6} 烷基-羰氧基(如，乙醯氧基、三級-丁基羰基氧基)；

(19) C_{6-14} 芳基-羰基(如，苯甲醯基)，視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代

(a) 鹵素原子，及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代 C_{1-6} 烷基；

(20) 非-芳族雜環基羰基(如，吡咯啉基烷基-羰基、嗎啉基羰基)，視需要經以視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基所取代；

(21) 巯基；

(22) C_{1-6} 烷基硫基(如，甲基硫基、乙基硫基)，視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代

(a) 鹵素原子，及

(b) C_{1-6} 烷氧基-羰基；

(23) C_{7-13} 芳烷基硫基(如，苯甲基硫基)；

(24) C_{6-14} 芳基硫基(如，苯基硫基、萘基硫基)；

(25) 氰基；

(26) 硝基；

(27) 鹵素原子；

(28) C_{1-3} 伸烷二氧基；

(29) C_{1-3} 伸烷氧基(如，亞甲基氧基、伸乙基氧基)；

(30) 芳族雜環基羰基(如，吡啶基羰基、吡嗪基羰基、異噁唑基羰基、吡啉基羰基、噻唑基羰基)，視需要經以視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基所取代；

(31) C_{3-10} 環烷氧基(如，環丙氧基、環戊氧基)，

(a) 鹵素原子(如，氟原子)，及

(b) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)

等。當取代基數目不低於 2 時，則各取代基可為相同或不同。

如上例示“烴基”所例示之 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{4-10} 環二烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-13} 芳烷基及 C_{8-13} 芳烯基、在可取代位置視需要具有 1 至 3 個取代基。

取代基之實例包括

(1) 例示對上述 C_{1-10} 烷基等所例示作為取代基者；

(2) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(a) 鹵素原子，

(b) 羧基、

(c) 羥基、

(d) C_{1-6} 烷氧基-羰基、

(e) C_{1-6} 烷氧基、及

(f) 視需要經 C_{1-6} 烷基單-或二-取代之胺基；

(3) C_{2-6} 烯基(如，乙烯基、1-丙烯基)，視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代

(a) 鹵素原子，

(b) 羧基、

(c) 羥基、

(d) C_{1-6} 烷氧基-羰基、

(e) C_{1-6} 烷氧基、及

(f) 視需要經 C_{1-6} 烷基單-或二-取代之胺基；

(4) 視需要經 C_{1-6} 烷基單-或二-取代之 C_{7-13} 芳烷基(如，苯甲基)

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，

(b) 羥基、

(c) C₁₋₆ 烷氧基、及

(d) 鹵素原子；

等。當取代基數目不低於 2 時，則各取代基可為相同或不同。

上例示“視需要經取代之雜環基”之“雜環基”的實例包括“芳族雜環基”及“非-芳族雜環基”

芳族環基之實例包括 4-至 7-員(較佳為 5-或 6-員)單環芳族雜環基包含，作為環組成原子除了碳原子以外之選自氧原子，硫原子及氮原子之 1 至 4 個雜原子，以及稠合芳族雜環基。稠合芳族雜環基之實例包括衍自稠環其中一環相應於此 4-至 7-員單環芳族雜環基及 1 或 2 個選自含 1 或 2 個氮原子之 5-或 6-員芳族雜環(如，吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡啶、嘧啶)、含一個硫原子之 5-員芳族雜環(如，噻吩)及苯環稠合者，等。

芳族雜環基之較佳實例包括

單環芳族雜環基諸如呋喃基(如，2-呋喃基、3-呋喃基)，噻吩基(如，2-噻吩基、3-噻吩基)，吡啶基(如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)，嘧啶基(如，2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)，嗒吡基(pyridazinyl)(如，3-嗒吡基、4-嗒吡基)，吡嗪基(如，2-吡嗪基)，吡咯基(如，1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)，咪唑基(如，1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)，吡唑基(如，1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)，噻唑基(如，2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)，異噻唑基(如，3-異噻唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基)，噁

唑基(如，2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)，異噁唑基(如，3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基)，噁二唑基(如，1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑基-2-基)，噻二唑基(如，1,3,4-噻二唑-2-基)，三唑基(如，1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基)，四唑基(如，四唑-1-基、四唑-5-基)，三吡基(triazinyl)(如，1,2,4-三吡-1-基、1,2,4-三吡-3-基)等；

稠環芳族雜環基之實例包括諸如喹啉基(如，2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、6-喹啉基)，異喹啉基(如，3-異喹啉基)，喹唑啉基(如，2-喹唑啉基、4-喹唑啉基)，喹喔啉基(如，2-喹喔啉基、6-喹喔啉基)，苯並呋喃基(如，2-苯並呋喃基、3-苯並呋喃基)，苯並噻吩基(如，2-苯並噻吩基、3-苯並噻吩基)，苯並噁唑基(如，2-苯並噁唑基)，苯並異噁唑基、(如，7-苯並異噁唑基)，苯並噻唑基(如，2-苯並噻唑基)，苯並咪唑基(如，苯並咪唑-1-基、苯並咪唑-2-基、苯並咪唑-5-基)，苯並三唑基(如，1H-1,2,3-苯並三唑-5-基)，吡啶基(如，吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-5-基)，吡唑基(如，1H-吡唑-3-基)，吡咯並吡嗪基(如，1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-2-基、1H-吡咯並[2,3-b]並吡-6-基)，咪唑並吡啶基(如，1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基、2H-咪唑並[1,2-a]吡啶-3-基)，噻吩並吡啶基(如，噻吩並[2,3-b]吡啶-3-基)，咪唑並吡嗪基(如，1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)，吡唑並吡啶基(如，1H-吡唑並[4,3-c]吡啶-3-基)，吡唑並噻吩基(如，2H-吡唑並[3,4-b]噻

吩-2-基)，吡唑並三吡基(如，吡唑並[5,1-c][1,2,4] 三吡-3-基)，吡啶並吡啶基(如，吡啶並[2,3-b]吡啶-3-基)，噻吩並吡啶基(如，噻吩並[2,3-b]吡啶-3-基)等；

非芳族雜環基的實例包括 4-至 7-員(較佳為 5-或 6-員)單環非-芳族雜環基包含，作為環組成原子除了碳原子以外之選自氧原子，硫原子及氮原子之 1 至 4 個雜原子，以及稠合芳族雜環基稠合芳族雜環基之實例包括衍生自稠環其中一環相應於此 4-至 7-員單環非-芳族雜環基及 1 或 2 個環選自含 1 或 2 個氮原子之 5-或 6-員芳族雜環(如，吡咯，咪唑，吡唑，吡啶，嘧啶)，含一個硫原子之 5-員芳族雜環(如，噻吩)及苯環稠合者，其中上述基團為部份飽和者，等。

非-芳族雜環基之實例包括

單環非-芳族雜環基諸如氮雜環丁基(如，1-氮雜環丁基、2-氮雜環丁基、3-氮雜環丁基)，吡咯啉基(如，1-吡咯啉基、2-吡咯啉基)，哌啶基(如，N-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基)，嗎啉基(如，N-嗎啉基)，硫嗎啉基(如，N-硫嗎啉基)，哌嗪基(如，1-哌嗪基、2-哌嗪基、3-哌嗪基)，環己亞胺基(如，環己亞胺-1-基)，噁唑啉基(如，噁唑啉-2-基)，噻唑啉基(如，噻唑啉-2-基)，咪唑啉基(如，咪唑啉-2-基、咪唑啉-3-基)，噁唑嗪基(如，噁唑嗪-2-基)，噻唑嗪基(如，噻唑嗪-2-基、噻唑嗪-3-基)，二氧雜環戊烯基(如，1,3-二氧雜環戊烯-4-基)，二氧雜環戊烷基(如，1,3-二氧雜環戊烷-4-基)，二氫噁二唑基(如，

4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基), 哌喃基(如, 4-哌喃基), 四氫哌喃基(如, 2-四氫哌喃基、3-四氫哌喃基、4-四氫哌喃基), 硫哌喃基(如, 4-硫哌喃基), 四氫硫哌喃基(如, 2-四氫硫哌喃基、3-四氫硫哌喃基、4-四氫硫哌喃基), 四氫呋喃基(如, 四氫呋喃-3-基、四氫呋喃-2-基), 吡唑啉基(如, 吡唑啉-1-基、吡唑啉-3-基), 吡唑啉基(如, 吡唑啉-1-基), 四氫嘧啶基(如, 四氫嘧啶-1-基), 二氫三唑基(如, 2,3-二氫-1H-1,2,3-三唑-1-基), 四氫三唑基(如, 2,3,4,5-四氫-1H-1,2,3-三唑-1-基)等;

稠合非-芳族雜環基諸如二氫吡啶基(如, 2,3-二氫-1H-吡啶-1-基), 二氫異吡啶基(如, 1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基), 二氫苯並呋喃基(如, 2,3-二氫-1-苯並呋喃-5-基), 二氫苯並二氧雜環己烯基(如, 2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烯基), 二氫苯並二氧雜環庚烯基(如, 3,4-二氫-2H-1,5-苯並二氧雜環庚烯基), 四氫苯並呋喃基(如, 4,5,6,7-四氫-1-苯並呋喃-3-基), 色烯基(如, 4H-色烯-2-基、2H-色烯-3-基), 二氫色烯基(如, 3,4-二氫-2H-色烯-2-基), 二氫喹啉基(如, 1,2-二氫喹啉-4-基), 四氫喹啉基(如, 1,2,3,4-四氫喹啉-4-基), 二氫異喹啉基(如, 1,2-二氫異喹啉-4-基), 四氫異喹啉基(如, 1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基), 二氫吡嗪基(如, 1,4-二氫吡嗪-4-基)等;

等。

“視需要經取代之雜環基”之“雜環基”, 在可取代位置視需要有 1 至 3 個取代基。該取代基之實例包括該等類似

於上述“視需要經取代之烴基”的“烴基”所例示之 C_{3-10} 環烷基等視需要具有之取代基例示。當此雜環基為“非-芳族雜環基”時，該取代基進一步包括側氧基。當取代基數目不低於 2 時，則各取代基可為相同或不同。

上述“視需要經取代之烴基”的實例包括視需要經選自下列之取代基取代之烴基： C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-13} 芳烷基、 C_{8-13} 芳烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、雜環基等，其各者視需要經取代。

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-13} 芳烷基及 C_{8-13} 芳烯基之實例包括 上述“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示者。

雜環基之實例包括該等類似於上述“視需要經取代之雜環基”之“雜環基”所例示之“芳族雜環基”及“非-芳族雜環基”。

上述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-13} 芳烷基、 C_{8-13} 芳烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基及雜環基在可取代位置視需要有 1 至 3 個取代基。當取代基數目不低於 2 時，則各取代基可為相同或不同。

對 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{1-6} 烷基-羰基取代基之實例包括該等類似於上述“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示之 C_{1-10} 烷基等視需要具有之取代基。

C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-13} 芳烷基、及 C_{8-13} 芳烯基取代基之實例包括該等類似於上述“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示之 C_{3-10} 環烷等視需要具有

之取代基。雜環基之實例包括該等類似於上述“視需要經取代之雜環基”之“雜環基”視需要具有例示之取代基。

上述之“視需要經取代之巰基”實例包括視需要經選自下列之取代基取代之巰基： C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-13} 芳烷基、 C_{8-13} 芳烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、雜環基等，其各者視需要經取代。

取代基之實例包括上述“視需要經取代之羥基”所例示者。

上述“視需要經取代之胺基”之實例包括經選自下列之取代基取代之胺基：視需要經 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-13} 芳烷基、 C_{8-13} 芳烯基及雜環基經單一或二-取代，其各者視需要經取代；鹽基等。

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-13} 芳烷基、 C_{8-13} 芳烯基之實例包括該等上述“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示者。

雜環基之實例包括該等類似於上述“視需要經取代之雜環基”之“雜環基”所例示之“芳族雜環基”及“非-芳族雜環基”者。其中，較佳為 5-或 6-員單環芳族雜環基。

C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-13} 芳烷基、 C_{8-13} 芳烯基及雜環基在可取代位置視需要具有 1 至 3 個取代基。當取代基數目不低於 2 時，則各取代基可為相同或不同。

C_{1-10} 烷基及 C_{2-10} 烯基之取代基實例包括該等類似於

上述“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示之 C_{1-10} 烷基等視需要具有之取代基。

C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-13} 芳烷基、 C_{8-13} 芳烯基之取代基實例包括該等類似於上述“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示之 C_{3-10} 環烷基等視需要具有之取代基。雜環基之取代基實例包括該等類似於上述“視需要經取代之雜環基”之“雜環基”視需要具有之取代基。

作為“視需要經取代之胺基”取代基，所例示之“鹽基”實例包括類似於下述“鹽基”者，其係例示為 R^2 之“取代基”。

作為 R^2 “取代基”例示之“鹽基”實例包括下式所示基團： $-\text{COR}^A$ 、 $-\text{CO-OR}^A$ 、 $-\text{SO}_3\text{RA}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^A$ 、 $-\text{SOR}^A$ 、 $-\text{CO-NR}^{A'}\text{R}^{B'}$ 、 $-\text{CS-NR}^{A'}\text{R}^{B'}$ 或 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{A'}\text{R}^{B'}$ 其中， R^A 為氮原子、視需要經取代之烴基或視需要經取代之雜環基， $R^{A'}$ 及 $R^{B'}$ 可相同或不同且各為氮原子、視需要經取代之烴基或視需要經取代之雜環基，或 $R^{A'}$ 及 $R^{B'}$ 與相鄰之氮原子一同形成視需要經取代之含氮雜環，等。

R^A 、 $R^{A'}$ 或 $R^{B'}$ 之“視需要經取代之烴基”及“視需要經取代之雜環基”之實例包括類似於作為 R^2 “取代基”例示者。

由 $R^{A'}$ 及 $R^{B'}$ 與相鄰之氮原子一同形成之“視需要經取代之含氮雜環”的“含氮雜環”之實例包括 5-至 7-員含氮雜環包含，作為環組成原子除了碳原子以外之選自氧原子，硫原子及氮原子之 1 或 2 個雜原子。含氮雜環之較佳實例包括吡咯啉、咪唑啉、吡啶啉、哌啶、哌啉、嗎啉、硫嗎

啉等。

該含氮雜環在可取代位置視需要具有 1 至 5 個(較佳為 1 或 2 個)取代基。取代基之實例包括 該等類於上述“視需要經取代之雜環基”之“雜環基”之取代基相似，其係例示作為 R^2 “取代基”。當取代基數目不低於 2 時，則各取代基可為相同或不同。

鹽基之實例包括

- (1) 甲鹽基；
- (2) 羧基；
- (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羧基(如，乙鹽基)；
- (4) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基-羧基(如，甲氧羧基、乙氧羧基、丙氧羧基、三級-丁氧羧基)；
- (5) C_{3-10} 環烷基-羧基(如，環丙羧基、環戊羧基、環己羧基)；
- (6) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{6-14} 芳基-羧基(如，苯羧基、1-萘羧基、2-萘羧基)；
- (7) 視需要經下列取代基單-或二-取代之胺甲鹽基
 - (a) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基：鹵素原子、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基-羧基及羧基，和
 - (b) 視需要經 C_{1-6} 烷氧基-羧基單-或二-取代之胺基；
- (8) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷磺鹽基(如，

甲磺醯基、乙磺醯基、異丙磺醯基)；

(9) C_{6-14} 芳磺醯基(如，苯磺醯基)；

(10) 胺磺醯基；

(11) 硫胺磺醯基；

(12) 視需要經選自視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 1 至 3 的 C_{1-6} 烷基所取代之芳族雜環羰基(如，呋喃羰基、噻吩羰基)；

(13) 視需要經選自視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基所取代之非-芳族雜環羰基(如，四氫呋喃羰基、吡咯啉羰基)；

等。

R^2 較佳為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之芳族雜環基、視需要經取代之 C_{1-6} 非-芳族雜環基等。

具體言之， R^2 較佳為

(a) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)

(i) 胺基，

(ii) 羧基，

(iii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基、乙氧羰基)，

(iv) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，及

(vi) 鹵素原子(如，氟原子)；

- (b) C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基、三級-丁氧基)，
 - (c) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環丙基、環戊基)；
 - (d) C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)；
 - (e) 視需要經選自下列取代基單-或二-取代之胺基；
 - (i) 視需要經 1 至 3 個 C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)取代之 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)，
 - (ii) C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)，
 - (iii) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環戊基、環己基)，
 - (iv) C₁₋₆ 烷磺醯基(如，甲磺醯基)，及
 - (v) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)取代之芳族雜環基(如，吡啶基)；
 - (f) 視需要經選自視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基所取代之芳族雜環基(如，呋喃基、吡唑基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基)；
 - (g) 非-芳族雜環基 (如，四氫吡喃基)；
- 等。

R² 更佳為，視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷氧基、視需要經取代之胺基等。

具體言之，R² 更佳為，

- (a) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)
 - (i) 胺基，
 - (ii) 羧基，
 - (iii) C₁₋₆ 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基、乙氧羰基)，

- (iv) C_{6-14} 芳基(如, 苯基),
 - (v) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基), 及
 - (vi) 鹵素原子(如, 氟原子),
 - (b) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基、三級-丁氧基);
 - (c) 視需要經選自下列取代基單-或二-取代之胺基
 - (i) 視需要經 1 至 3 個 C_{6-14} 芳基(如, 苯基)取代之 C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基、丙基、異-丙基),
 - (ii) C_{6-14} 芳基(如, 苯基),
 - (iii) C_{3-10} 環烷基(如, 環戊基、環己基),
 - (iv) C_{1-6} 烷磺醯基(如, 甲磺醯基), 及
 - (v) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如, 甲基)取代之芳族雜環基(如, 吡啶基);
- 等。

R^2 更佳尚可為

- (a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如, 氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基);
 - (b) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基、三級-丁氧基);
 - (c) 視需要經 C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基、丙基、異-丙基)單-或二-取代之胺基;
- 等。

R^2 尤佳為

- (a) C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基);
- (b) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基、三級-丁氧基);

(c) 視需要經 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)單-或二-取代之胺基；

等。

R^1 之“式： $-\text{COR}^2$ 所示基團”較佳為式： $-\text{COR}^2$ 所示基團其中 R^2 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之芳族雜環基、視需要經取代之 C_{1-6} 非-芳族雜環基等。

具體言之， R^1 之“式： $-\text{COR}^2$ 所示基團”較佳為式： $-\text{COR}^2$ 所示基團其中 R^2 為

(a) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)

(i) 胺基，

(ii) 羧基，

(iii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基、乙氧羰基)，

(iv) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，及

(vi) 鹵素原子(如，氟原子)，

(b) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、三級-丁氧基)；

(c) C_{3-10} 環烷基(如，環丙基、環戊基)；

(d) C_{6-14} 芳基(如，苯基)；

(e) 視需要經選自下列取代基單-或二-取代之胺基；

(i) 視需要經 1 至 3 個 C_{6-14} 芳基(如，苯基)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)，

- (ii) C_{6-14} 芳基(如, 苯基),
 - (iii) C_{3-10} 環烷基(如, 環戊基、環己基),
 - (iv) C_{1-6} 烷磺醯基(如, 甲磺醯基), 及
 - (v) 視需要經下列 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如, 甲基)取代之芳族雜環基(如, 吡啶基);
 - (f) 視需要經選自視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如, 氟原子)取代之 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基所取代之芳族雜環基(如, 呋喃基、吡唑基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基);
 - (g) 非-芳族雜環基 (如, 四氫吡喃基);
- 等。

R^1 之“式: $-\text{COR}^2$ 所示基團”較佳為式: $-\text{COR}^2$ 所示基團其中 R^2 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基等。

具體言之, R^1 之“式: $-\text{COR}^2$ 所示基團”較佳為式: $-\text{COR}^2$ 所示基團其中 R^2 為

- (a) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)
 - (i) 胺基,
 - (ii) 羧基,
 - (iii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如, 甲氧羰基、乙氧羰基),
 - (iv) C_{6-14} 芳基(如, 苯基),
 - (v) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基), 及
 - (vi) 鹵素原子(如, 氟原子),
- (b) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基、三級-丁氧基);

(c) 視需要經選自下列取代基單-或二-取代之胺基

(i) 視需要經 1 至 3 個 C_{6-14} 芳基(如, 苯基)取代之 C_{1-6}

烷基(如, 甲基、乙基、丙基、異-丙基),

(ii) C_{6-14} 芳基(如, 苯基),

(iii) C_{3-10} 環烷基(如, 環戊基、環己基),

(iv) C_{1-6} 烷磺醯基(如, 甲磺醯基), 及

(v) 視需要經下列 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如, 甲基)取代之

芳族雜環基(如, 吡啶基);

等。

R^1 之“式: $-\text{COR}^2$ 所示基團”再較佳為式: $-\text{COR}^2$ 所示基團

其中

R^2 為

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如, 氟原子)取代之 C_{1-6}

烷基(如, 甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基);

(b) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基、三級-丁氧基);

(c) 視需要經 C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基、丙基、異-丙基)單-或二-取代之胺基;

等。

R^1 之“式: $-\text{COR}^2$ 所示基團”特別較佳為式: $-\text{COR}^2$ 所示基團

其中

R^2 為

(a) C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)；

(b) C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基、三級-丁氧基)；

(c) 胺基、視需要經 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)，視需要經 C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)取代基，單-或二-取代者；

等。

R¹ 之“視需要經取代之 5-或 6-員芳基”之“5-或 6-員芳基”的實例包括苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基(1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基)、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、三吡基等。

“5-或 6-員芳基”較佳為 5-員芳族雜環基、苯基等，更佳為吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、苯基等，尤佳為異噁唑基。

R¹ 之“視需要經取代之 5-或 6-員芳基”之“5-或 6-員芳基”在可取代位置視需要具有 1 至 3 個取代基。取代基之實例包括該等類似於例示作為 R² 之“取代基”之“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示之 C₃₋₁₀ 環烷等視需要具有之取代基。

R¹ 之“視需要經取代之 5-或 6-員芳基”較佳為 5-員芳族雜環基(例如，吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基，較佳為異噁唑基)或苯基，其各者視需

要經選自下列取代基之 1 至 3 個取代基

- (1) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羰基；
- (2) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基
 - (a) 鹵素原子，
 - (b) C_{1-6} 烷氧基、及
 - (c) C_{6-14} 芳基(如，苯基)；
- (3) 視需要經 C_{1-6} 烷基單-或二-取代之胺甲鹽基，且該 C_{1-6} 烷基視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代；
- (4) 羰基；
- (5) 羥基；
- (6) 鹵素原子；及
- (7) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基
 - (a) 鹵素原子，
 - (b) 羰基、
 - (c) 羥基、
 - (d) C_{1-6} 烷氧基-羰基、及
 - (e) C_{1-6} 烷氧基。

R^1 之“視需要經取代之 5-或 6-員芳基”，更佳為 5-員芳族雜環基(例如，吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基，較佳為異噁唑基)或苯基，其各視需要選自(i)鹵素原子及(ii) C_{1-6} 烷基之 1 至 3 個取代基取代。

R^1 之“視需要經取代之 5-或 6-員芳基”，仍更佳為視需要經選自 C_{1-6} 烷基之 1 至 3 個取代基取代之 5-員芳族雜環

基(例如，吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基，較佳為異噁唑基)。

R^1 較佳為

- (1) 式： $-\text{COR}^2$ 所示基團，其中 R^2 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之芳族雜環基、視需要經取代之非-芳族雜環基等；或
- (2) 視需要經取代之 5-或 6-員芳基。

具體言之， R^1 較佳為

- (1) 式： $-\text{COR}^2$ 表示之基團

其中，

R^2 為

- (a) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)
- (i) 胺基，
- (ii) 羧基，
- (iii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基、乙氧羰基)，
- (iv) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，
- (v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，及
- (vi) 鹵素原子(如，氟原子)，
- (b) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、三級-丁氧基)；
- (c) C_{3-10} 環烷基(如，環丙基、環戊基)；

- (d) C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)；
 - (e) 視需要經選自下列取代基單-或二-取代之胺基；
 - (i) 視需要經 1 至 3 個 C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)取代之 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)，
 - (ii) C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)，
 - (iii) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環戊基、環己基)，
 - (iv) C₁₋₆ 烷磺醯基(如，甲磺醯基)，及
 - (v) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)取代之芳族雜環基(如，吡啶基)；
 - (f) 視需要經選自視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基所取代之芳族雜環基(如，呋喃基、吡唑基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基)；
 - (g) 非-芳族雜環基 (如，四氫吡喃基)；
- 等，或
- (2) 5-員芳族雜環基(例如，吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基，較佳為異噁唑基)或苯基，其各者視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代
 - (i) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基-羰基；
 - (ii) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C₁₋₆ 烷氧基-羰基
 - (a) 鹵素原子，
 - (b) C₁₋₆ 烷氧基、及
 - (c) C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)；

(iii) 視需要經 C_{1-6} 烷基單-或二-取代之胺甲鹽基，且該 C_{1-6} 烷基視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代；

(iv) 羧基；

(v) 羥基；

(vi) 鹵素原子；及

(vii) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基經取代之 C_{1-6} 烷基

(a) 鹵素原子，

(b) 羧基，

(c) 羥基，

(d) C_{1-6} 烷氧基-羧基、及

(e) C_{1-6} 烷氧基。

R^1 更佳為

(1) 式： $-COR^2$ 表示之基團其中， R^2 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之胺基等；或

(2) 視需要經取代之 5-或 6-員芳族環基。

具體言之， R^1 更佳為

(1) 式： $-COR^2$ 表示之基團

其中，

R^2 為

(a) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)

- (i) 胺基，
- (ii) 羧基，
- (iii) C₁₋₆ 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基、乙氧羰基)，
- (iv) C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)，
- (v) C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基)，及
- (vi) 鹵素原子(如，氟原子)，
- (b) C₁₋₆ 烷氧基(如，甲氧基、三級-丁氧基)；
- (c) 視需要經選自下列取代基單-或二-取代之胺基；
 - (i) 視需要經 1 至 3 個 C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)取代之 C₁₋₆ 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)，
 - (ii) C₆₋₁₄ 芳基(如，苯基)，
 - (iii) C₃₋₁₀ 環烷基(如，環戊基、環己基)，
 - (iv) C₁₋₆ 烷磺醯基(如，甲磺醯基)，及
 - (v) 視需要經下列 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷基(如，甲基)取代之芳族雜環基(如，吡啶基)；

等；或

- (2) 5-員芳族雜環基(例如，吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基，較佳為異噁唑基)或苯基，其各者視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代，(i) 鹵素原子，及 C₁₋₆ 烷基。

R¹ 進一步更佳為

- (1) 式：-COR² 表示之基團

其中，

R² 為

(a) 視需要經下列 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)；

(b) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、三級-丁氧基)；

(c) 視需要經 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)

單-或二-取代之胺基；

等；或

(2) 5-員芳族雜環基(例如，吡啶基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基，較佳為異噁唑基)或苯基，其各者視需要經選自 C_{1-6} 烷基之 1 至 3 個取代基取代。

R^1 又更佳為

(1) 式： $-COR^2$ 表示之基團

其中，

R^2 為

(a) 視需要經下列 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)，；

(b) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、三級-丁氧基)；

(c) 視需要經 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)單-或二-取代之胺基；

等。

R^1 尤佳為

(1) 式： $-\text{COR}^2$ 表示之基團

其中，

R^2 為

(a) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)；

(b) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、三級-丁氧基)；

(c) 視需要經 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)

單-或二-取代之胺基；

等。

對於環 P 及環 Q，

(1) 環 P 為視需要再經取代之 5-員芳族環，環 Q 為視需要再經取代之 6-員環，且環 P 與環 Q 稠合形成視需要再經取代之雙環芳族環，或

(2) 環 P 為視需要再經取代之 5-員非芳族環，環 Q 為視需要再經取代之 6-員芳族環，且環 P 與環 Q 稠合形成視需要再經取代之雙環非-芳族環；

此情況為

“(1)環 P 為視需要再經取代之 5-員芳族環，環 Q 為視需要再經取代之 6-員環，且環 P 與環 Q 稠合形成視需要再經取代之雙環芳族環”。

環 P 之“視需要再經取代之 5-員芳族環”之“5-員芳族環”包括吡咯、吡唑、咪唑、三唑(1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,3,4-三唑)、四唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、噁二

唑、噻二唑、呋喃、噻吩等。其中，較佳為噁唑、噻唑、吡唑及 1,2,3-三唑，特佳為吡唑、噁唑及噻唑。

環 P 之“視需要再經取代之 5-員芳族環”之“5-員芳族環”，除環 A 外，在可取代位置視需要具有 1 或 2 個取代基取代。取代基之實例包括該等類似於例示作為 R^2 “取代基”之“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示之 C_{3-10} 環烷等視需要具有之取代基相似。

環 P 之“視需要再經取代之 5-員芳族環”之“5-員芳族環”之額外取代基的較佳實例包括

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
 - (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
 - (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)，
 - (4) 氰基
- 等。

環 Q 之“視需要再經取代之 6-員芳族環”之“6-員芳族環”的實例包括苯、吡啶、嗒吡、嘧啶、吡嗪、三吡、環己-1,3-二烯、二氫吡啶等。在其中，尤佳為苯、1,2-二氫吡啶及環己-1,3-二烯。

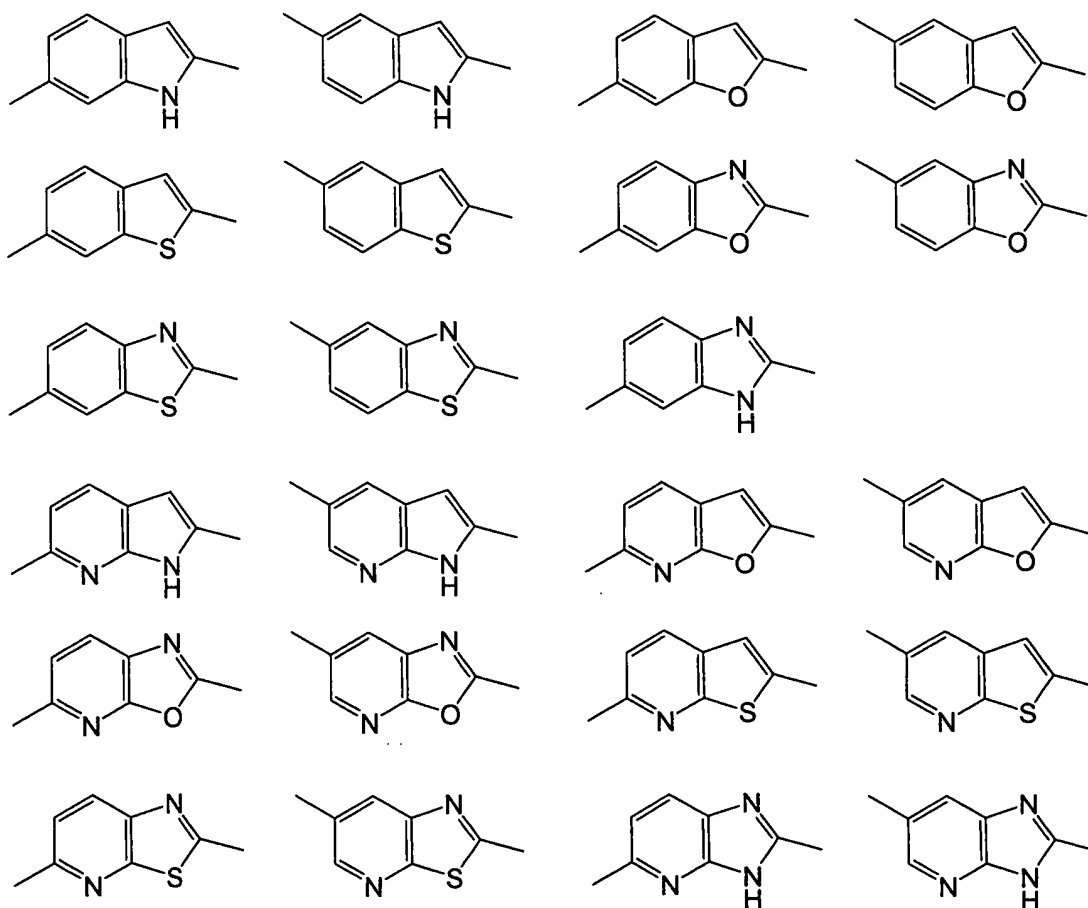
環 Q 之“視需要再經取代之 6-員芳族環”之“6-員芳族環”，除 $-O-R^6$ 基外，在可取代位置視需要具有 1 至 3 個取代基。取代基之實例包括該等類似於例示作為 R^2 “取代基”之“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示之 C_{3-10} 環烷

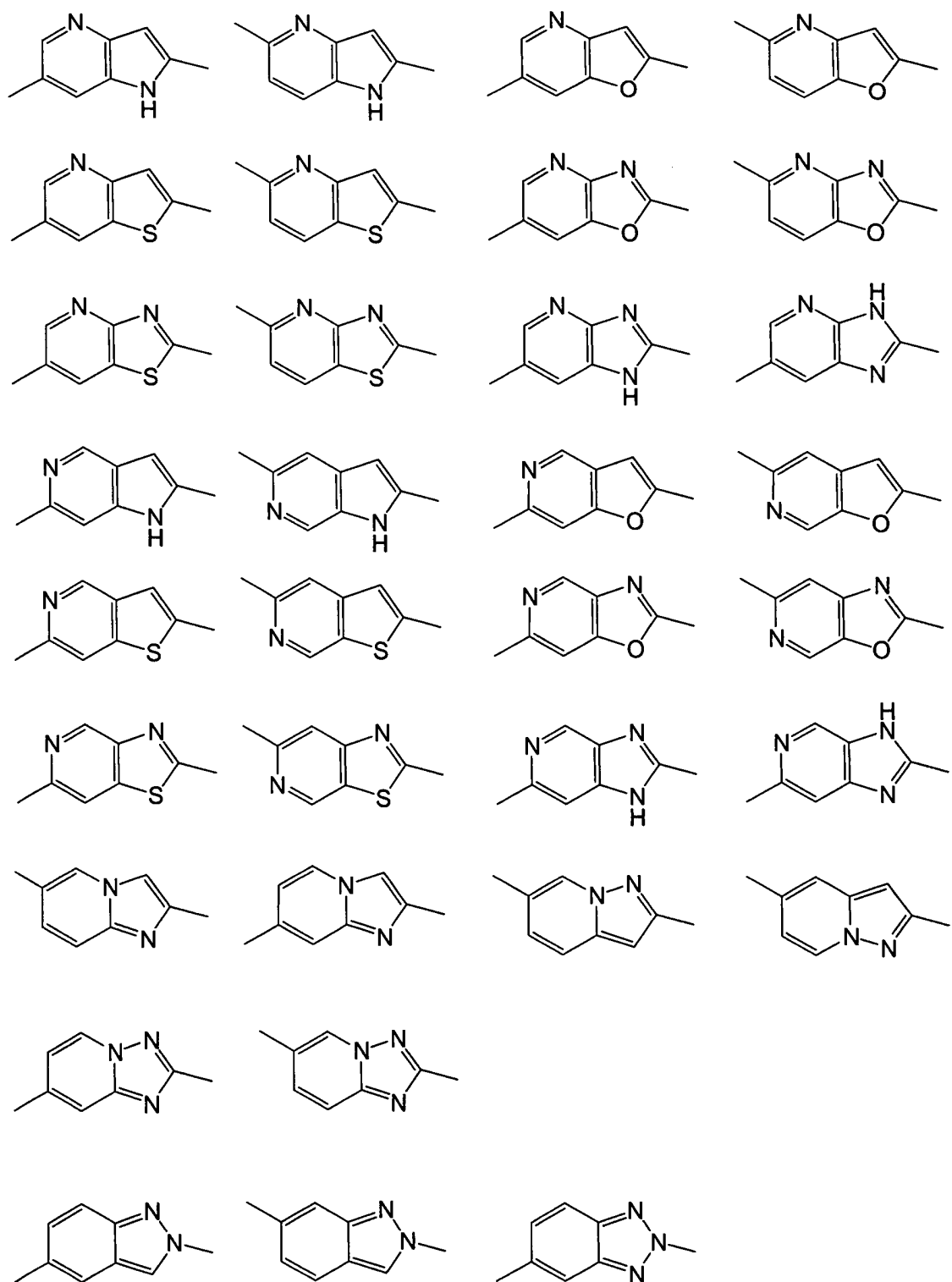
等視需要具有之取代基。

環 Q 之“視需要再經取代之 6-員芳族環”之“6-員芳族環”之額外取代基的較佳實例包括

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
 - (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
 - (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)，
 - (4) 氰基
- 等。

由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環芳族環”之“雙環芳族環”的具體實例包括





等。

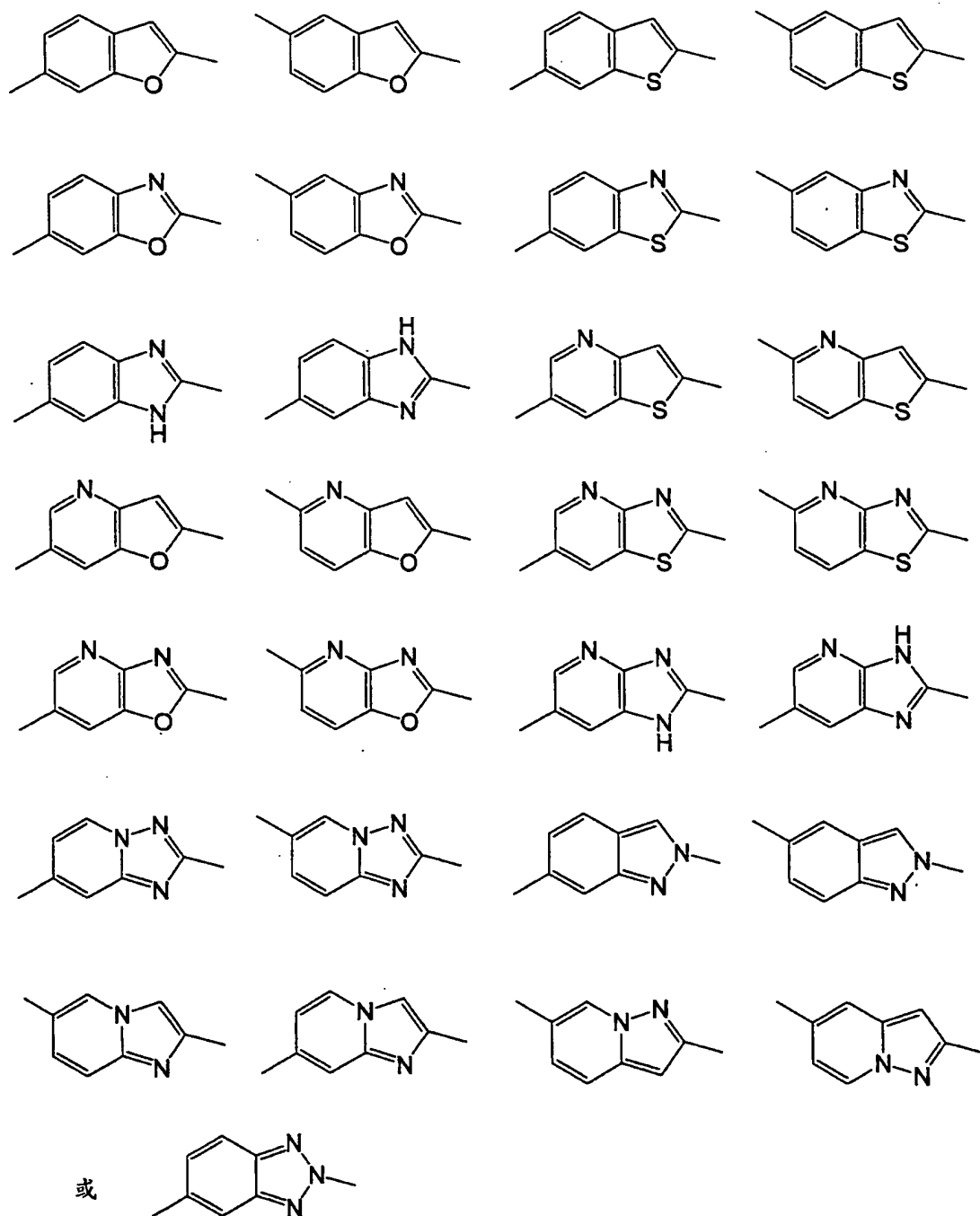
由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環芳族環”之“雙環芳族環”除 R^6 -O-基外，在環 Q 之可取代位置視需要具有 1 至 3 個取代基，且除環 A 外，在環 P 之可取代位置視需要具有 1 或 2 個取代基。取代基之實例包括

該等類似於例示作為 R^2 “取代基”之“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示之 C_{3-10} 環烷等視需要具有之取代基。

由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環芳族環”之“雙環芳族環”之額外取代基的較佳實例包括

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
 - (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
 - (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 烷氧基(如，環丙基)，
 - (4) 氰基
- 等。

由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環芳族環”較佳為



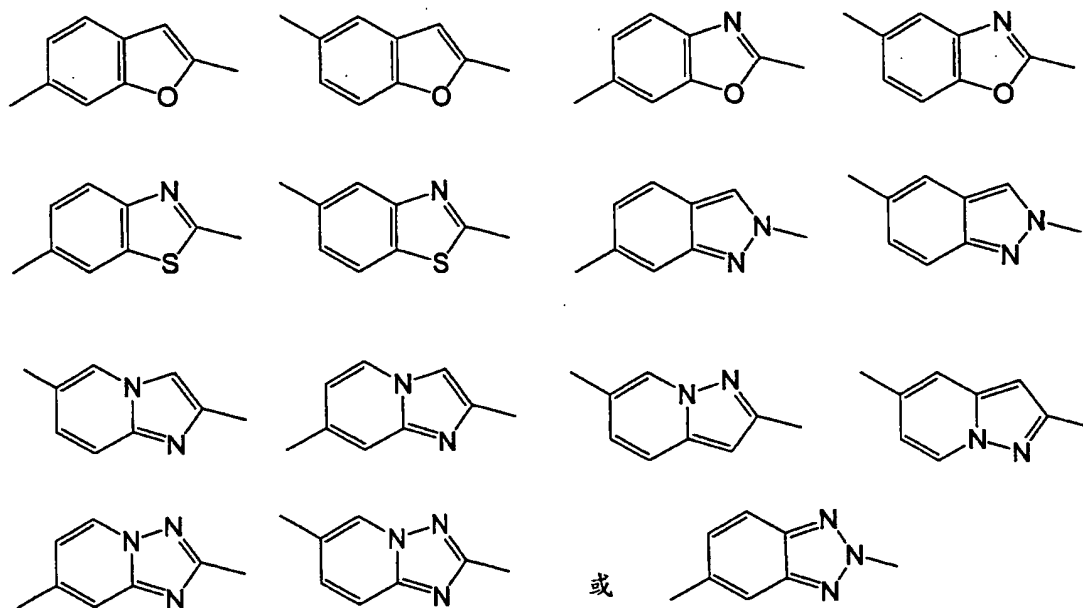
其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
- (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
- (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 烷氧基(如，環丙基)，

及

(4) 氰基。

由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環芳族環”更佳為



其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

(1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

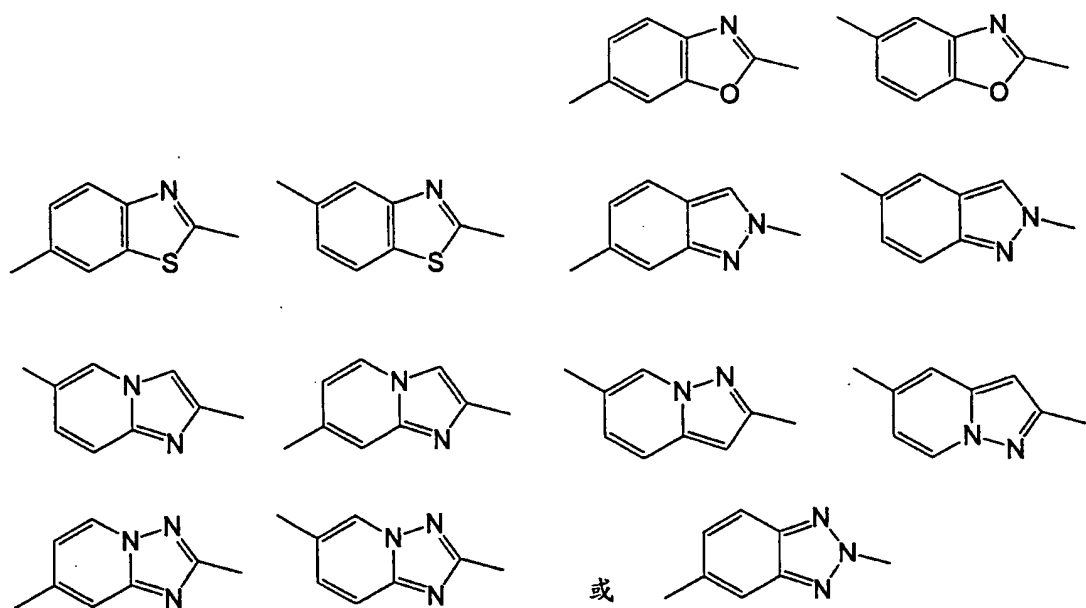
(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 烷氧基(如，環丙基)，

及

(4) 氰基

由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環芳族環”仍更佳為



其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
- (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
- (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 烷氧基(如，環丙基)，

及

- (4) 氰基

此情況為

“(2)環 P 為視需要再經取代之 5-員非-芳族環，環 Q 為視需要再經取代之 6-員非-芳族環，環 P 與環 Q 稠合形成視需要再經取代之雙環非-芳族環”。

環 P 之“視需要再經取代之 5-員非-芳族環”之“5-員非-芳族環”的實例包括環戊烯、二氫呋喃、二氫噻吩、二氫吡咯、二氫咪唑、二氫吡唑、二氫三唑、二氫噁唑、二氫噻

唑、二氫異噁唑、二氫異噻唑等。

環 P 之“視需要再經取代之 5-員非-芳族環”之“5-員非-芳族環”，除環 A 外，在環 P 之可取代位置視需要具有 1 至 5 個取代基取代。取代基之實例包括該等類似於例示作為 R^2 “取代基”之“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示之 C_{3-10} 環烷等視需要具有之取代基。

環 P 之“視需要再經取代之 5-員芳族環”之“5-員芳族環”之額外取代基的較佳實例包括

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
 - (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
 - (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 烷氧基(如，環丙基)，
 - (4) 氰基
- 等。

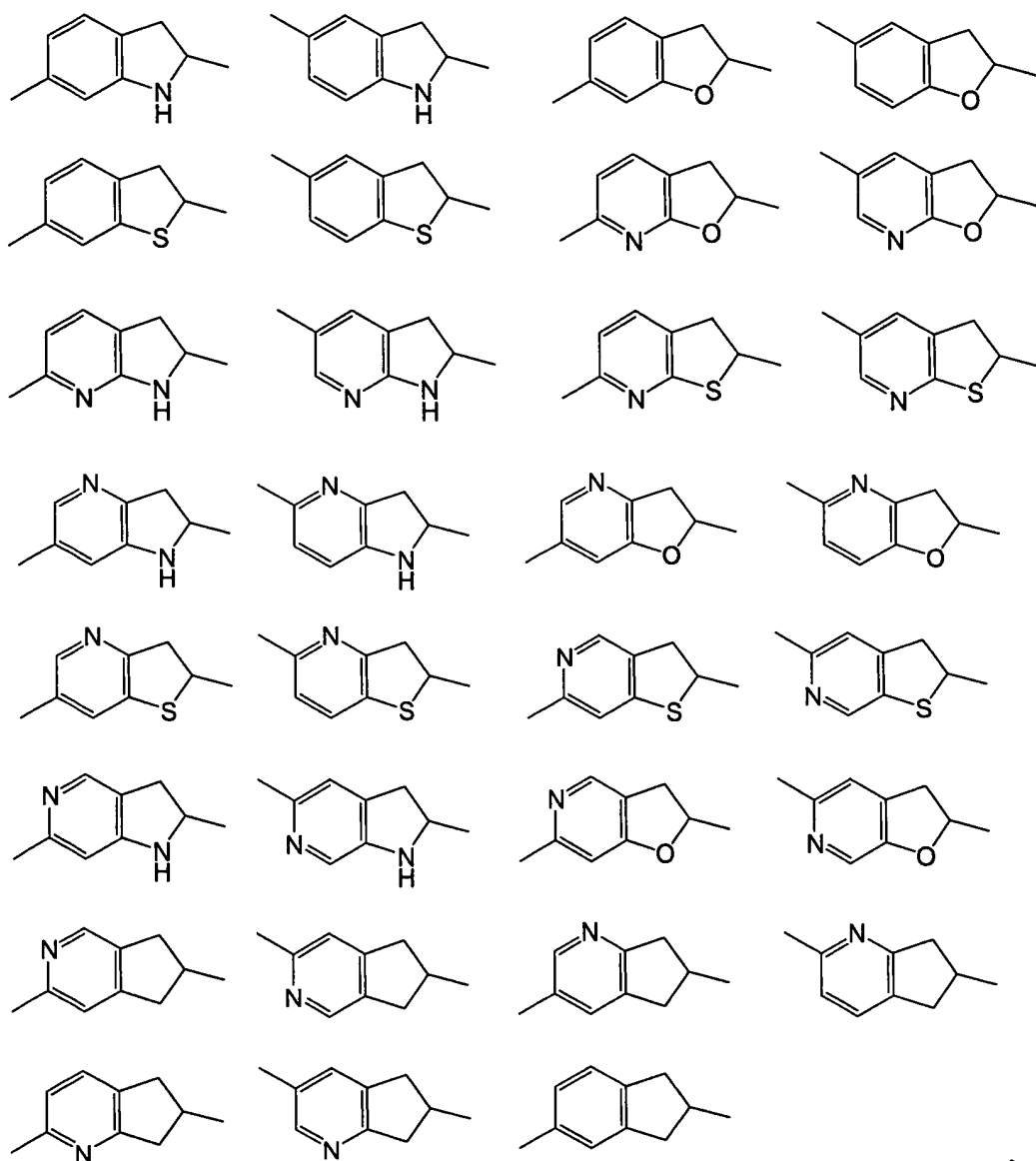
環 Q 之“視需要再經取代之 6-員芳族環”之“6-員芳族環”之較佳實例包括苯、吡啶、嗒吡、嘧啶、吡嗪、三吡等。

環 Q 之“視需要再經取代之 6-員非-芳族環”之“6-員非-芳族環”，除 R^6 -O-基團外，在可取代位置視需要具有 1 至 3 個取代基取代。取代基之實例包括該等類似於例示作為 R^2 “取代基”之“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示之 C_{3-10} 環烷等視需要具有之取代基。

環 Q 之“視需要再經取代之 6-員非-芳族環”之“6-員非-芳族環”之額外取代基的較佳實例包括

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
 - (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
 - (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 烷基氧基(如，環丙基)，
 - (4) 氰基
- 等。

由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環非-芳族環”之“雙環非-芳族環”的具體實例包括



,

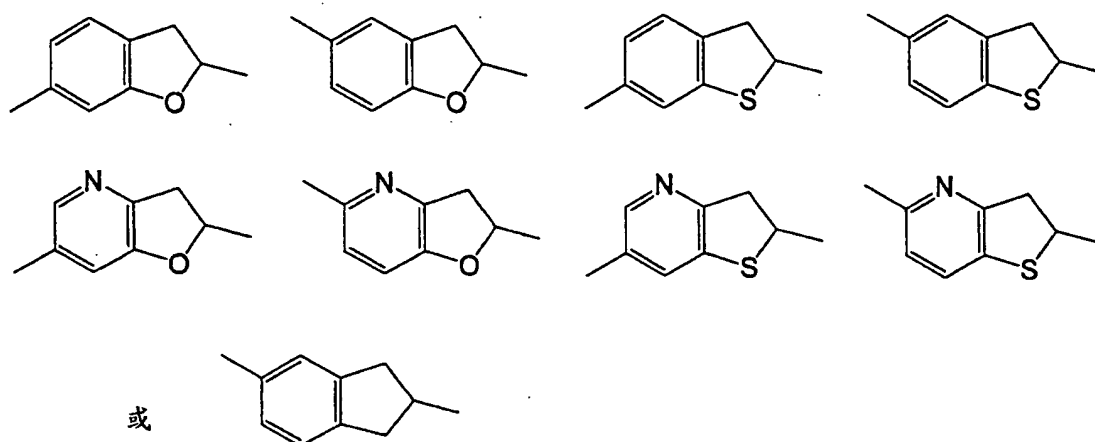
等。

環 Q 之“視需要再經取代雙環非-芳族環”之“雙環非-芳族環”，除環 A 外，在環 P 之可取代位置視需要具有 1 至 5 個取代基取代，且除 R^6 -O-基團外，在環 Q 之可取代位置視需要具有 1 至 3 個取代基取代。取代基之實例包括該等類似於例示作為 R^2 “取代基”之“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示之 C_{3-10} 環烷等視需要具有之取代基。

由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環非-芳族環”之“雙環非-芳族環”的具體實例包括

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
 - (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
 - (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 烷氧基(如，環丙基)，
 - (4) 氰基
- 等。

由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環非-芳族環”較佳為



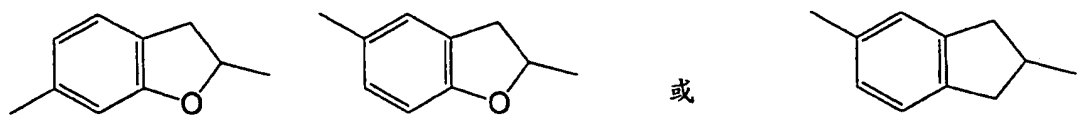
其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
- (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
- (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 烷氧基(如，環丙基)，

及

- (4) 氰基。

由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環非-芳族環”更佳為



其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
- (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
- (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 烷氧基(如，環丙基)，

及

- (4) 氰基。

由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環非-芳族環”亦更佳為



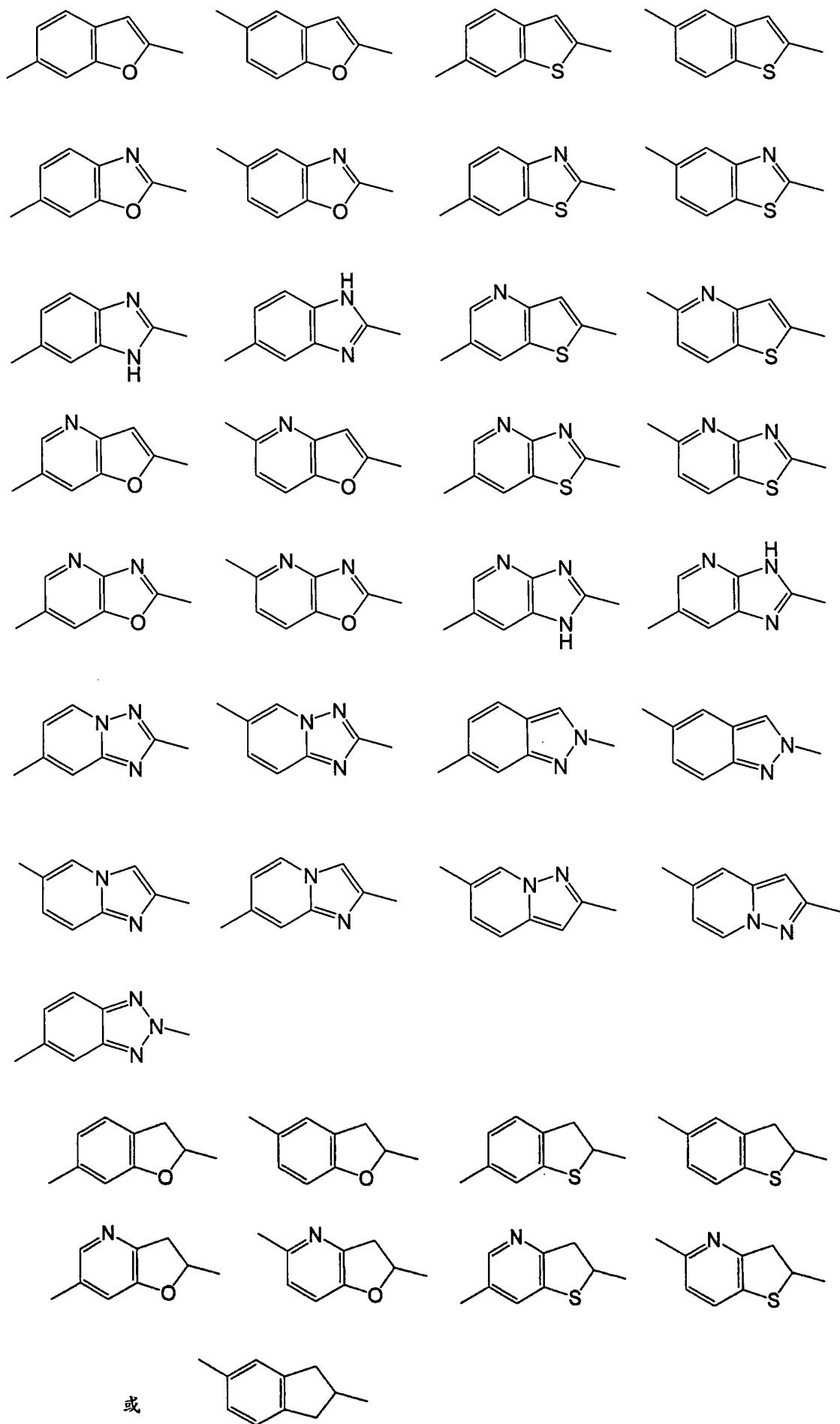
其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
- (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
- (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 烷基(如，環丙基)，

及

- (4) 氰基。

由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環芳族雜環”或“視需要再經取代之雙環非-芳族環”較佳為



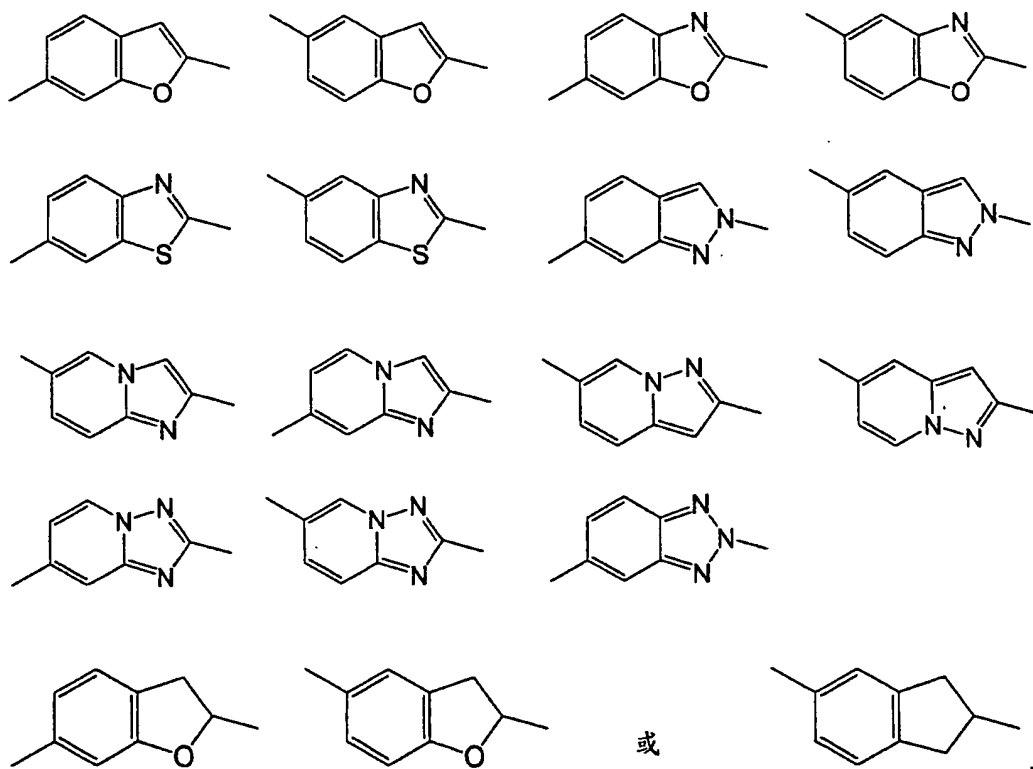
其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
- (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
- (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 烷氧基(如，環丙基)，

及

(4) 氰基

由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環芳族雜環”或“視需要再經取代之雙環非-芳族環”更佳為



其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
- (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷

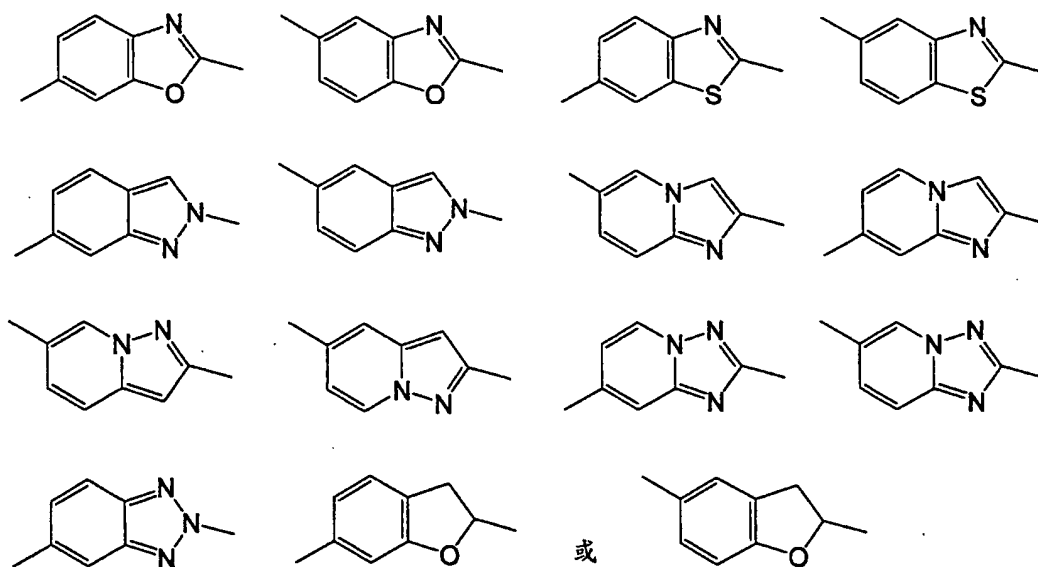
基(如，甲基)，

(3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 烷氧基(如，環丙基)，

及

(4) 氰基。

由環 P 與環 Q 稠合形成之“視需要再經取代之雙環芳族雜環”或“視需要再經取代之雙環非-芳族環”亦更佳為



其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

(1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 烷氧基(如，環丙基)，

及

(4) 氰基。

R^3 為視需要經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基、或視需要經

取代之 C_{3-6} 環烷基。

R^3 之“視需要經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基”之“ C_{1-6} 烷基”，在可取代位置視需要具有 1 至 7 個，更佳為 1 至 3 個鹵素原子。

R^3 之“視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基”之“ C_{3-6} 環烷基”的實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

R^3 之“視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基”之“ C_{3-6} 環烷基”，在可取代位置視需要具有 1 至 7 個取代基。取代基之實例包括該等類似於例示作為 R^2 “取代基”之“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示之 C_{3-10} 環烷等視需要具有之取代基。

R^3 較佳為視需要經 1 至 7 個(較佳為 1 至 3 個)鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 環烷基，更佳為視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基、亦更佳為 C_{1-6} 烷基，尤佳為甲基。

R^{4a} 及 R^{4b} 分別為氫原子或取代基。

R^{4a} 或 R^{4b} 之“取代基”之實例包括該等類似於 R^2 之“取代基”。

R^{4a} 較佳為氫原子或氟原子，尤佳為氫原子。

R^{4b} 較佳為氫原子或氟原子，尤佳為氫原子。

X 為 O、CO、 $CR^{5a}R^{5b}$ (其中， R^{5a} 及 R^{5b} 分別為氫原子或取代基)、 NR^{5c} (其中， R^{5c} 為氫原子或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基)、S、SO 或 $S(O)_2$ 。

R^{5a} 或 R^{5b} 之“取代基”之實例包括該等類似於 R^2 之“取

代基”。

R^{5c} 之“視需要經取代之 C_{1-6} 烷基”之“ C_{1-6} 烷基”，在可取代位置視需要具有 1 至 3 個取代基。取代基之實例包括該等類似於例示作為 R^2 “取代基”之“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示之 C_{1-10} 烷基等視需要具有之取代基。

X 較佳為 O、CO 或 $CR^{5a}R^{5b}$ (其中， R^{5a} 及 R^{5b} 如前述)，更較佳為 O、CO 或 CH_2 ，尤佳為 O。

R^6 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基或視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基。

R^6 之“視需要經取代之 C_{1-6} 烷基”之“ C_{1-6} 烷基”，在可取代位置視需要具有 1 至 3 個取代基。取代基之實例包括該等類似於例示作為 R^2 “取代基”之“視需要經取代之烴基”之“烴基”所例示之 C_{1-10} 烷基等視需要具有之取代基。

R^6 之“視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基”之實例包括該等類似於 R^3 之“視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基”者。

R^6 較佳為

(1) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代 C_{1-6} 烷基 (如，甲基、乙基、異-丙基、丁基)

(a) 鹵素原子 (如，氟原子)，及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子 (如，氟原子) 取代之 C_{3-6} 環烷基 (如，環丙基、環丁基)；或

(2) C_{3-6} 環烷基 (如，環丙基)。

R^6 更佳為視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基 (如，甲基、乙基、異-丙基、丁基)

(a) 鹵素原子 (如, 氟原子), 及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如, 氟原子)取代之 C_{3-6} 環烷基(如, 環丙基、環丁基)。

R^6 仍更佳為視需要經 1 至 3 個 C_{3-6} 環烷基取代之 C_{1-6} 烷基, 且該 C_{3-6} 環烷基視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代。

其他具體例中, R^6 較佳為視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基。

環 A 為視需要再經取代之 5-員或 6-員芳族環。

環 A 之“視需要再經取代之 5-員或 6-員芳族環”之“5-員或 6-員芳族環”包括苯、吡咯、吡唑、咪唑、三唑 (1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,3,4-三唑)、四唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、噁二唑(1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑)、噻二唑(1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑)、呋喃、噻吩、吡啶、嗒吡、嘧啶、吡嗪、三嗪等。

環 A 之“視需要再經取代之 5-員或 6-員芳族環”之“5-員或 6-員芳族環”較佳為苯、視需經要氧化之吡啶、嘧啶、吡唑、吡咯、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、噁二唑、噻二唑等, 更佳為苯、視需經要氧化之吡啶、嘧啶、吡唑、異噁唑或噁二唑, 仍更佳為苯、視需經要氧化之吡啶、嘧啶、吡唑或異噁唑。

環 A 之“視需要再經取代之 5-員或 6-員芳族環”之“5-員或 6-員芳族環”, 視需要經, 除了 $-X-CH(R^{4a})(R^{4b})-CH(R^3)-NH-R^1$ 基團及環 P 外, 在可取代位置有 1 至 4(較佳為 1 至 3)個取代基。取代基之實例包括

該等類似於例示作為 R^2 “取代基”之“視需要經取代之雜環基”之“雜環基”視需要具有之取代基。

環 A 較佳為苯、視需經要氧化之吡啶、嘧啶、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、噁二唑或噻二唑，其各者視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，
- (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
- (3) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，及
- (4) C_{7-13} 芳烷基(如，苄基)。

環 A 更佳為苯、視需經要氧化之吡啶、嘧啶、吡唑、異噁唑或噁二唑，其各者為視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，
- (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
- (3) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，及
- (4) C_{7-13} 芳烷基(如，苄基)。

環 A 亦更佳為苯、視需經要氧化之吡啶、嘧啶、吡唑或異噁唑，其各者視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，
- (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
- (3) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，及
- (4) C_{7-13} 芳烷基(如，苄基)。

化合物(I)較佳之實例包括下列化合物。

[化合物 A-1]

化合物(I)其中，

R^1 為

(1)式： $-\text{COR}^2$ 所示基團，其中 R^2 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之芳族雜環基，或視需要經取代之非-芳族雜環基；或

(2) 視需要經取代之 5-或 6-員芳族環基；

R^3 為視需要經 1 至 7 鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 環烷基；

R^{4a} 及 R^{4b} 分別為氫原子或氟原子；

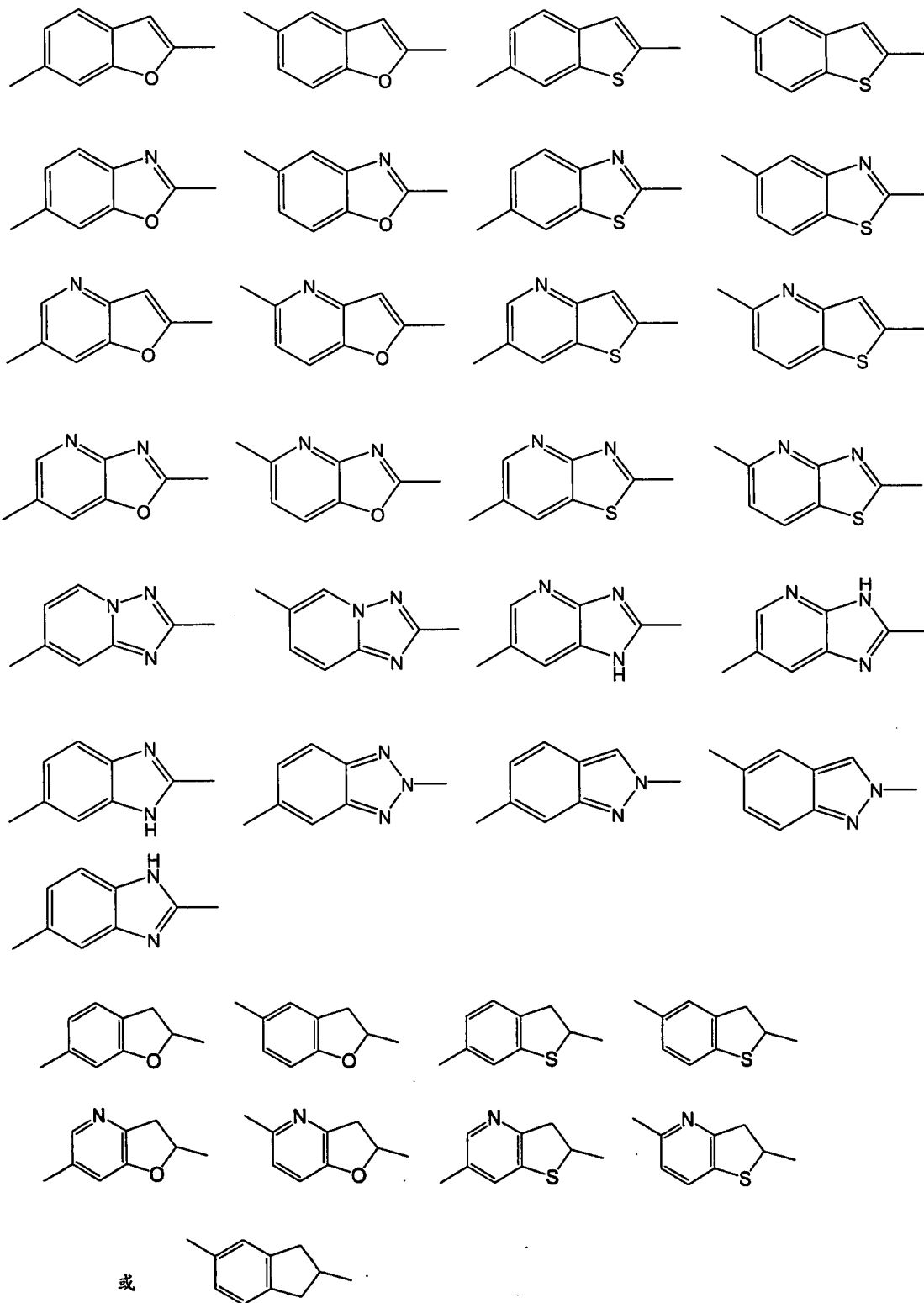
X 為 O、CO、 $\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}$ (其中 R^{5a} 及 R^{5b} 之定義如前述)、 NR^{5c} (其中 R^{5c} 之定義如上述)、S、SO 或 $\text{S}(\text{O})_2$ ；

環 A 為苯、吡啶、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、噁二唑或噻二唑，其各者為視需要經下列者取代

(1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

環 P 與環 Q 稠合形成



其各者為視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子，氯原子)，
- (2) 視需要經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、三氟甲基)，及

(3) 視需要經鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)；及 R^6 為

(1) 視需要經選自鹵素原子及 C_{3-6} 環烷基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基；或

(2) C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)。

[化合物 B-1]

化合物(I) 其中

R^1 為

(1)式： $-\text{COR}^2$ 所示基團

其中

R^2 為

(a) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)，

(i) 胺基，

(ii) 羧基，

(iii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基、乙氧羰基)，

(iv) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，及

(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；

(b) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、三級-丁氧基)；

(c) 視需要經選自下列取代基單-或二-取代之胺基；

(i) 視需要經 1 至 3 個 C_{6-14} 芳基(如，苯基)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)，

(ii) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(iii) C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)，

(iv) C_{1-6} 烷磺醯基(如，甲磺醯基)，及

(v) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之芳族雜環基(如，吡啶基)；

等；或

(2) 5-員芳族雜環基(例如，吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基)或苯基，其各者視需要經選自(i) 鹵素原子及(ii) C_{1-6} 烷基之 1 至 3 個取代基取代；

R^3 為視需要經 1 至 7 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 環烷基；

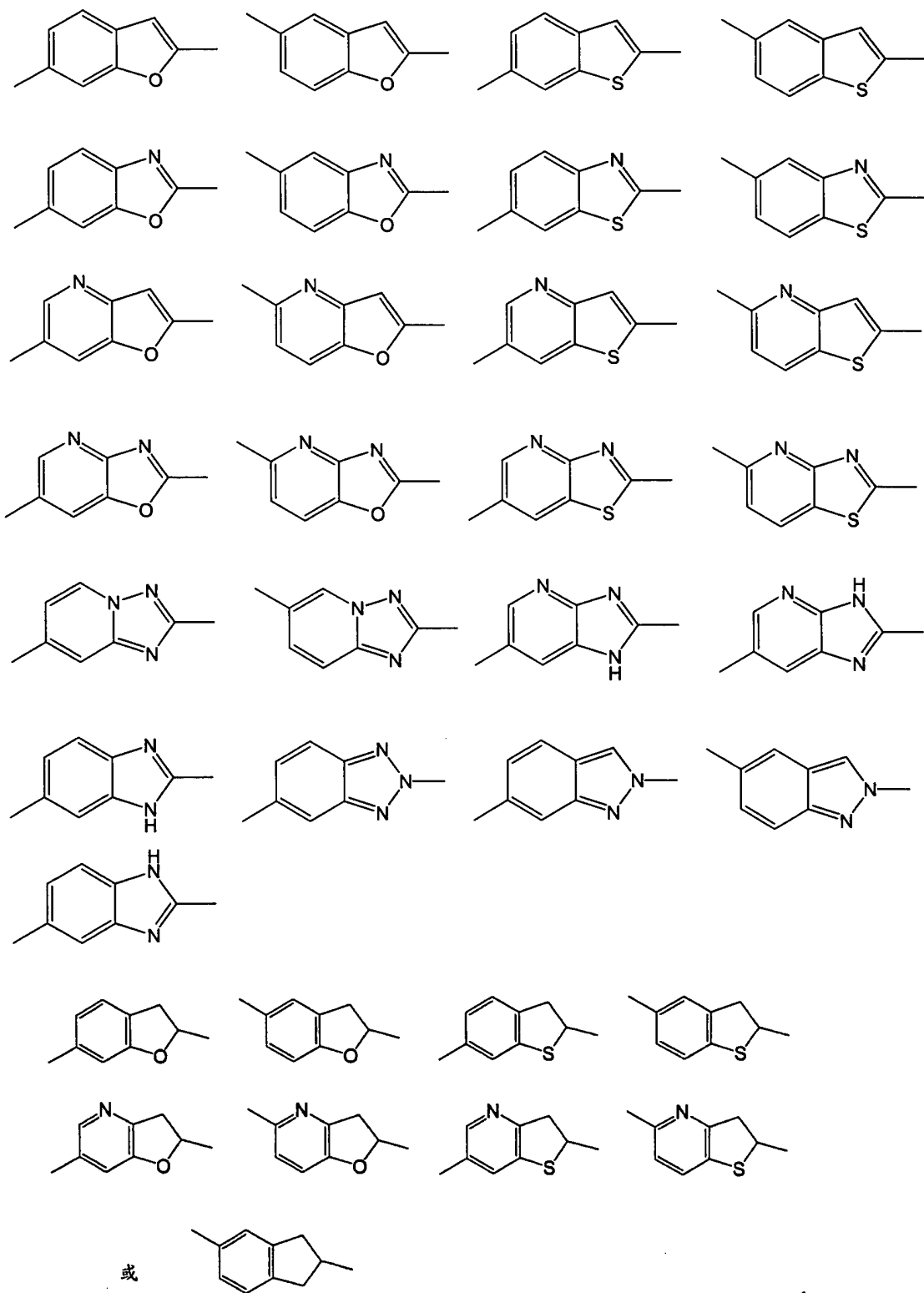
R^{4a} 及 R^{4b} 分別為氫原子或氟原子；

X 為 O 或 CH_2 ；

環 A 為苯、吡啶、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、噁二唑或噻二唑，其各者視需要經下列者取代

(1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
環 P 與環 Q 稠合形成



其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

(1) 鹵素原子(如，氟原子)，

(2) 視需要經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、三氟甲基)，及

(3) 視需要經鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)；及 R^6 為

(1) 視需要經鹵素原子及 C_{3-6} 環烷基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基；或

(2) C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)。

[化合物 C-1]

化合物(I)其中

R^1 為

(1) 式： $-\text{COR}^2$ 所示基團

其中

R^2 為

(a) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、三級-丁氧基)；

(c) 視需要經 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)單-或二-取代之胺基；

(2) 視需要經選自 C_{1-6} 烷基之 1 至 3 個取代基取代之 5-員芳族雜環基(例如，吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基)；

R^3 為視需要經 1 至 7 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 環烷基；

R^{4a} 及 R^{4b} 分別為氫原子或氟原子；

X 為 O 或 CH_2 ；

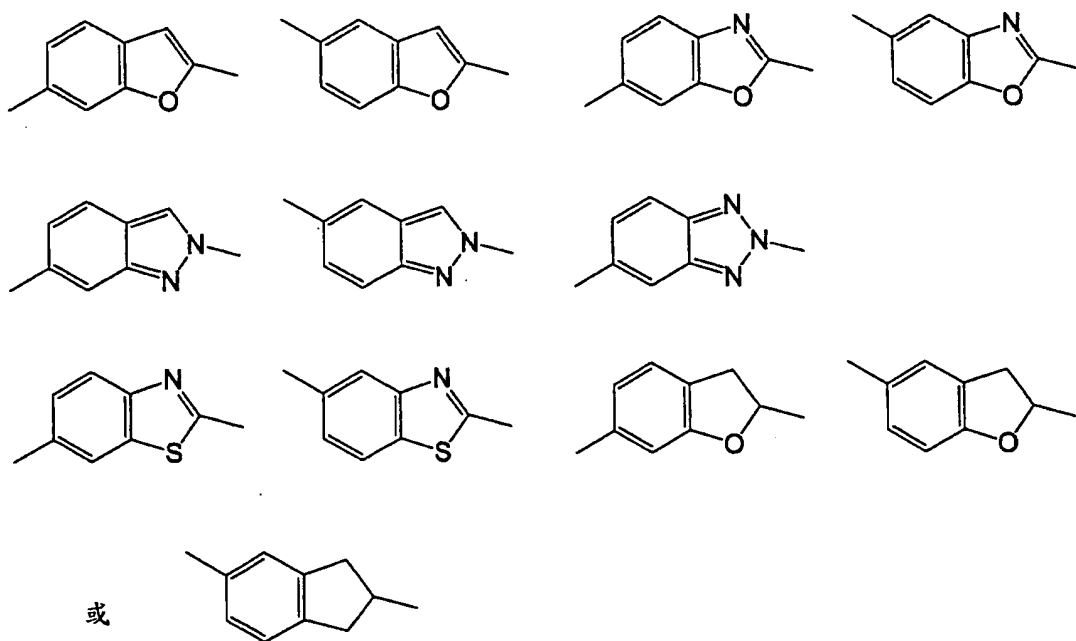
環 A 為苯、吡啶、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻

唑、噁二唑或噻二唑，其各者視需要經下列者取代

(1) 鹵素原子(如，氟原子，氯原子)；或

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，
甲基)；

環 P 與環 Q 稠合形成



或

其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

(1) 鹵素原子(如，氟原子)，

(2) 視需要經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、三
氟甲基)，及

(3) 視需要經鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基(如，環丙
基)；及

R^6 為

(1) 視需要經選自鹵素原子及 C_{3-6} 環烷基之 1 至 3 個取代
基取代之 C_{1-6} 烷基；或

(2) C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)。

[化合物 A-2]

化合物 (I) 其中，

R^1 為

(1) 式： $-\text{COR}^2$ 所示基團，其中 R^2 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、視需要經取代之胺基、視需要經取代之芳族雜環基，或視需要經取代之非-芳族雜環基；或

(2) 視需要經取代之 5-或 6-員芳族環基；

R^3 為視需要經 1 至 7 鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 環烷基；

R^{4a} 及 R^{4b} 分別為氫原子或氟原子；

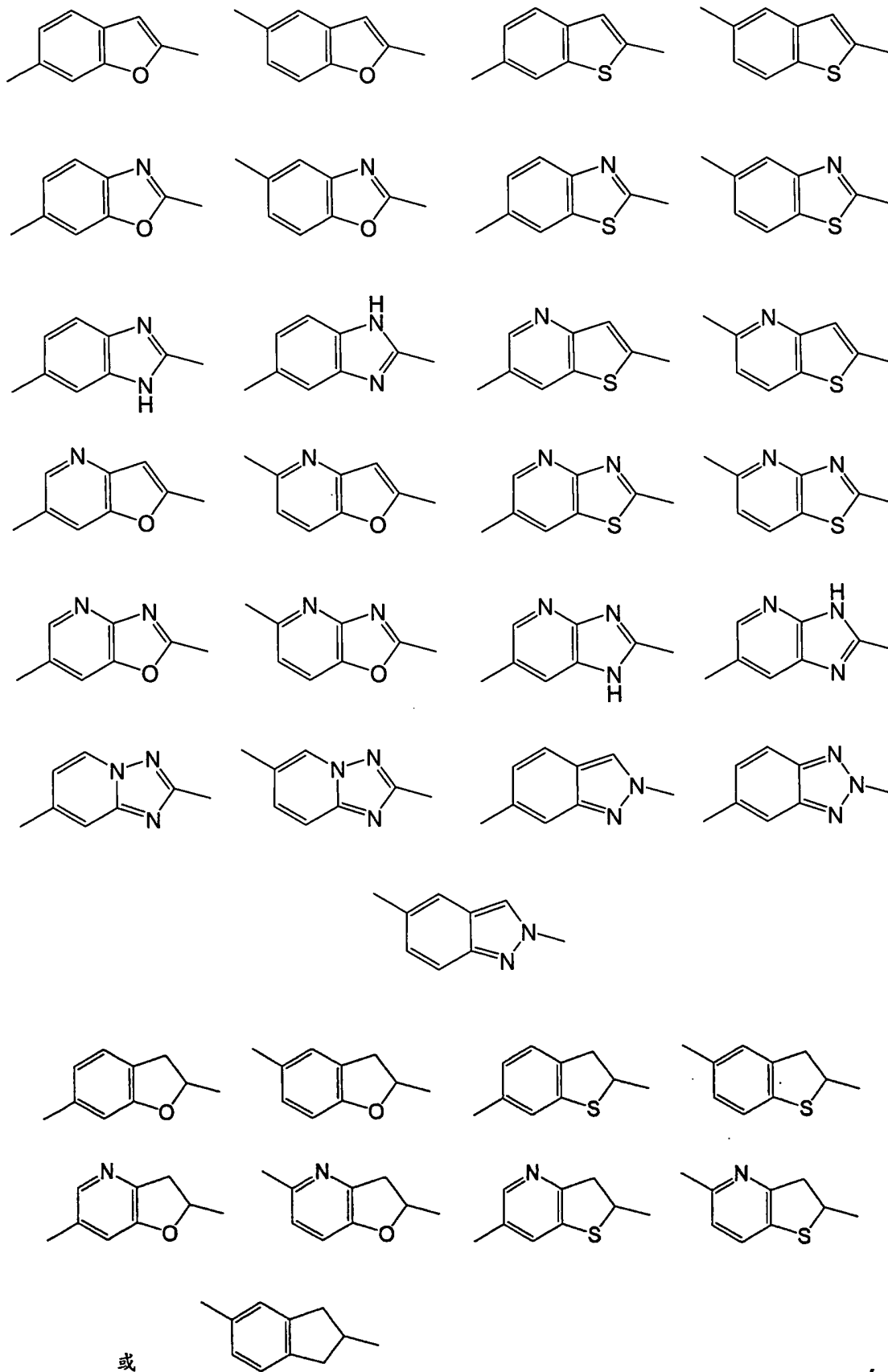
X 為 O、CO、 $\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}$ (其中 R^{5a} 及 R^{5b} 之定義如前述)、 NR^{5c} (其中 R^{5c} 之定義如上述)、S、SO 或 $\text{S}(\text{O})_2$ ；

環 A 為苯、吡啶、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、噁二唑或噻二唑，其各者視需要經下列者取代

(1) 鹵素原子(如，氟原子，氯原子)，

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

環 P 與環 Q 稠合形成



其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

(1) 鹵素原子(如，氟原子，氯原子)，

(2) 視需要經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(3) 視需要經鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)；及
 R^6 為

(1) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(a) 鹵素原子 (如，氟原子)，及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基；
 或

(2) C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)。

[化合物 B-2]

化合物(I) 其中

R^1 為

(1)式： $-\text{COR}^2$ 所示基團

其中

R^2 為

(a) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)

(i) 胺基，

(ii) 羧基，

(iii) C_{1-6} 烷氧基-羰基(如，甲氧羰基、乙氧羰基)，

(iv) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，及

(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)；

(b) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、三級-丁氧基)；

(c) 視需要經選自下列取代基單-或二-取代之胺基；

- (i) 視需要經 1 至 3 個 C_{6-14} 芳基(如，苯基)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)，
- (ii) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，
- (iii) C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)，
- (iv) C_{1-6} 烷磺醯基(如，甲磺醯基)，及
- (v) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之芳族雜環基(如，吡啶基)；

等；或

(2) 5-員芳族雜環基(例如，吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基)或苯基，其各者視需要經選自(i) 鹵素原子及(ii) C_{1-6} 烷基之 1 至 3 個取代基取代；

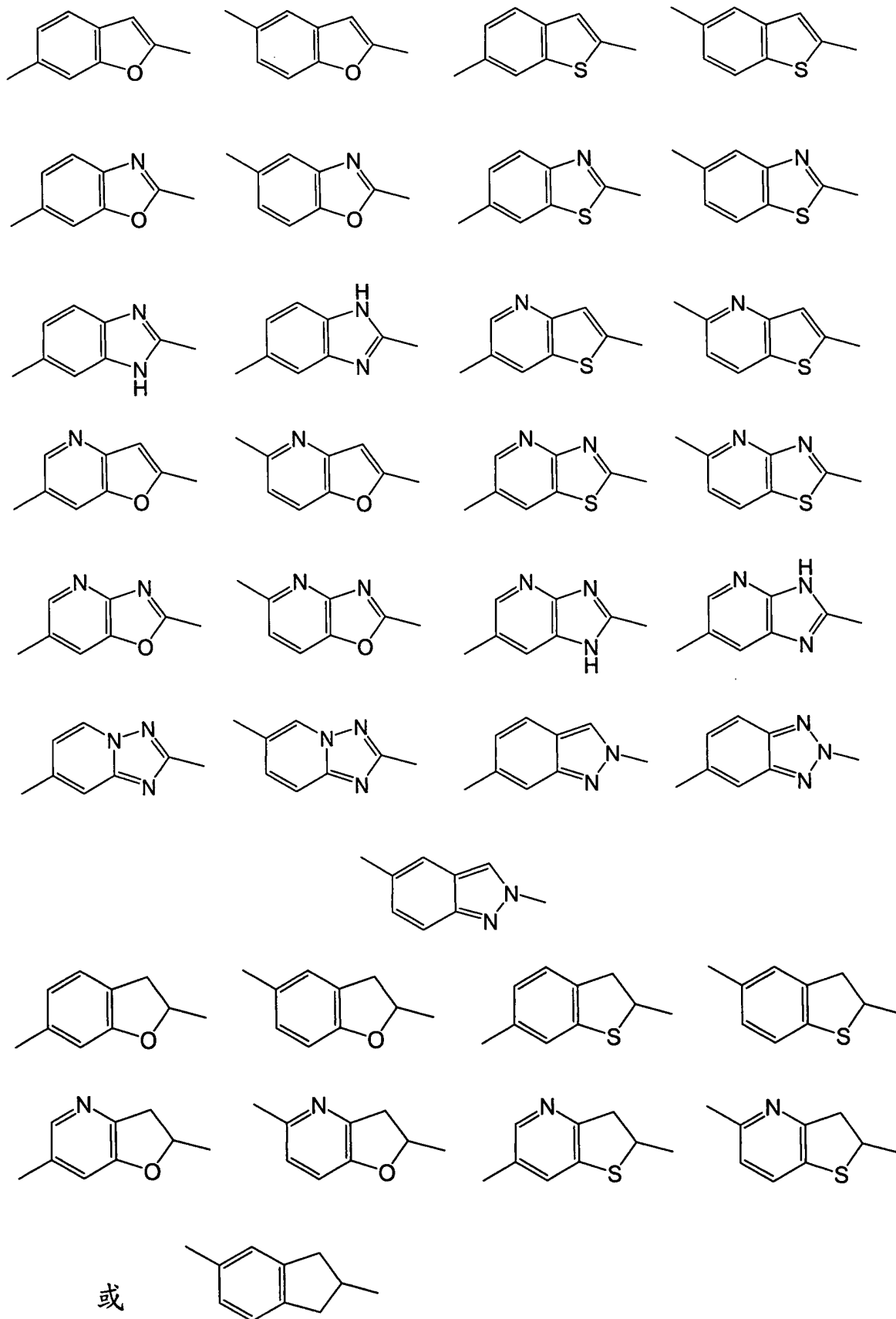
R^3 為視需要經 1 至 7 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 環烷基；

R^{4a} 及 R^{4b} 分別為氫原子或氟原子；

X 為 O 或 CH_2 ；

環 A 為苯、吡啶、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、噁二唑或噻二唑，其各者視需要經下列者取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，
 - (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；
- 環 P 與環 Q 稠合形成



其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基經取代

(1) 鹵素原子(如，氟原子)，

(2) 視需要經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(3) 視需要經鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)；
及

R^6 為

(1) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(a) 鹵素原子 (如，氟原子)，及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基；或

(2) C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)。

[化合物 C-2]

化合物(I) 其中

R^1 為

(1) 式： $-\text{COR}^2$ 所示基團

其中

R^2 為

(a) C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)；

(b) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、三級-丁氧基)；

(c) 視需要經 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)單-或二-取代之胺基；

等；或

(2) 視需要經選自 C_{1-6} 烷基之 1 至 3 個取代基取代之 5-員芳族雜環基(例如，吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基)；

R^3 為視需要經 1 至 7 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 環烷基；

R^{4a} 及 R^{4b} 分別為氫原子或氟原子；

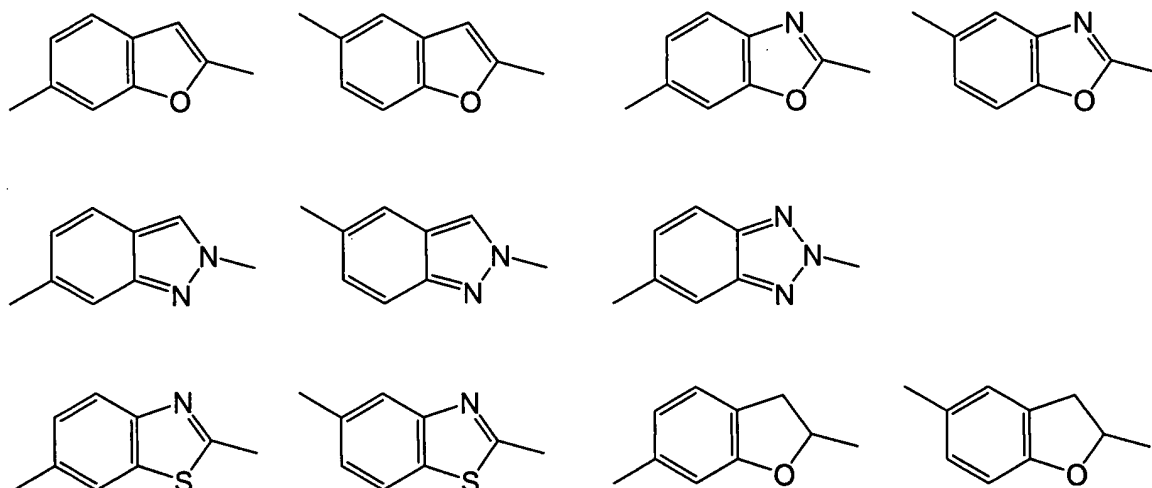
X 為 O 或 CH_2 ；

環 A 為苯、吡啶、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、噁二唑或噻二唑，其各者視需要經下列者取代

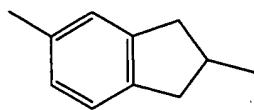
(1) 鹵素原子(如，氟原子，氯原子)；或

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)；

環 P 與環 Q 稠合形成



或



其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

(1) 鹵素原子(如，氟原子)，

(2) 視需要經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、三氟甲基)，

(3) 視需要經鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)；及
 R^6 為

(1) 視需要經選自下列 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(a) 鹵素原子 (如, 氟原子), 及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基; 或

(2) C_{3-6} 環烷基 (如, 環丙基)。

[化合物 A-3]

化合物(I)其中

R^1 為

(1) 式: $-COR^2$ 所示基團, 其中 R^2 為視需要經取代之 C_{1-6}

烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、視需要經取代之

C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、視需要經取

代之胺基、視需要經取代之芳族雜環基, 或視需要經

取代之非-芳族雜環基; 或

(2) 視需要經取代之 5-或 6-員芳族環基;

(較佳為

(1)式: $-COR^2$ 所示基團

其中

R^2 為

(a) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷

基 (如, 甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)

(i) 胺基,

(ii) 羧基,

(iii) C_{1-6} 烷氧基-羰基 (如, 甲氧羰基、乙氧羰基),

(iv) C_{6-14} 芳基 (如, 苯基),

- (v) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基), 及
 - (vi) 鹵素原子(如, 氟原子);
 - (b) C_{1-6} 烷氧基(如, 甲氧基、三級-丁氧基);
 - (c) C_{3-10} 環烷基(如, 環丙基、環戊基);
 - (d) C_{6-14} 芳基(如, 苯基);
 - (e) 視需要經選自下列取代基單-或二-取代之胺基
 - (i) 視需要經 1 至 3 個 C_{6-14} 芳基(如, 苯基)取代之 C_{1-6} 烷基(如, 甲基、乙基、丙基、異-丙基),
 - (ii) C_{6-14} 芳基(如, 苯基),
 - (iii) C_{3-10} 環烷基(如, 環戊基、環己基),
 - (iv) C_{1-6} 烷磺醯基(如, 甲磺醯基), 及
 - (v) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如, 甲基)取代之芳族雜環基(如, 吡啶基);
 - (f) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代之芳族雜環基(如, 呋喃基、吡唑基、吡啶基、異噁唑基、噻唑基), 且該烷基視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如, 氟原子)取代;
 - (g) 非-芳族雜環基(如, 四氫吡喃基);
- 等; 或
- (2) 5-員芳族雜環基(如, 吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基, 較佳為異噁唑基)或苯基, 其各者視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代
- (i) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基-羰基;
 - (ii) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基-羰基

(a) 鹵素原子，

(b) C_{1-6} 烷基、及

(c) C_{6-14} 芳基(如，苯基)；

(iii) 視需要經 C_{1-6} 烷基取代基單-或二-取代之胺甲鹽基，且該烷基視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代；

(iv) 羧基；

(v) 羥基；

(vi) 鹵素原子；及

(vii) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(a) 鹵素原子，

(b) 羧基、

(c) 羥基、

(d) C_{1-6} 烷基-羧基、及

(e) C_{1-6} 烷基；

R^3 為視需要經 1 至 7 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 環烷基；

R^{4a} 及 R^{4b} 分別為氫原子或氟原子；

X 為 O、CO、 $CR^{5a}R^{5b}$ (其中 R^{5a} 及 R^{5b} 之定義如前述)、 NR^{5c} (其中 R^{5c} 之定義如上述)、S、SO 或 $S(O)_2$ ；

環 A 為苯、視需要經氧化之吡啶、嘧啶、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、噁二唑或噻二唑，其各者視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代

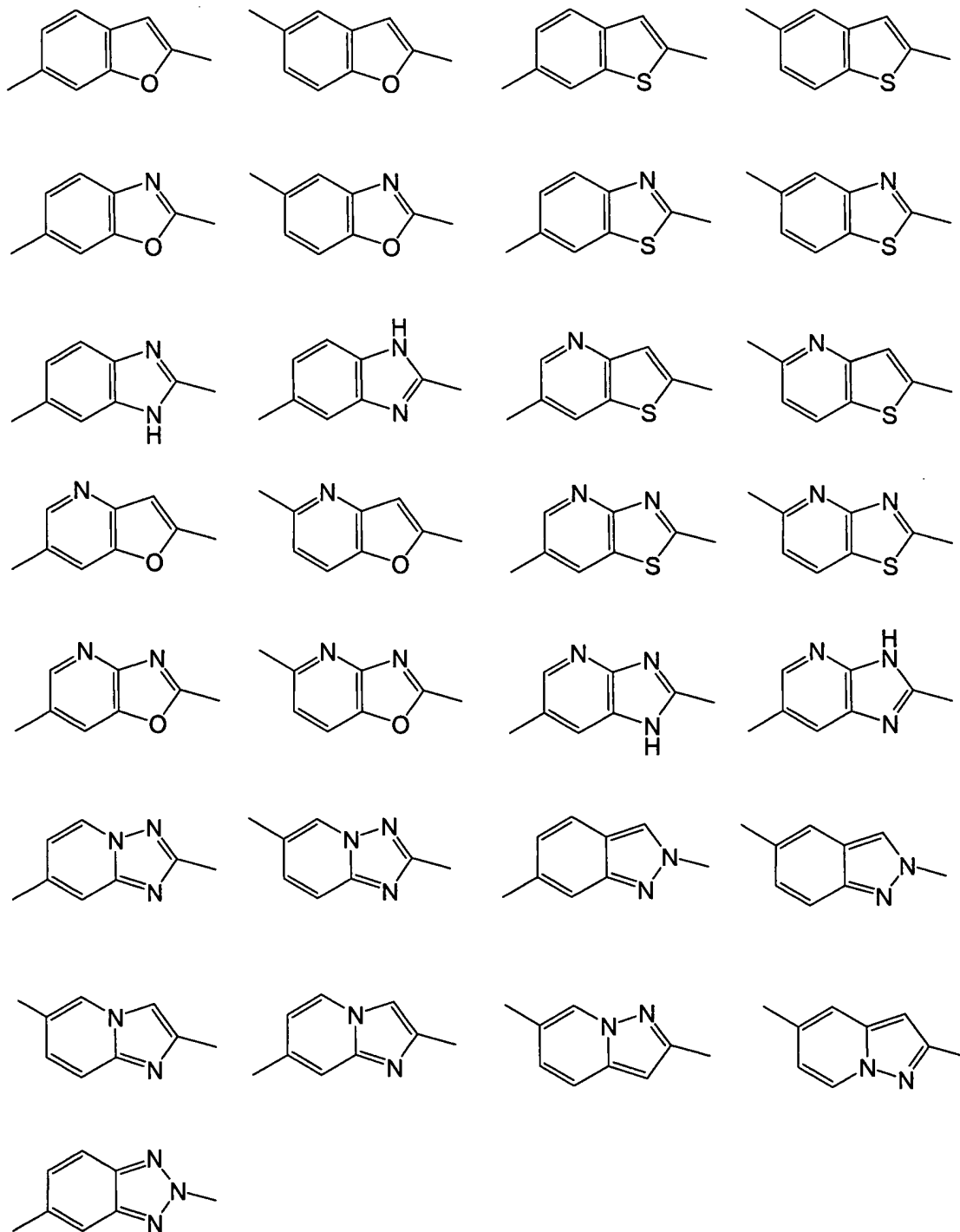
(1) 鹵素原子(如，氟原子，氯原子)，

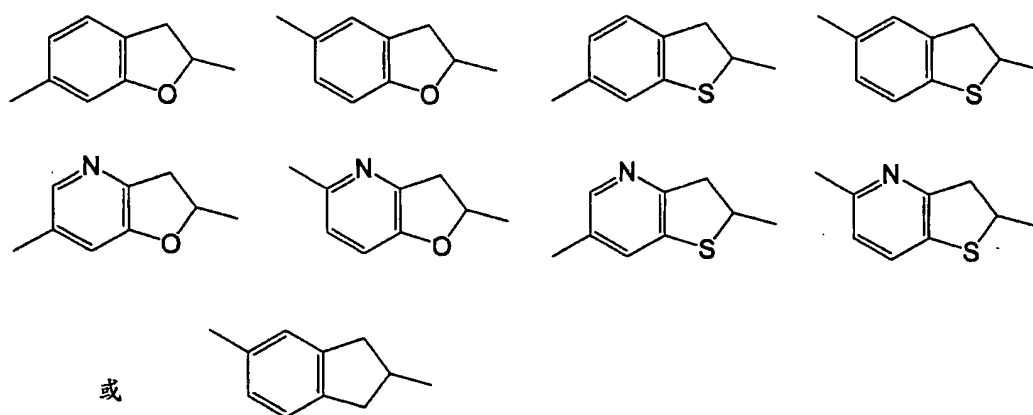
(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，
甲基)，

(3) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，及

(4) C_{7-13} 芳烷基(如，苯甲基)；

環 P 與環 Q 稠合形成





其各者為需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子，氯原子，溴原子)，
- (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
- (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)；及

(4) 氰基；及

R^6 為

- (1) 視需要經選自下列 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)，
 - (a) 鹵素原子(如，氟原子)，及
 - (b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 環烷基(如，環丙基、環丁基)；或
- (2) C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)。

[化合物 B-3]

化合物(I)其中

R^1 為

(1) 式： $-\text{COR}^2$ 所示基團其中 R^2 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基或視需要經取代之胺基；或

(2) 視需要經取代之 5-或 6-員芳族環基

(較佳為

(1) 式： $-\text{COR}^2$ 所示基團

其中

R^2 為

(a) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)

(i) 胺基，

(ii) 羧基，

(iii) C_{1-6} 烷氧基-羧基(如，甲氧羰基、乙氧羰基)，

(iv) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(v) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，及

(vi) 鹵素原子(如，氟原子)；

(b) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、三級-丁氧基)；

(c) 視需要經選自下列取代基單-或二-取代之胺基

(i) 視需要經 1 至 3 個 C_{6-14} 芳基(如，苯基)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)，

(ii) C_{6-14} 芳基(如，苯基)，

(iii) C_{3-10} 環烷基(如，環戊基、環己基)，

(iv) C_{1-6} 烷磺醯基(如，甲磺醯基)，及

(v) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基(如，甲基)取代之芳

族雜環基(如，吡啶基)；

等；或

(2) 5-員芳族雜環基(如，吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基，異噻唑基、噻二唑基，較佳為異噁唑基)或苯基，其各者視需要經選自(i) 鹵素原子及(ii) C_{1-6} 烷基之 1 至 3 個取代基取代；

R^3 為視需要經 1 至 7 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基、或 C_{3-6} 環烷基；

R^{4a} 及 R^{4b} 分別為氫原子或氟原子；

X 為 O、CO 或 $S(O)_2$ ；

環 A 為苯、視需要經氧化之吡啶、嘧啶、吡唑、異噁唑或噁二唑，其各者視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代

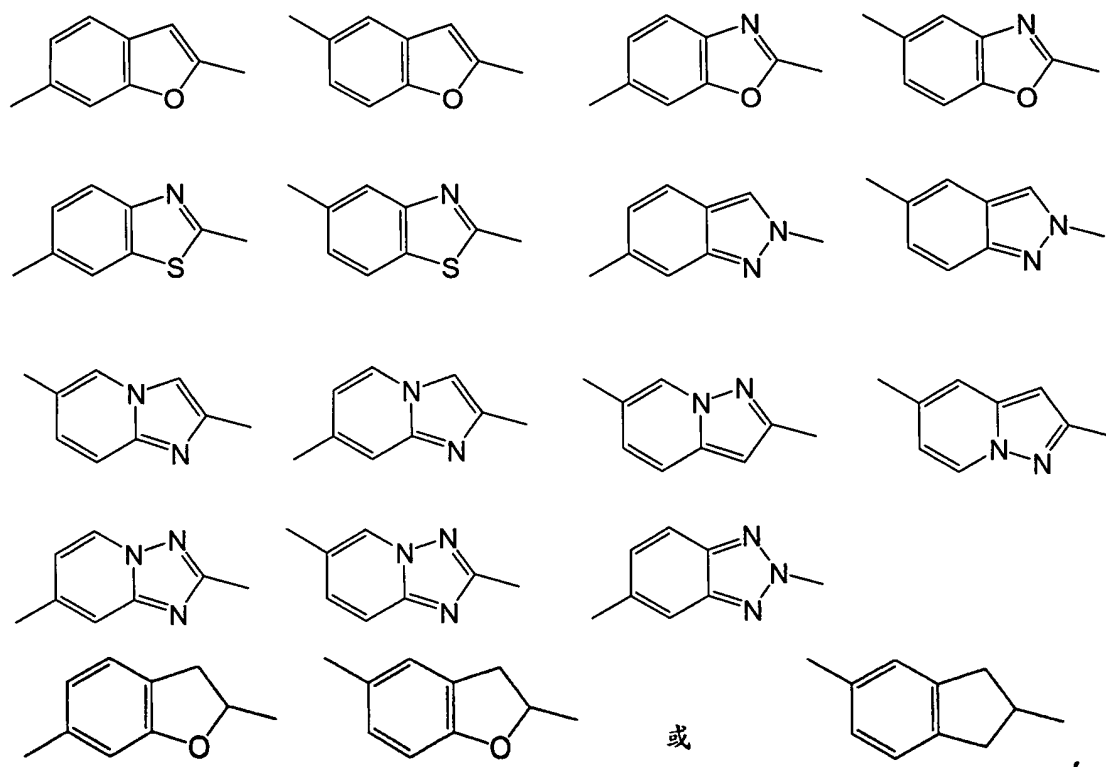
(1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，

(3) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，及

(4) C_{7-13} 芳烷基(如，苯甲基)；

環 P 與環 Q 稠合形成



其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
- (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基)，
- (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)，及
- (4) 氰基；及

R^6 為

- (1) 視需要經選自下列 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、丁基)，
 - (a) 鹵素原子(如，氟原子)，及
 - (b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{3-6} 環烷基(如，環丙基、環丁基)；或
- (2) C_{3-6} 環烷基(如，環丙基)。

[化合物 C-3]

化合物(I)其中

R^1 為

(1) 式： $-\text{COR}^2$ 所示基團

其中

R^2 為

(a) 視需要經鹵素原子(如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(如，
甲基、乙基、丙基、丁基、異-丁基、異-戊基)，

(b) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基、三級-丁氧基)；

(c) 視需要經 C_{1-6} 烷基(如，甲基、乙基、丙基、異-丙基)
單-或二-取代之胺基；

等；

R^3 為視需要經 1 至 7 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{4a} 及 R^{4b} 分別為氫原子或氟原子；

X 為 O、CO 或 CH_2 ；

環 A 為苯、視需要經氧化之吡啶、嘧啶、吡唑或異噁唑，
其各者視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代

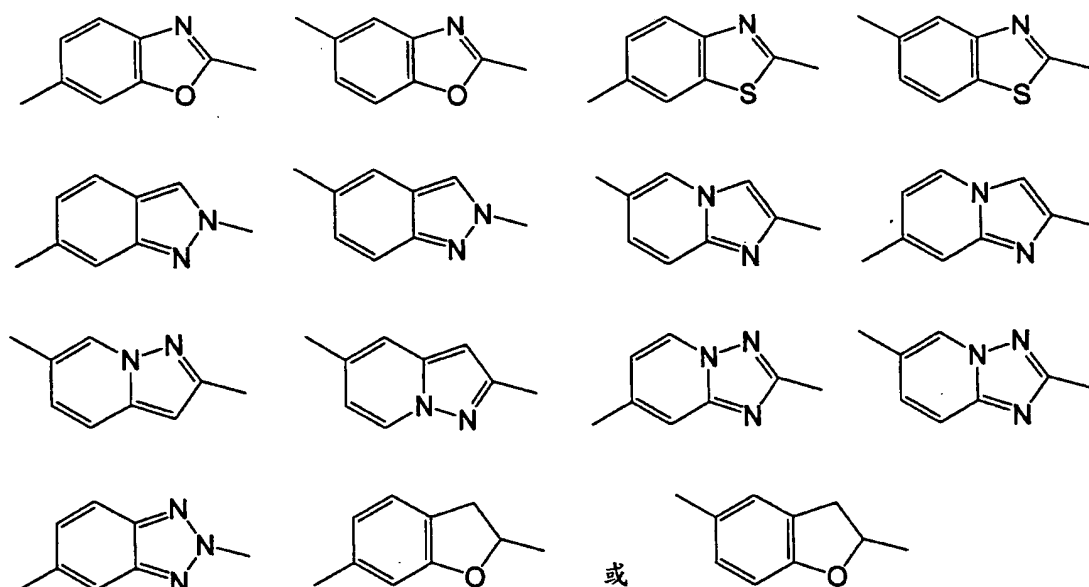
(1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子)，

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基(如，
甲基)，

(3) C_{1-6} 烷氧基(如，甲氧基)，及

(4) C_{7-13} 芳烷基(如，苯甲基)；

環 P 與環 Q 稠合形成



其各者視需要經選自下列之 1 至 4 個取代基取代

- (1) 鹵素原子(如，氟原子、氯原子、溴原子)，
- (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之
C₁₋₆ 烷基(如，甲基)，
- (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之
C₃₋₆ 環烷基(如，環丙基)，及
- (4) 氰基；及

R⁶ 為

- (1) 視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基取代之 C₁₋₆ 烷基
(如，甲基、乙基、丙基、丁基)
 - (a) 鹵素原子(如，氟原子)，及
 - (b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子(如，氟原子)取代之
C₃₋₆ 環烷基(如，環丙基、環丁基)。

[化合物 D-3]

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶

-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺或其鹽。

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺或其鹽。

N-[(1S)-2-({6-[6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基)乙醯胺或其鹽。

如式(I)所示化合物之鹽，較佳為藥理學上可接受的鹽。此種鹽之實例包括無機鹼的鹽、有機鹼的鹽、無機酸的鹽、有機酸的鹽、鹼性胺基酸或酸性胺基酸的鹽等。

無機鹼鹽之較佳實例包括鹼金屬鹽諸如鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽諸如鈣鹽、鎂鹽等；鋁鹽；銨鹽等。

有機鹼的鹽之較佳實例包括三甲基胺鹽、三乙基胺鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、三乙醇胺[三(羥甲基)甲基胺]鹽、三級-丁胺鹽、環己胺鹽、苄基胺鹽、二環己胺鹽、N,N-二苄基乙二胺鹽等。

無機酸的鹽較佳之實例包括氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等。

有機酸的鹽較佳之實例包括甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、鄰-苯二甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、草酸鹽、酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、丁二酸鹽、蘋果酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽等。

鹼性胺基酸的鹽較佳之實例包括精胺酸鹽、離胺酸鹽、鳥胺酸鹽等。

酸性胺基酸的鹽較佳之實例包括天門冬胺酸鹽、離胺

酸鹽、麩胺酸鹽等。

化合物(I)之前藥係指經反應可轉變為化合物(I)之化合物，該反應係指在生體之生理條件下因酵素、胃酸等作用進行反應，亦即，一種化合物經由酵素之氧化、還原、水解等反應可轉變為化合物(I)者；一種化合物經由胃酸之水解等反應可轉變為化合物(I)者。

化合物(I)前藥之實例包括將化合物(I)之胺基進行醯化、烷化、或磷酸化(如，將化合物(I)之胺基進行二十醯化、丙胺醯化、戊胺-羰基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氫呋喃化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯氧基甲基化或三級-丁基化)得到之化合物；將化合物(I)之羥基進行醯化、烷化、磷酸化或硼化(如，將化合物(I)之羥基進行乙醯化、棕櫚醯化、丙醯化、三甲基乙醯化、丁二醯化、反丁烯二醯化、丙胺醯化、或二甲基胺基甲基羰基化)得到之化合物；將化合物(I)之羧基進行酯化或醯胺化(如，將化合物(I)之羧基進行乙基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基胺基甲基酯化、三甲基乙醯氧基甲酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、苯二甲醯基酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯化、環己基側氧基羰乙基酯化或甲基醯胺化)等。這些化合物可由化合物(I)，依其習知方法製備。

化合物(I)之前藥在生理條件下，亦可經由載述於“醫藥品之開發，第7卷，分子設計，第163-198頁，廣川書社，1990”之方法轉變為化合物(I)。

本說明書中，前藥可能為鹽的型式。鹽之實例包括前述式(I)化合物所例示之鹽。

化合物(I)可用同位素(如， ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I)等標幟之。

化合物(I)可為水合物或非-水合物，和溶劑合物或非-溶劑合物。

化合物(I)亦涵括氘轉變型，其中 ^1H 轉變 $^2\text{H}(\text{D})$ 。

化合物(I)可為藥理學上可接受的共晶體或共晶體鹽。此中，共晶體或共晶體鹽係指由二種或以上特定物質組成之結晶，在室溫為固體，各者具有不同物性(如，結構、熔點、溶解熱、吸濕性、溶解性、穩定性等)。共晶體或共晶體鹽可依習知方法製備。

化合物(I)或其前藥(此後有時簡化縮寫為本發明之化合物)具有毒性低，可作為預防或治療如下列述各種動物之疾病之藥劑使用(如，人、小鼠、大鼠、兔、犬、貓、牛、馬、豬、猴)直接或以醫藥組成物並添加藥理學上可接受的載體等。

於此，藥理上可被接受的載體之實例包括傳統上用於製劑材料之有機或無機載體，其係在固型劑添加作為賦形劑、潤滑劑、黏合劑或崩解劑用者；在液型劑添加作為溶劑、溶解劑、懸浮劑、等張劑、緩衝劑或安慰劑用者。如有需要還可再使用製劑用添加物諸如防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑等。

賦形劑之較佳實例包括乳糖、蔗糖、D-甘露醇、D-山

梨醇、澱粉、預糊化澱粉、糊精、結晶纖維素、低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、阿拉伯樹膠、普魯蘭多醣、輕質無水矽酸、合成矽酸鋁鎂及鎂鋁矽酸鹽。

潤滑劑之較佳實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石粉和膠體氧化矽。

黏合劑之較佳實例包括預糊化澱粉、蔗糖、明膠、阿拉伯膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、結晶纖維素、蔗糖、D-甘露醇、海藻糖、糊精、普魯蘭多醣、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素和聚乙烯吡咯啉酮。

崩解劑之較佳實例包括乳糖、蔗糖、澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基鈉、羧甲基澱粉鈉、輕質無水矽酸和低取代羥丙基纖維素。

溶劑之較佳實例包括注射用水、生理鹽水、林格氏液、酒精、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄欖油和棉籽油。

溶解劑之較佳實例包括聚乙二醇、丙二醇、D-甘露醇、海藻糖、苯甲酸苄酯、乙醇、三羥甲基胺甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉、水楊酸鈉和醋酸鈉。

懸浮劑較佳之實例包括諸如硬脂酸三乙醇胺、十二烷基硫酸鈉、十二烷基胺基丙酸、卵磷脂、氯苄烷胺、氯化苯銨、單硬脂酸甘油酯等；親水性聚合物諸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等；聚山梨醇酯及聚氧伸乙基氫化蓖麻油。

等張劑較佳之實例包括氯化鈉、甘油、D-甘露醇、D-山梨醇和葡萄糖。

緩衝劑較佳之實例包括磷酸鹽、醋酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等。

舒緩劑較佳之實例包括苯甲醇。

防腐劑較佳之實例包括對羥基苯甲酸、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脫氫乙酸及山梨酸。

抗氧化劑較佳之實例包括亞硫酸鹽、抗壞血酸等。

著色劑較佳之實例包括水性食品焦油顏色染料(如，食品色料諸如食品紅 2 號及 3 號、食品黃 4 號及 5 號、食品藍 1 號及 2 號等)、不溶於之色澱染料(如，上述水性食品焦油顏色染料的鋁鹽)和天然染料(如， β -胡蘿蔔素、葉綠素、氧化鐵紅)。

甜味劑較佳之實例包括糖精鈉、甘草酸二鉀、阿斯巴甜及甜菊。

含有本發明化合物之醫藥可以單獨使用或與藥理上可接受的載體依已習知方法混合(如，載述於日本藥典等之方法)作安全投藥醫藥製造，其型式例如，片劑(包括糖衣片、薄膜包衣片劑、舌下含片、口腔崩解片、口腔含片等)、丸劑、粉劑、顆粒、膠囊(包括軟膠囊、微膠囊)、錠劑、糖漿、液體、乳液、懸浮液、釋放調控制劑(如，立即釋放製劑、緩釋製劑、緩釋微膠囊)、氣溶膠、薄膜(如，口腔崩解薄膜、口腔黏膜薄膜)、注射(如，皮下注射、靜脈注射、肌肉注射、腹腔注射)、滴輸液、透皮吸收型製劑、軟

膏、洗劑、膠黏製劑、栓劑(如直腸栓劑、陰道栓劑)、顆粒、鼻製劑、肺製劑(吸入)、滴眼液等，口服或腸外(如，靜脈、肌肉、皮下、器官內、鼻內、皮內、灌注、腦內、直腸內、陰道內、腹腔和腫瘤內投藥、腫瘤週邊投藥、直接投藥病灶)。

醫藥組成物可以由傳統使用於醫藥製劑的技術領域的方法製造，例如，日本藥典中載述的方法等。

雖然本發明化合物在醫藥組成物的含量取決於劑型而變化，然而本發明化合物的劑量等，例如，約 0.1 至 100 重量%。

口服製劑生產過程中，可使用目的作為掩蔽味、腸溶性或耐久性所需的塗層。

用於塗層之塗料基質包括糖衣基質、水性薄膜包衣基質、腸溶性塗膜基質和緩釋薄膜包衣基質。

作為糖衣基質者可使用蔗糖。再者，一種或多種選自滑石粉、沉澱碳酸鈣、明膠、阿拉伯樹膠、普魯蘭多醣、棕櫚蠟等，亦可以組合使用。

水性薄膜包衣基質之實例包括高分子纖維素如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素等；合成聚合物如聚乙烯醇縮醛二乙胺基乙酸酯、胺烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E[Eudragit E(商品名)]、聚乙烯吡咯啉酮等；和多醣如普魯蘭多醣等。

腸溶性塗膜基質之實例包括纖維素聚合物如鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素酯、羥丙基甲基纖維素醋酸酯琥珀

酸酯、羧甲基乙基纖維素、鄰苯二甲酸纖維素醋酸酯等；丙烯酸系聚合物如甲基丙烯酸共聚物 L[(Eudragit L(商品名))、甲基丙烯酸共聚物 LD[Eudragit L - 30D55(商品名)]、甲基丙烯酸共聚物 S[Eudragit S(商品名)]等；天然物質如蟲膠等。

緩釋薄膜包衣基質之實例包括纖維素聚合物如乙基纖維素等；和丙烯酸系聚合物，如胺烷基甲基丙烯酸酯共聚物 RS[Eudragit RS(商品名)]、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液[Eudragit NE(商品名)] 等。

上述之塗膜基質可以其適當比例混合兩種或以上後使用。用於塗料，例如，可使用如二氧化鈦、氧化鐵紅等為遮光劑。

本發明的化合物顯示低毒性(如急性毒性、慢性毒性、遺傳毒性、生殖毒性、肺毒性、致癌性等)和少的副作用。因此，它可以被用來作為在哺乳類動物(如人、牛、馬、狗、貓、猴、小鼠、大鼠)的各種疾病的預防或治療或診斷的藥劑。

本發明的化合物具有優越的 ACC(乙醯輔酶 A 羧化酶)抑制作用。ACC 之實例包括肝臟、脂肪組織、胰-專一性同功酶(ACC1)和肌肉專一性同功酶(ACC2)。

本發明的化合物具有 ACC2 選擇性。特別是，本發明實例化合物具有高的 ACC2 選擇性。

本發明的化合物具代謝穩定優越性且具有如長半衰期化合物、難在體內被代謝等的優點。

此外，本發明的化合物在體內動力學上(如，口服吸收、生物利用度)有優越性。

本發明的化合物可作為藥劑以預防或治療肥胖、糖尿病(如，1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠糖尿病、肥胖型糖尿病)、高脂血症(如，高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、高 LDL-膽固醇血症、低-HDL 血症、餐後高脂血症)、高血壓、心臟衰竭、糖尿病併發症[如，神經病變、腎病變、視網膜病變、糖尿病性心肌病、白內障、大血管病變、骨質疏鬆、糖尿病高滲性昏迷、感染(如，呼吸道感染、尿道感染、胃腸道感染、皮膚軟組織感染、下肢體感染)、糖尿病性壞疽、口乾、聽覺遲鈍、腦血管疾病、末梢血液循環障礙]、代謝綜合症(具有選自下列三個或以上之病理:高三酸甘油酯血症(TG)、低 HDL 膽固醇(LDL-C)、高血壓、腹部肥胖和葡萄糖耐受不良)、肌肉減少症、癌症等。

在 1999 年日本糖尿病學會發表對糖尿病診斷標準。

根據這份報告，糖尿病是顯示下述任一狀況者:空腹血糖值(靜脈血漿葡萄糖濃度)不低於 126 毫克/分升、75 克口服糖耐量試驗(75 克 OGTT)2 小時值(葡萄糖靜脈血漿中的濃度)不低於 200 毫克/升、及非空腹血糖值不低於 200 毫克/分升(靜脈血漿葡萄糖濃度)。若不屬於上述狀況，且異於“顯示空腹血糖值的條件(靜脈血漿葡萄糖濃度低於 110 毫克/分升)或 75 克口服葡萄糖耐受試驗(75 克 OGTT)2 小時級別(靜脈血漿葡萄糖濃度低於 140 毫克/分升)“(正常型)則稱為“邊緣型”。

此外，ADA(美國糖尿病協會)在 1997 年和 1998 年世界衛生組織公佈新的糖尿病診斷標準。

根據這些報告，糖尿病顯現下述狀況:空腹血糖值(靜脈血漿葡萄糖濃度)不低於 126 毫克/分升且 75 克口服糖耐量試驗 2 小時值(靜脈血漿葡萄糖濃度)不低於 200 毫克/分升。

根據上述報告，葡萄糖耐受不良細顯示下述狀況:空腹血糖值(靜脈血漿葡萄糖濃度)低於 126 毫克/分升和 75 克口服糖耐量試驗 2 小時值(靜脈血漿葡萄糖濃度)不低於 140 毫克/分升且低於 200 毫克/分升。根據 ADA 的報告，一狀況顯示空腹血糖值(靜脈血漿葡萄糖濃度)不低於 110 毫克/分升和低於 126 毫克/分升被稱為 IFG(空腹葡萄糖耐受不良)。據世界衛生組織的報告，IFG(空腹葡萄糖耐受不良)中，一狀況顯示 175g 口服葡萄糖耐受試驗 2 小時值(靜脈血漿葡萄糖濃度)低於 140 毫克/分升)，被稱為 IFG(空腹血糖耐受不良)。

本發明的化合物也可以用來作為預防或治療糖尿病、邊緣型、葡萄糖耐受不良、IFG(Impaired Fasting Glucose，空腹葡萄糖耐受不良)和 IFG(Impaired Fasting Glycemia，空腹血糖耐受不良)之藥劑，根據上述決定診斷標準。此外，本發明的化合物可以防止邊緣型、葡萄糖耐受不良、IFG(空腹葡萄糖耐受不良)或 IFG(空腹血糖耐受不良)發展成糖尿病的進展。

由於本發明的化合物具有抑制體重增加的活性，它可

以用來作為哺乳動物體重增加抑制劑。任何意欲避免體重增加之哺乳動物均可為目標。哺乳動物可能因遺傳或由生活方式有關的疾病如糖尿病、高血壓和/或高脂血症等而有體重增加的風險。體重增加可能是由營養失衡之過度餵食或攝食所引起，或可能是由合併用藥(例如，具有 PPAR γ - 激動劑活性之增強胰島素的敏感性醫藥，如曲格列酮、羅格列酮、恩格列酮、環格列酮、皮利酮等)所衍生。此外，體重增加可能是肥胖的初步，或可能為肥胖患者體重增加。在此，肥胖定義依 BMI(身體質量指數，體重(kg)/[身高(m)]²)對日本人不小於 25(日本肥胖研究學會標準)，或對西方人不低於 30(世界衛生組織標準)。

化合物(I)亦有用於作為對預防或治療代謝綜合症的藥劑。由於代謝綜合症患者，比起單一生活方式有關疾病患者，有極高的心血管疾病發病率，代謝綜合症的預防或治療，對預防心血管疾病是很重要的。

代謝綜合症的診斷標準是由世界衛生組織於 1999 年，及 NCEP 在 2001 年公佈。根據世界衛生組織的標準，患者除了高血胰島素症或葡萄糖耐受不良之外，具有腹部肥胖、血脂異常症(高 TG 或低 HDL)及高血壓中的至少二項，即被診斷為代謝綜合症患者(世界衛生組織：糖尿病的定義，診斷和分類及其併發。第 I 部分：糖尿病，世界衛生組織，日內瓦，1999 年)。根據國家膽固醇教育計畫成人治療小組 III 的標準，亦即用於管理美國缺血性心臟疾病的指標，患者具有腹部肥胖、高三酸甘油酯、低 HDL

膽固醇、高血壓和葡萄糖耐受不良中至少三者則被診斷為代謝綜合症(國家膽固醇教育計畫:執行國家膽固醇教育計畫(NCEP)的專家小組第三次報告摘要,高血脂成人之檢測,評估,和治療(成人治療小組 III)。美國醫學協會雜誌。285 卷,2486 至 2497 頁,2001 年)

本發明的化合物也可用於,例如作為醫藥以預防或治療骨質疏鬆症、惡病質(如,誘發癌惡病質、結核惡病質、糖尿病惡病質、血液病惡病質、內分泌異常惡病質、傳染性惡病質或後天免疫缺陷症候群所誘發之惡病質)、脂肪肝、多囊卵巢綜合症、腎臟疾病(如,糖尿病腎病、腎小球腎炎、腎小球硬化、腎病綜合症、高血壓腎硬化、腎末端功能障礙)、肌肉萎縮症、心肌梗塞、心絞痛、腦血管疾病(如,腦心肌梗死、腦中風)、阿爾茨海默氏症、帕金森氏症、焦慮、癡呆症、胰島素抵抗綜合徵、X 綜合徵、高胰島素血症、感官異常的高胰島素血症、腸激綜合症、急性或慢性腹瀉、炎症性疾病(如,類風濕關節炎、變形性脊椎症、骨性關節炎、腰痛、痛風、術後或創傷後的炎症、腫脹、神經痛、咽喉炎、膀胱炎、肝炎(包括非酒精性脂肪性肝炎)、肺炎、胰腺炎、腸炎、炎症性腸病(包括炎症性腸炎)、潰瘍性結腸炎、胃黏膜損傷(包括阿司匹林引起的胃黏膜損傷))、小腸黏膜損傷、吸收不良、睪丸功能障礙、內臟性肥胖綜合症或肌肉減少症。

此外,本發明的化合物也可以被用來作為預防或治療各種癌的藥劑(尤其是乳癌(如,侵襲性導管癌、原位導管

癌、炎性乳癌等)、前列腺癌(例如, 激素依賴性前列腺癌、非激素依賴性前列腺癌和胰腺癌等)、胰臟癌(如, 胰管癌等)、胃癌(如, 乳突狀腺癌、黏液腺癌、腺鱗癌等)、肺癌(如, 非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性間皮瘤等)、大腸癌(如, 胃腸道間質腫瘤等)、直腸癌(如, 胃腸道間質瘤等)、大腸癌(如, 家族性大腸癌、遺傳性非息肉性大腸癌、胃腸道間質瘤等)、小腸癌症(如, 非霍奇金氏淋巴瘤、胃腸道間質瘤等)、食道癌、十二指腸癌、舌頭癌、咽癌(如, 鼻咽癌、咽喉癌、下咽癌等)、唾液腺腫瘤、腦腫瘤(如, 松果體星形細胞瘤、毛細胞型星形細胞瘤、瀰漫性星形細胞瘤、間變性星形細胞瘤等)、神經鞘瘤、肝癌(如, 原發性肝癌、肝外膽管癌症等)、腎癌(如, 腎細胞癌、腎盂和泌尿管的移行細胞癌等)、膽道癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌(如, 卵巢上皮癌、性腺外生殖細胞瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、卵巢低惡性潛能的腫瘤等)、膀胱癌、尿道癌、皮膚癌(如, 眼(眼)、黑色素瘤、梅克爾細胞癌等)、血管瘤、惡性淋巴瘤、惡性黑色素瘤、甲狀腺癌(例如, 髓樣甲狀腺癌)、甲狀旁腺癌、鼻腔癌、鼻竇癌、骨腫瘤(如, 骨肉瘤、尤文氏腫瘤子宮肉瘤、軟組織肉瘤等)、血管瘤、視網膜母細胞瘤、陰莖癌、兒童時期的睪丸腫瘤固體癌症(如, 威姆氏(Wilm's)腫瘤、兒童時期的腎腫瘤等)、卡波濟氏肉瘤、衍生自 AIDS 的卡波西氏肉瘤、上頷骨腫瘤纖維組織細胞瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、白血病(如急性髓細胞性白血病、急性淋巴細胞性白血病等)等)。

本發明的化合物也可用於次級預防或抑制上述各種疾病(如，心血管情況如心肌梗死等)的進展。

雖然本發明化合物的劑量變化取決於投藥個體、投藥途徑、標的疾病、症狀等，例如，對成人肥胖患者口服投藥，一劑量通常是約 0.01 至 100 毫克/每公斤體重，較佳為 0.05 至 30 毫克/公斤體重，更佳為 0.5 至 10 毫克/公斤體重，理想地投藥為每日 1 至 3 次。

為有助於加強本發明化合物的作用或減少化合物劑量等，本化合物可與其他醫藥配合，如糖尿病治療藥、糖尿病併發症治療藥、高脂血症治療藥、降血壓藥，抗肥胖劑、利尿劑、抗凝血劑等(以下簡稱合併用藥)。本發明化合物的投藥時間和合併用藥的投藥時間不加限定，且合併用醫藥可能是低分子量的化合物或高分子量蛋白質、多肽、抗體、疫苗等。他們可能以同時或交錯的方式投藥至個體。此外，本發明的化合物和合併用藥可以兩種含有各自活性成分的製劑，或單一製劑含有兩個活性成分予以投藥。

合併用藥的劑量可適當地依臨床劑量的基礎加以確定。此外，本發明的化合物和合併用藥之混合比例，可適當根據投藥個體、投藥途徑、標的疾病、症狀、組合等決定。例如，當投藥個體是人類，可相對於本發明的化合物每 1 份重量，使用合併用藥為 0.01 至 100 份。

糖尿病治療劑的實例包括胰島素製劑(如，抽取自牛或豬的胰腺的動物胰島素製劑；利用大腸桿菌或酵母基因合

成的人胰島素製劑；鋅胰島素；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素片段或衍生物(如，INS-1)，口服胰島素製劑)，胰島素增敏劑(如，皮利酮或其鹽(最好是鹽酸鹽)，羅格列酮或其鹽(最好是順丁烯二酸鹽)，美塔格利生，AMG-131，巴格列酮，MBX-2044，來格列酮，阿格列紫，西格列他，洛貝格列酮，PLX-204，PN-2034，GFT-505，蘇胺酸-0921，揭示於專利案 WO2007/013694、WO2007/018314、WO2008/093639 或 WO 2008/099794 之化合物， α -葡萄糖甙酶抑制劑(如，伏格列波糖，阿卡波糖，米格列醇，乙格列酯)，雙胍類(如，二甲雙胍，丁福明或其鹽(鹽酸鹽，反丁烯二酸鹽，丁二酸鹽))，胰島素促分泌劑[磺脲類(如，甲苯磺丁脲，格列本脲，格列齊特，氯磺丙脲，妥拉磺脲，醋磺己脲，列吡脲，格列美脲，格列吡嗪，格列丁唑)，瑞格列奈，那格列奈，米格列奈或其鈣鹽水合物]，二肽基肽酶 IV 抑制劑(如，阿格列汀，維格列汀，西他列汀，沙格列汀，BI1356，GRC8200，MP-513，PF-00734200，PHX1149，SK-0403，ALS2-0426，TA-6666，TS-021，KRP-104，2-[[[6-[(3R)-3-胺基-1-哌啶基]-3,4-二氫-3-甲基-2,4-二側氧基-1(2H)-嘓啶基]甲基]-4-氟苯甲腈或其鹽)， β 3 促效劑(如，N-5984)，GPR40 促效劑(如，揭示於專利案 WO 2004/041266、WO 2004/106276、WO 2005/063729、WO 2005/063725、WO 2005/087710、WO 2005/095338、WO 2007/013689 或 WO 2008/001931 之化合物)，GPR119 促效劑(如，MBX-2982，PSN821，GSK1292263A，APD597)，GLP-1

受體促效劑[如，GLP-1，GLP-1MR 製劑，利拉魯肽，依西奈肽，AVE-0010，BIM-51077，Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂，CJC-1131，阿必魯肽]，胰澱素促效劑(如，普蘭林肽)，磷酸化酪胺酸磷酸酶抑制劑(如鈣酸鈉)，糖原異生抑制劑(如，糖原磷酸化酶抑制劑，葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑，胰高血糖素受體拮抗劑，FBPase 抑制劑)，SGLT2 的抑制劑(鈉-葡萄糖共轉運載體 2)抑制劑(如，得帕葛利林，AVE2268，TS-033，YM543，TA-7284，雷莫葛利林，ASP1941)，SGLT1 抑制劑，11 β -羥類固醇脫氫酶抑制劑(如，BVT-3498)，脂聯素及其激酶抑制劑，IKK 抑制劑(如，AS-2868)，瘦素抵抗改善醫藥，生長抑素受體激動劑，葡萄糖激酶活化劑(如，N-(5-(2-甲氧基乙氧基)-2-{5-[(1-氧化-N-硫嗎啉基)甲基]-4,5-二氫-1,3-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-N-甲基吡啶-2-磺醯胺，AZD1656，AZD6370，AZD6714，TPP355，PSN010，MK-0599，ARRY-403/AMG-151，PF-04937319，揭示於專利案 WO 2006/112549、WO 2007/028135、WO 2008/047821、WO 2008/050821、WO 2008/136428 或 WO2008/156757 之化合物)，GIP (葡萄糖依賴的胰島素分泌肽)等。

糖尿病併發症的治療醫藥之實例包括醛糖還原酶抑制劑(如托瑞司他，依帕瑞司他，若伯瑞司他，飛達瑞司他，CT-112，魯尼瑞司他嚕(AS-3201)，利多瑞司他)，神經營養因子和其增加醫藥(如，NGF，NT-3，BDNF，神經營養因子和其增加醫藥(如，揭示於專利案 WO 01/14372 之 4-(4-

氣苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑)，揭示於專利案 WO 2004/039365 之化合物)，神經再生啟動子(如 Y-128)，PKC 抑制劑(如，魯伯斯塔甲磺酸)，AGE 抑制劑(如，ALT946，吡拉托沙星(pyratoxanthine)，N-苯乙基噻唑鎢溴化物(ALT766)，ALT-711-226，吡哆辛，吡哆胺)，GABA 受體激動劑(如，加巴噴丁，普瑞巴林)，5-羥色胺去甲腎上腺素再攝取抑制劑(如，度洛西汀)，鈉離子通道抑制劑(如，拉科醯胺)，活性氧清除劑(如，硫辛酸)，腦血管擴張劑(如，泰必利，美西律)，生長抑素受體激動劑(如 BIM23190)，細胞凋亡信號調節激酶 1(ASK-1)抑制劑。

高脂血症治療劑之實例包括他汀類化合物(如普伐他汀，辛伐他汀，洛伐他汀，阿托伐他汀，氟伐他汀，瑞舒伐他汀，匹伐他汀或其鹽(如鈉鹽，鈣鹽))，角鯊烯合成酶抑制劑(如，揭示於專利案 WO97/10224 之化合物，例如，N-[[[(3R,5S)-1-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧苯基)-2-側氧基-1,2,3,5-四氫-4,1-苯並氧氮雜卓-3-yl]乙醯基]哌啶-4-乙酸)，貝特化合物(如苯紮貝特，氟貝特，雙貝特，克利貝特)，陰離子交換樹脂(如，考來烯胺)，普羅布考，菸酸醫藥(如，尼可莫爾(nicomol)，戊四菸酯(niceritrol)，尼安斯伴(niaspan))，二十碳五烯酸乙酯，植物甾醇(如，大豆固醇)， γ -穀維素)，膽固醇吸收抑制劑(如，Zetia)，膽固醇酯轉運蛋白抑制劑(如達塞曲匹，阿拿謝曲匹)， ω -3 脂肪酸製劑(例如， ω -3-酸乙酯 90)等。

抗高血壓醫藥的之實例包括血管緊張素轉換酶抑制劑(如，卡托普利，依那普利，地拉普利等)，血管緊張素 II 受體拮抗劑(如，坎地沙坦西來替昔，氯沙坦，洛沙坦鉀，依普沙坦，巹沙坦，替米沙坦，厄貝沙坦，他索沙坦，奧美沙坦，奧美沙坦酯，阿齊沙坦，阿齊沙坦酯)，鈣拮抗劑(如，馬尼地平，硝苯地平，依福地平，尼卡地平，氨氯地平，西尼地平等)， β 阻斷劑(如，美托洛爾，阿替洛爾，普萘洛爾，卡維地洛，吲哚洛爾)，可樂定等。

抗肥胖藥劑之實例包括單胺攝取抑制劑(例如，芬特明，西布曲明，馬吲哚，氟西汀，特索芬辛(tesofensine))，5-羥色胺 2C 受體激動劑(如，綠卡色林(lorcaserin))，5-羥色胺 6 受體拮抗劑，組織胺 H3 受體 GABA 的調節劑(如，托吡酯)，MCH 受體拮抗劑(如，SB-568849; SNAP-7941 揭示於專利案 WO 01/82925 或 WO 01/87834 之化合物)，神經肽 Y 受體拮抗劑(如，韋利貝特(velneperit))，大麻素受體拮抗劑(如，利莫那班，它拉那班(taranabant))，生長素(ghrelin)拮抗劑，生長素受體拮抗劑，飢餓激素醯化酶抑制劑，阿片受體拮抗劑(如，GSK-1521498)，食慾素受體拮抗劑，黑皮素 4 受體激動劑(如，帕拉亭(Palatin)，AP-1030)，11 β -羥類固醇脫氫酶抑制劑(如，AZD-4017)，胰脂肪酶抑制劑(如奧利司他，西替利司他(cetilistat))， β 3 受體激動劑(如，N-5984)，二醯甘油酯醯基轉移酶 1(DGAT1)抑制劑，乙醯輔酶 A 羧化酶(ACC)的抑製劑，硬脂醯輔酶 A 的不飽和酶抑制劑，微粒體三酸甘油酯轉運蛋白抑制劑(如，

R-256918), 鈉-葡萄糖轉運蛋白抑制劑(如, JNJ-28431754, 瑞格列淨(remogliflozin)), NF κ 抑制劑(如, HE-3286), PPAR 激動劑(如, GFT-505, DRF-11605), 磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑(如, 鈣酸鈉, 卓杜斯奎明(Trodusquemine)), 葡萄糖激酶活化劑(如, AZD-1656), 瘦體素, 瘦體素衍生物(如, 美曲普汀(metreleptin)), CNTF(睫狀神經營養因子), BDNF(腦源性神經營養因子), 膽囊收縮素激動劑, 胰高血糖素樣肽-1(GLP-1)製劑(如, 從牛和豬的胰腺中提取的動物 GLP-1 製劑, 利用大腸桿菌或酵母基因合成的人類 GLP-1 製劑; GLP-1 片段或衍生物(如, 艾塞那肽, 利拉魯肽)), 阿米林(amylin)製劑(如, 普蘭林肽, AC-2307), 神經肽 Y 激動劑(如 PYY3-36, PYY3-36 衍生物, 歐賓尼肽(obinaptide), TM-30339, TM-30335), 胃泌酸調節素(oxyntomodulin)製劑: FGF21 製劑(如從牛和豬的胰腺中提取的動物 FGF21 製劑; 利用大腸桿菌或酵母基因合成的人類 FGF21 製劑; FGF21 片段或衍生物)), 食慾劑(如, P-57)等。

利尿劑之實例包括黃嘌呤衍生物(如, 可哥鹼水楊酸鈉, 可哥鹼水楊酸鈣), 噻嗪類製劑(如, 依噻嗪(ethiazide), 環戊噻嗪, 三氯噻嗪, 氫氯噻嗪, 氫氟噻嗪, 苯甲氫氟噻嗪, 戊氟噻嗪, 多噻嗪, 甲氯噻嗪), 抗醛固酮製劑(如, 螺內酯, 氯苯噻啶), 碳酸酐酶抑制劑(如, 乙醯唑胺), 氯苯磺醯胺藥劑(如, 氯噻酮, 美夫西特, 吲達帕胺), 阿佐塞米, 異山梨醇, 利尿酸, 吡咯他尼, 布美他尼, 呋塞米等。

抗血栓醫藥之實例包括肝素(如，肝素鈉，肝素鈣，依諾肝素鈉，法安明)，華法林(如華法林鉀)，抗凝血酶醫藥(如，阿加曲班，達比加群)，血栓溶解劑(如，尿激酶，替索激酶，阿替普酶，那替普酶，孟替普酶，帕米普酶)，血小板聚集抑制劑(如，鹽酸噻氯匹定，氯吡格雷，E5555，SHC530348，西洛他唑，二十碳五烯酸乙酯，貝拉普羅鈉，鹽酸沙格雷酯，普拉格雷，E5555，SHC530348)，FXa 抑制劑(如，利伐沙班，阿哌沙班，伊多沙班，YM150，揭示於專利案 WO02/06234、WO2004/048363、WO2005/030740、WO 2005/058823 或 WO 2005 /113504 之化合物)等。

上述合併用藥的投藥時間沒有限制，本發明之化合物和合併用藥，對投藥個體可同時或不同時間投藥。合併用藥劑量可根據臨床使用劑量確定，可以適當選擇取決於投藥個體、投藥途徑、疾病或其組合等。

合併用藥的投藥模式無特別限制，本發明之化合物和合併用藥，只需要在投藥上組合。這種投藥模式之實例包括以下內容：

- (1)將本發明之化合物和合併用藥同時製備，以單一製劑投藥，
- (2)將本發明之化合物和合併用藥分別製備的兩種製劑，由相同投藥途徑，同時投藥，
- (3)將本發明之化合物和合併用藥分別製備的兩種製劑，由相同投藥途徑以交錯方式投藥，
- (4)將本發明之化合物和合併用藥分別製備的兩種製劑，

由不同投藥途徑同時投藥，

(5)將本發明之化合物和合併用醫藥分別製備的兩種製劑，由不同投藥途徑以交錯方式投藥，

(例如，如依序投藥本發明之化合物和合併用藥，或以相反順序)等。

本發明之化合物和合併用藥的比例，可依選擇投藥個體、投藥途徑、疾病等適當地選擇。

本發明之化合物的生產方法敘述如下。

在下列的反應方案，起始化合物如果抑制反應，可為鹽的形式。鹽之實例包括如上述式(I)所示化合物中例示的鹽。

如未敘明特定製造方法，起始化合物可能為市售易購得，或者可根據已習知或其類似方法製造。

在下列每一反應方案，產物以產物混合物或粗產物方式進行下一個反應，或者亦可依常規方法從反應混合物中分離，也可以傳統分離手段加以純化之(如，再結晶，蒸餾，層析)。

烷基化反應，水解，胺化反應，酯化反應，醯胺化反應，胺化反應，醚化反應，氧化反應，還原反應等，將以下反應方案進行，及這些反應係根據習知方法完成。這些方法之實例包括 ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2nd ed., ACADEMIC PRESS, INC., 1989，有機官能團的配製，第二版中所描述的方法；綜合有機轉換，VCH 出版公司，1989 年等。

以下為使用於下列反應中溶劑通用術語的說明。

“腈溶劑”之實例包括乙腈，丙腈等。

“醯胺溶劑”之實例包括 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)，N,N-二甲基乙醯胺，N-甲基吡咯啉酮等。

“鹵化烴溶劑”之實例包括二氯甲烷，氯仿，1,2-二氯乙烷，四氯化碳等。

“醚溶劑”之實例包括乙醚，異丙醚，三級-丁基甲基醚，四氫呋喃(THF)，1,4-二噁烷，1,2-二甲氧基乙烷等。

“芳族溶劑”之實例包括苯，甲苯，二甲苯，氯苯，(三氟甲基)苯，吡啶等。

“脂肪烴溶劑”之實例包括己烷，戊烷，環己烷等。

“亞砜溶劑”之實例包括二甲基亞砜(DMSO)等。

“醇溶劑”之實例包括甲醇，乙醇，丙醇，2-丙醇，丁醇，異-丁醇，三級-丁醇等。

“酯溶劑”之實例包括醋酸甲酯，醋酸乙酯，醋酸正丁酯，醋酸三級-丁酯等。

“酮溶劑”之實例包括丙酮，甲乙酮等。

“有機酸溶劑”之實例包括甲酸，乙酸，丙酸，三氟乙酸，甲磺酸等。

以下為使用於下列反應中鹼通用術語的說明。

“無機鹼”之實例包括氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化鋰，氫氧化鋇等。

“鹼鹽”之實例包括碳酸鈉，碳酸鉀，碳酸鈾，碳酸氫鈉，碳酸氫鉀，磷酸三鉀等。

“芳族胺”之實例包括吡啶，咪唑，2,6-二甲基吡啶等。

“三級-胺”之實例包括三乙基胺，二異丙基乙胺，N-甲基嗎啉、DBU(1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯)，DBN(1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯)等。

“鹼金屬或鹼土金屬之氫化物”之實例包括氫化鋰，氫化鈉，氫化鉀，氫化鈣等。

“金屬胺化物”之實例包括胺化鋰，胺化鈉，二異丙基胺基鋰，二環己醯胺鋰，雙(三甲基矽)醯胺鋰，雙(三甲基矽)醯胺鈉，雙(三甲基矽)醯胺鉀等。

“烷基金屬”之實例包括正-丁基鋰，二級-丁基鋰，三級-丁基鋰，溴化甲基鎂等。

“芳基金屬”之實例包括苯基鋰，溴化苯基等。

“金屬醇鹽”之實例包括甲醇鈉，乙醇鈉，三級-丁醇鉀及三級-丁醇鈉等。

在下面的製造方法，當起始化合物具有胺基、羧基、羥基、羰基或氫硫基(sulfanyl)作為取代基時，通常用於多肽化學等之保護基團均可引入到這些基團。反應後除去必要的保護基團，即可得到標的化合物。

胺基保護基團之實例包括甲醯基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基、苯甲醯基、C₇₋₁₀ 芳烷基-羰基(如，苯甲羰基)、C₇₋₁₄ 芳烷氧基-羰基(如，苯甲氧羰基)、9-芴基甲氧基羰基、三苯甲基、鄰苯二甲基、N,N-二甲基胺基亞甲基、經取代之矽基(如，三甲基矽基、三乙基矽基、二甲基苯基矽基、三級-丁基二甲基矽基、三級-丁基二乙基矽基)、C₂₋₆

烯基(如，1-烯丙基)、經取代之 C_{7-10} 芳烷基(如，2,4-二甲氧基)等。這些基團視需要經選自鹵素原子、 C_{1-6} 烷氧基及硝基之 1 至 3 個取代基取代。

羧基保護基團之實例包括 C_{1-6} 烷基、 C_{7-10} 芳烷基(如，苯甲基)、苯基組、三苯甲基、經取代之矽基(如，三甲基矽基、三乙基矽基、二甲基苯基矽基、三級-丁基二甲基矽烷，三級-丁基二乙基矽基)、 C_{2-6} 烯基(如，1-烯丙基)等。這些基團視需要經選自鹵素原子、 C_{1-6} 烷氧基及硝基之 1 至 3 個取代基取代。

羰基保護基團之實例包括 C_{1-6} 烷基、苯基、三苯甲基、 C_{7-10} 芳烷基(如苯甲基)、甲醯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、苯甲醯基、 C_{7-10} 芳烷基-羰基(如，苯甲基羰基)、2-四氫吡喃基、2-四氫呋喃基、經取代之矽基(如，三甲基矽基、三乙基矽基、二甲基苯基矽基、三級-丁基二甲基矽烷，三級-丁基二乙基矽基)、 C_{2-6} 烯基(如，1-烯丙基)等。這些基團視需要經選自鹵素原子、 C_{1-6} 烷氧基及硝基之 1 至 3 個取代基取代。

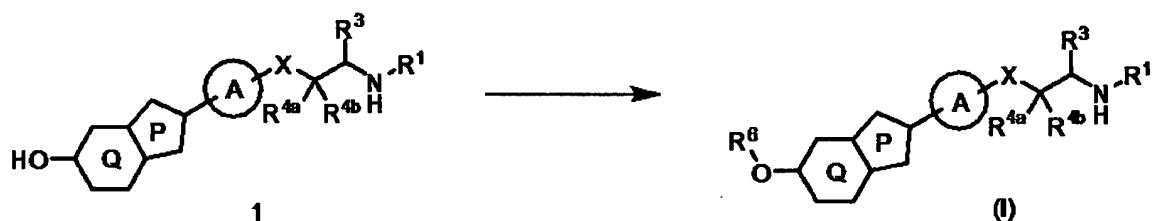
經保護羰基之實例包括環縮醛(如，1,3-二噁烷)、非環縮醛(如，二- C_{1-6} 烷基縮醛)等。

氫硫基保護基團之實例包括 C_{1-6} 烷基、苯基、三苯甲基、 C_{7-10} 芳烷基(如苯甲基)、 C_{1-6} 烷基-羰基、苯甲醯基、 C_{7-10} 芳烷基-羰基(如，苯甲基羰基)、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、 C_{6-14} 芳氧-羰基(如，苯氧羰基)、 C_{7-14} 芳烷氧基-羰基(如，苯甲氧羰基)、9-芴基甲氧基羰基、2-四氫吡喃基、 C_{1-6} 烷基胺

基-羰基(如，甲胺羰基、乙胺羰基)等。這些基團視需要經選自鹵素原子、C₁₋₆ 烷氧基及硝基之 1 至 3 個取代基取代。

保護基團的去除方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons(1980)描述的方法等進行。具體來說，使用酸，鹼，紫外線，肼，苯肼，N-甲基二硫胺基甲酸鈉，四丁基氟化銨，醋酸鈹，三烷基甲矽烷鹵化物(如，三甲基矽烷碘，三甲基矽烷溴)的方法等，還原法等亦可被使用。

<反應方案 1>



其中，每一符號之定義如上所述。

製造化合物(I)，例如，將化合物(1)進行烷基化反應。

烷基化反應之實例可包括以下“使用對應 R⁶ 之鹼和烷基鹵化物或磺酸酯的方法”、“依 Mitsunobu 反應的方法”等進行。

“使用對應於 R⁶ 之鹼和烷基鹵化物或磺酸酯的方法”可根據已習知方法進行，例如，化學學會期刊，1530-1534 頁，1937 年等的雜誌中描述的方法或其類似方法。

這種反應是在鹼存在之惰性溶劑中，將化合物(1)以對應 R⁶ 之烷基鹵化物或磺酸酯進行反應。

上述“對應於 R⁶ 之烷基鹵化物”之實例包括視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基鹵化物及視需要經取代之 C₃₋₆ 環烷基鹵化

物。相對於化合物(1)，“對應 R^6 之烷基鹵化物”使用量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述之“對應於 R^6 之磺酸酯”之實例包括視需要經取代之磺酸之 C_{1-6} 烷基酯，視需要經取代之磺酸之 C_{3-6} 環烷基酯。“磺酸”之實例包括甲磺酸，對甲苯磺酸，三氟甲磺酸等。相對於化合物(1)，“對應於 R^6 之磺酸酯”使用量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“鹼”之實例包括“無機鹼”、“鹼鹽”、“芳族胺”、“三級-胺”、“鹼金屬或鹼土金屬之氫化物”、“烷基金屬”、“芳族金屬”，“金屬醇鹽”等。相對於化合物(1)，“鹼”的使用量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，THF、DMF 等為較佳。

反應溫度一般為 -100°C 至 150°C ，較佳為 0°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

“依 Mitsunobu 反應的方法”，可根據已習知方法進行，例如，Tetrahedron Letters, 769-770 頁，1980 年等雜誌中描述的方法或其類似方法。

這種反應是在惰性溶劑中，將化合物(1)於羥基活化劑存在下與化合物 $R^6\text{OH}$ 進行反應。

相對於化合物(1)，“化合物 $R^6\text{OH}$ ”的使用量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“羥基-活化劑”之實例包括氰亞甲基-三-正-丁基磷，偶氮二羧酸二異丙酯及三苯基磷之組合等。相對於化合物(1)，“羥基-活化劑”的使用量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，酯溶劑，醃胺溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

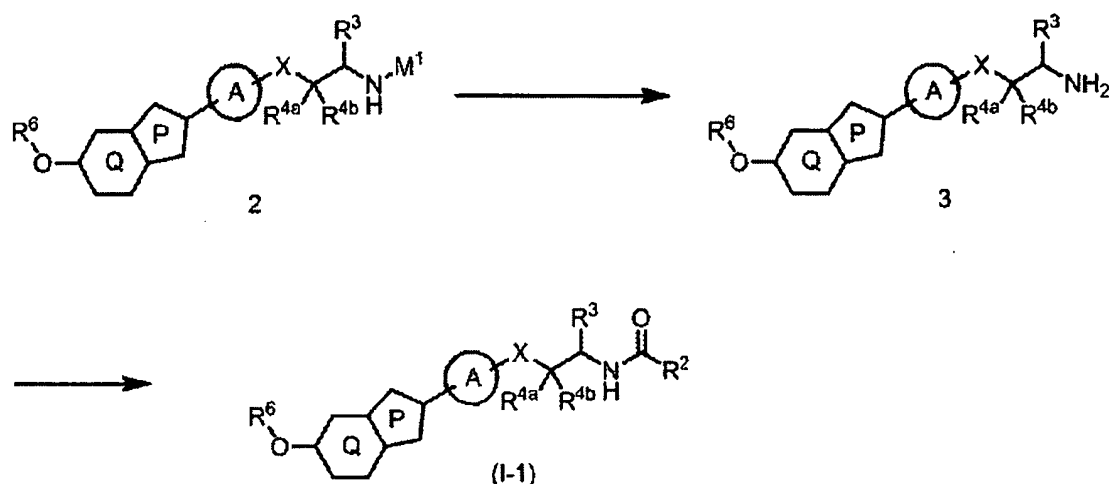
反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 48 小時。

化合物(I)，其中，X 為經氧化硫原子，其為碲衍生物或亞碲衍生物，可將 X 為硫原子之化合物(I)進行氧化反應製得。

這種反應可以根據 Jikken KAGAKU Kouza, 第 20 卷，第 4 版(日本化學學會編)，276-278 頁，503 或類似方法描述的方法進行。

<反應方案 2>



其中， M^1 為胺基-保護基團，其他符號之定義如上所

述。

化合物(3)，例如，可藉由將化合物(2)進行去除保護基團反應製得。

保護基團的去除方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(I-1)，例如，可藉由將化合物(3)進行醯化反應製得。

上述“醯化反應”包括，例如，用以製造醯胺衍生物，胺基甲酸酯類衍生物和脲衍生物等的反應。

“醯胺衍生物”之製法，按照以下“使用對應於 R^2CO 之羧酸及脫水凝結劑之方法”或“使用對應於 R^2CO 之羧酸之活性衍生物之方法”進行反應。

i) 使用脫水凝結劑的方法

這種反應是在惰性溶劑中，將化合物(3)於脫水凝結劑存在下與對應於 R^2CO 之羧酸進行反應。在必要情況下，反應可在相對於 R^2CO 之羧酸用量，使用催化量至 5 當量之 1-羥基苯並三唑(HOBT)，相對於 R^2CO 之羧酸，使用催化量至 5 當量之鹼等而進行。

相對於化合物(3)，上述“對應於 R^2CO 之羧酸”的使用量，通常為 0.5 至 5 當量，較佳為 0.8 至 1.5 當量。

上述“脫水凝結劑”之實例包括二環己基碳二亞胺(DCC)，1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(WSC)等。在其中，較佳為 WSC。相對於化合物(3)，“脫水凝結

劑”的使用量，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為醯胺溶劑。

上述“鹼”之實例包括“芳族胺”、“三級胺”等。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 1 小時至 48 小時。

ii) 使用對應於 R^2CO 之羧酸之活性衍生物之方法

該方法是在惰性溶劑中，將化合物(3)與 0.5 至 5 當量(較佳為 0.8 至 3 當量)之對應於 R^2CO 之羧酸之活性衍生物進行反應。在必要情況下，反應可在相對於 R^2CO 之羧酸，於 1 至 10 當量(較佳為 1 至 3 當量)之鹼的存在下進行。

上述“對應於 R^2CO 之羧酸之活性衍生物”之實例包括酸鹵化物(如，酸氯化物，酸溴化物)，混合酸酐(如， C_{1-6} 烷基羧酸酐， C_{6-10} 芳基羧酸酐， C_{1-6} 烷基碳酸酐等)，活性酯(如，視需要具有取代基之苯酚酯，HOBT，N-羥基丁二醯亞胺等)，活性醯胺(如，咪唑之醯胺，三唑之醯胺等)。

上述“視需具有取代基之苯酚”之實例包括酚類如苯酚，五氯酚，五氟酚，對硝基苯酚等。

上述“對應於 R^2CO 之羧酸之活性衍生物”較佳為酸酐。

上述“惰性溶劑”之實例包括醚溶劑，鹵化烴溶劑，芳族溶劑，脂肪烴溶劑，腈溶劑，醯胺溶劑，亞砒溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用兩種或其兩種以上混合物。

其中，較佳為吡啶，乙腈，THF，二氯甲烷，氯仿等。

上述“鹼”之實例包括“芳族胺”、“三級胺”等。

反應溫度一般為 -20°C 至 100°C ，較佳為 -20°C 至 50°C 。

反應時間一般為5分鐘至40小時，較佳為30分鐘至18小時。

上述“胺基甲酸酯”之製法，是在惰性溶劑中，將化合物(3)與0.5至5當量(較佳為0.8至3當量)之對應於 R^2CO 之二碳酸酯或氯甲酸酯進行反應。在必要情況下，反應可在相對於 R^2CO 之二碳酸酯或氯甲酸酯，於催化量至5當量(較佳為1至3當量)之鹼的存在下進行。

上述“惰性溶劑”之實例包括醚溶劑，鹵化烴溶劑，芳族溶劑，脂肪烴溶劑，腈溶劑，醯胺溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。其中，較佳為吡啶，乙腈，THF，DMF，二氯甲烷，氯仿等。

上述“鹼”之實例包括“芳族胺”、“三級胺”等。

反應溫度一般為 -20°C 至 100°C ，較佳為 -20°C 至 50°C 。

反應時間一般為5分鐘至40小時，較佳為30分鐘至18小時。

上述“脲衍生物”之製法，是在惰性溶劑中，將化合物(3)與0.5至5當量(較佳為0.8至3當量)之對應於 R^2CO 之異氰酸酯或胺基甲醯氯進行反應。在必要情況下，反應可在相對於 R^2CO 之異氰酸酯或胺基甲醯氯，於催化量至5當量之鹼的存在下進行。

上述“惰性溶劑”之實例包括醚溶劑，鹵化烴溶劑，芳

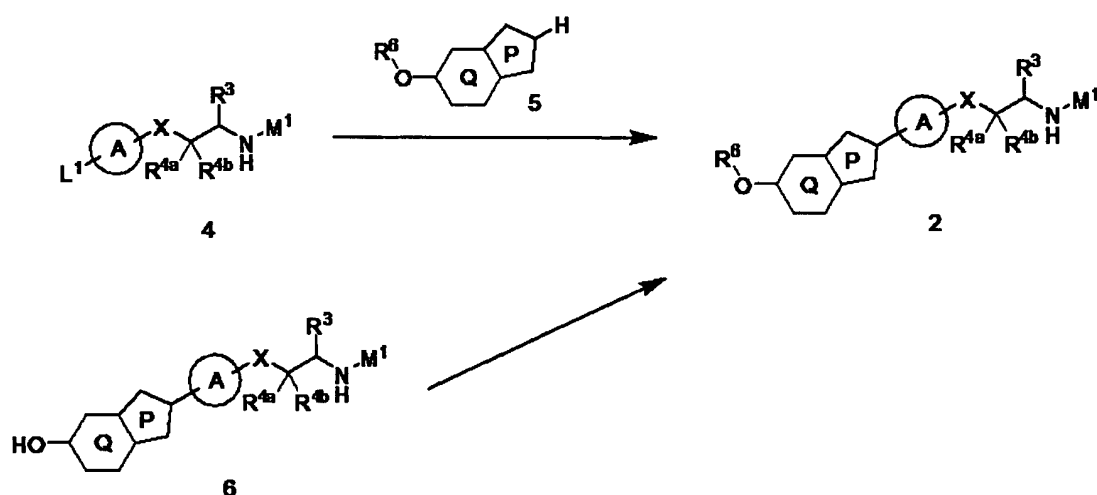
族溶劑，脂肪烴溶劑，腈溶劑，醃胺溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。其中，較佳為吡啶，乙腈，THF，DMF，二氯甲烷，氯仿等。

上述“鹼”之實例包括“芳族胺”、“三級胺”等。

反應溫度一般為 -20°C 至 100°C ，較佳為 -20°C 至 50°C 。

反應時間一般為5分鐘至40小時，較佳為30分鐘至18小時。

<反應方案 3>



其中， L^1 為鹵素原子，其他符號之定義如上所述。

化合物(2)，例如，可藉由將化合物(4)進行與化合物(5)之耦合反應製得。

上述“耦合反應”係在金屬催化劑、配體和鹼存在下的惰性溶劑中，將化合物(4)與化合物(5)進行反應。較佳為反應在惰性氣體存在下進行。

相對於化合物(5)，化合物(4)之用量，通常為0.5至5當量，較佳為0.8至1.5當量。

上述“金屬催化劑”之實例包括醋酸鈮(II)，碘化銅(I)等。相對於化合物(5)，金屬催化劑之用量，通常為0.001

至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“配體”之實例包括丁基二(1-金剛烷基)膦，(1R, 2R)-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺等。相對於化合物(5)，“配體”之用量，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“鹼”之實例包括“鹼性鹽”等。其中，較佳為磷酸三鉀，碳酸鉀等。相對於化合物(5)，“鹼”之用量，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醯胺溶劑，芳族溶劑，鹵化烴溶劑等。

上述“惰性氣體”之實例包括氬氣，氮氣等。

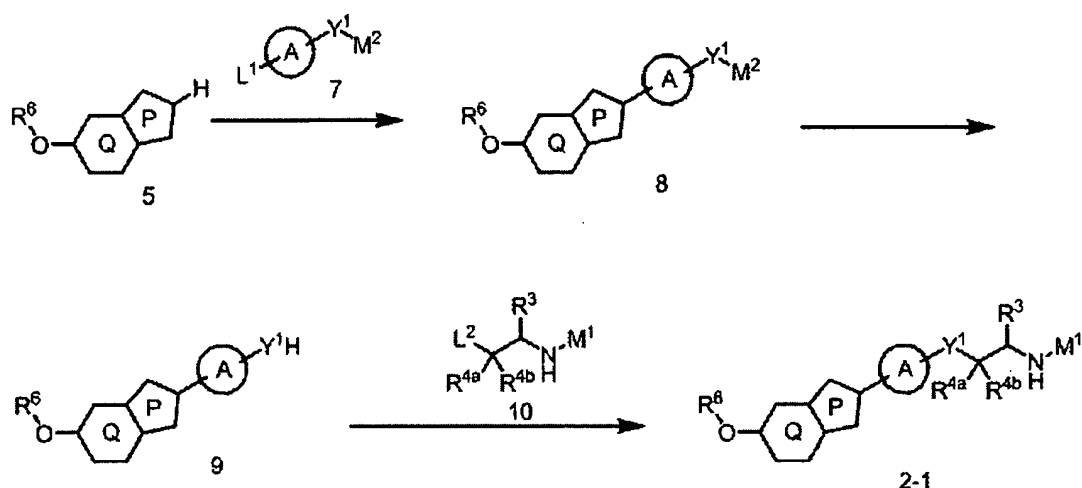
反應溫度一般為 -20°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 40 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

化合物(2)，例如，可藉由將化合物(6)進行烷化反應製得。

該反應與反應方案 1 中用以製造化合物(I)之操作法相同。

<反應方案 4>



其中，L² 為羥基、磺醯氧基或鹵素原子。M² 為羥基-保護

基團，胺基-保護基團，或氫硫基-保護基團， Y^1 為氧原子，被 R^{5c} 取代之氮原子或硫原子，其他符號之定義如上所述。

化合物(8)，例如，可藉由將化合物(5)進行與化合物(7)之耦合反應製得。

該反應與反應方案 3 所述由化合物(4)與化合物(5)用以製造化合物(2)之操作法相同。

化合物(9)，例如，可藉由將化合物(8)進行去除保護基團反應製得。

保護基團的去除方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(2-1)，例如，可藉由將化合物(9)與化合物(10)進行耦合反應製得。

上述“耦合反應”之實例包括“依 Mitsunobu 反應方法”，在此情況下，化合物(10)之 L^2 為羥基、“使用鹼的方法”的情況下，化合物(10)之 L^2 為磺醯氧基或鹵素原子。

“依 Mitsunobu 反應”的方法，可根據已習知方法進行，例如，Tetrahedron Letters, 769-770 頁，1980 年等雜誌中描述的方法或其類似方法。

反應係在有羥基活化劑存在下的惰性溶劑中，使化合物(9)與 L^2 為羥基之化合物(10)進行反應，

相對於化合物(9)， L^2 為羥基之化合物(10)使用量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“羥基活化劑”之實例包括氘亞甲基-正-丁基膦，

偶氮二羧酸二異丙酯及三苯基膦之組合等。相對於化合物(9)，“羥基活化劑”使用量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，酯溶劑，醯胺溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 40 小時，較佳為 0.1 小時至 48 小時。

“使用鹼的方法”可根據已習知方法進行，例如，化學學會期刊，1530-1534 頁，1937 年等的雜誌中描述的方法或其類似方法。

反應係在鹼存在下的惰性溶劑中，使化合物(9)與 L^2 為磺醯氧基或鹵素原子之化合物(10)進行反應。

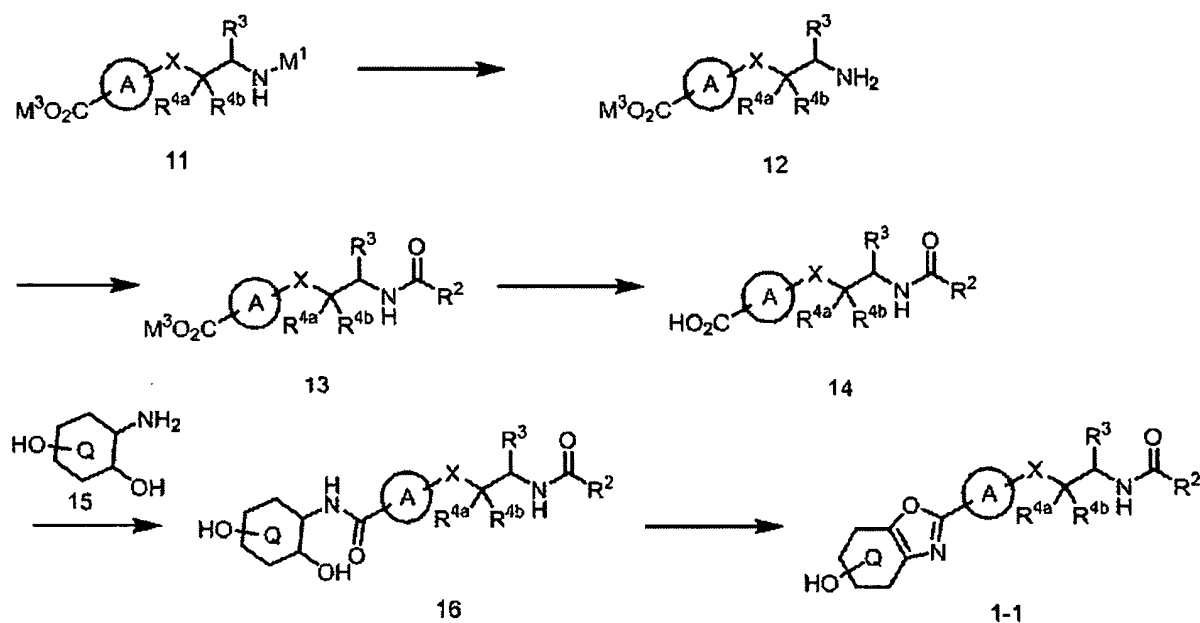
上述“鹼”之實例包括“無機鹼”、“鹼性鹽”、“芳香胺”、“三級-胺”、“鹼金屬或鹼土金屬之氫化物”、“烷基金屬”、“芳基金屬”，“金屬醇鹽”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(9)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。其中，較佳為 THF，DMF 等。

反應溫度一般為 -100°C 至 150°C ，較佳為 0°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

<反應方案 5>



其中， M^3 為羧基-保護基團，其他符號之定義如上所述。

化合物(12)，例如，可藉由將化合物(11)進行去除保護基反應製得。

保護基團的去除方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(13)，例如，可藉由將化合物(12)進行醯化反應製得。

該反應與反應方案 2 所述製造化合物(I-1)之操作法相同。

化合物(14)，例如，可藉由將化合物(13)進行水解反應製得。

此反應係在惰性溶劑中，使化合物(13)與鹼進行反應。

上述“鹼”之實例包括“無機鹼”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(13)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑最好以適當比例與水的混合物。其中，較佳為含有水的醇溶劑。

反應溫度一般為 -78°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 100 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

去除化合物(13)之羧基-保護基團以製造化合物(14)的方法，也可依據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(16)，例如，可藉由將化合物(14)與化合物(15)進行醯胺化反應製得。

上述“醯胺化反應”係在脫水凝結劑存在下的惰性溶劑中，將化合物(14)與化合物(15)進行反應。必要時，相對於化合物(14)，反應可於催化量至 5 當量之 1-羥基苯並三唑(HOBT)，和催化量至 5 當量之鹼等的存在下進行。

相對於化合物(14)，化合物(15)使用量通常為 0.5 至 5 當量，較佳為 0.8 至 1.5 當量。

上述“脫水凝結劑”之實例包括二環己基碳二亞胺(DCC)，1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(WSC)，N-(二甲基胺基)(3H-[1,2,3]三唑並[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽(HATU)等。在其中，較佳為 HATU。相對於化合物(14)，“脫水凝結劑”使用量通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為醯胺溶劑。

上述“鹼”之實例包括“芳族胺”、“三級胺”等。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 40 小時。

化合物(1-1)，例如，可藉由將化合物(16)環化反應製得。

上述“環化反應”係在活化劑存在下的惰性溶劑中進行反應。

上述“活化劑”之實例包括對-甲苯磺酸，偶氮二羧酸二乙酯及三苯基膦之組合，六氯乙烷、三苯基膦及鹼之組合等。相對於化合物(16)，“活化劑”的使用量，通常為 0.001 至 10 當量，較佳為 0.01 至 8 當量。

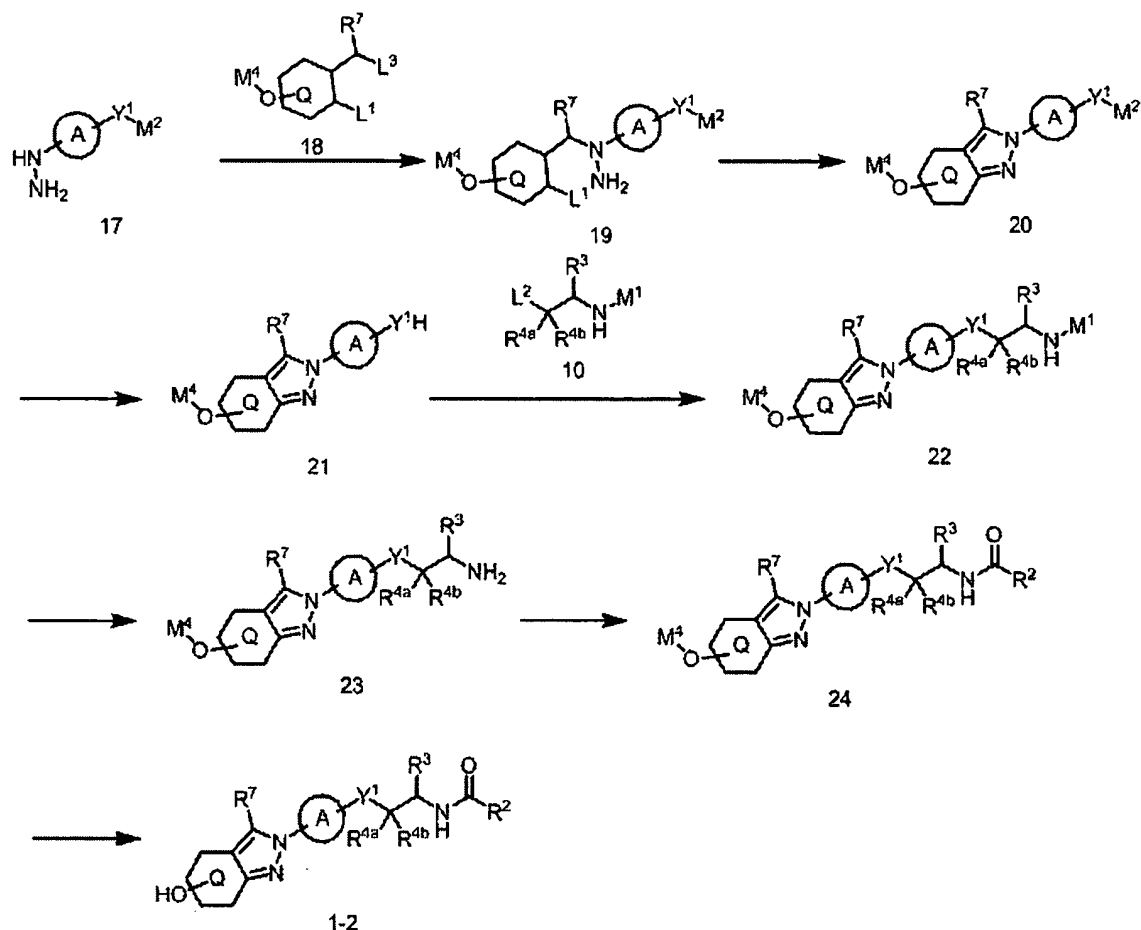
上述“惰性溶劑”的實例包括芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，酯溶劑，醯胺溶劑，腈溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

上述“鹼”之實例包括“芳族胺”、“三級胺”等。

反應溫度一般為 -70°C 至 200°C ，較佳為 -20°C 至 150°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 40 小時。

<反應方案 6>



其中， L^3 為鹵素原子或磺醯基氧基、 M^4 為羥基-保護基團， R^7 為取代基，其他符號之定義如上所述。

化合物(19)，例如，可藉由將化合物(17)與化合物(18)進行耦合反應製得。

上述“耦合反應”係在鹼存在下的惰性溶劑中，將該氫原子轉變為金屬原子，所得者再與化合物(18)反應。

相對於化合物(17)，化合物(18)的使用量，通常為 0.5 至 5 當量，較佳為 0.8 至 1.5 當量。

上述“鹼”之實例包括“烷基金屬”、“金屬胺化物”、“無機鹼”、“鹼性鹽類”、“芳族金屬”、“金屬醇鹽”，等。“鹼”的使用量，相對於化合物(17)，通常為 1 至 10 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括脂肪烴溶劑，芳族溶劑，

醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 -100°C 至 100°C 。

反應時間一般為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

化合物(20)，例如，可藉由將化合物(19)進行環化反應製得。

上述“環化反應”係在有金屬催化劑、配體和鹼存在下的惰性溶劑中，將化合物(19)進行反應。較佳為反應在惰性氣體存在下進行。

上述“金屬催化劑”之實例包括醋酸鈮(II)等。相對於化合物(19)，金屬催化劑之用量，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“配體”之實例包括 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵等。相對於化合物(19)，“配體”之用量，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“鹼”之實例包括“金屬醇鹽”等。其中，較佳為三級-丁醇鈉等。“鹼”的使用量，相對於化合物(19)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括芳族溶劑，鹵化烴溶劑等。其中，較佳為芳族溶劑。

上述“惰性氣體”之實例包括氫氣，氮氣等。

反應溫度一般為 -20°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 40 小時，較佳為 30 分鐘到 24 小時。

化合物(21)，例如，可藉由將化合物(20)進行去除保護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(22)，例如，可藉由將化合物(21)進行耦合反應製得。

該反應與反應方案 4 所述用以製造化合物(2-1)之操作法相同。

化合物(23)，例如，可藉由將化合物(22)進行去除保護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(24)，例如，可藉由將化合物(23)進行醯化反應製得。

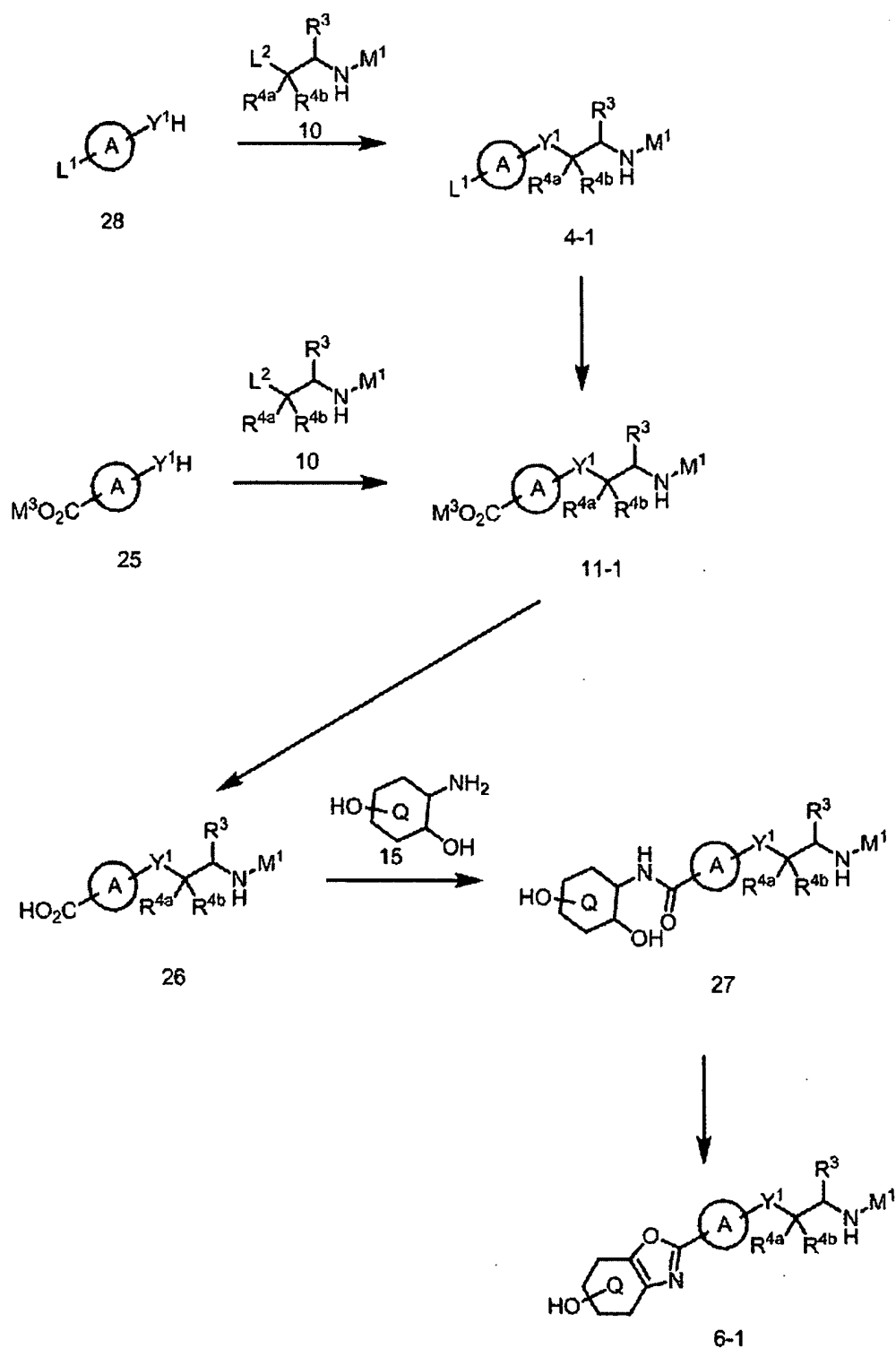
該反應與反應方案 2 所述製造化合物(I-1)之操作法相同。

化合物(1-2)，例如，可藉由將化合物(24)進行去除保護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and

Sons (1980)描述的方法等進行。

<反應方案 7>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(4-1)，例如，可藉由將化合物(28)與化合物(10)進行耦合反應製得。

該反應與反應方案 4 所述用以製造化合物(2-1)之操作法相同。

化合物(11-1)，例如，可藉由將化合物(25)與化合物(10)進行耦合反應製得。

該反應與反應方案 4 所述用以製造化合物(2-1)之操作法相同。

化合物(11-1)，例如，可藉由將化合物(4-1)進行插羰基(carbon monoxide-insertion)反應製得。

上述“插羰基反應”係在金屬催化劑和羰基源存在下的惰性溶劑中，將化合物(4-1)與對應於 M^3 之氫氧化物進行反應。必要時，可使用配體及鹼。

上述“對應於 M^3 之氫氧化物”之實例包括視需要經取代之烷基醇及視需要經取代之環烷基醇。相對於化合物(4-1)，“對應於 M^3 之氫氧化物”，通常為 1 當量至溶劑的量。

上述“金屬催化劑”之實例包括 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈹(II)二氯化物二氯甲烷複合物等。相對於化合物(4-1)，“金屬催化劑”的使用量，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“配體”之實例包括 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵等。相對於化合物(4-1)，“配體”之用量，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“羰基源”之實例包括一氧化碳氣體等。

上述“鹼”之實例包括“芳族胺”、“三級胺”等。“鹼”的

使用量，相對於化合物(4-1)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，醯胺溶劑，芳族溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑等。其中，對應於 M^3 的醇溶劑為較佳。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -20°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 40 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

化合物(26)，例如，可藉由將化合物(11-1)進行水解反應製得。

該反應與反應方案 5 所述用以製造化合物(14)之操作法相同。

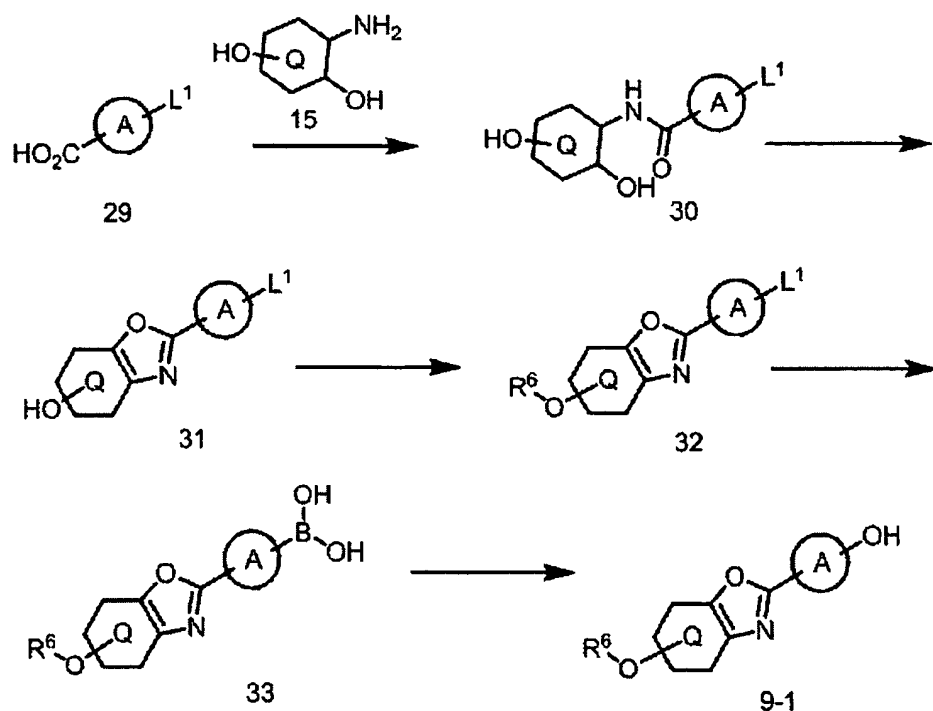
化合物(27)，例如，可藉由將化合物(26)與化合物(15)進行醯化反應製得。

該反應與反應方案 5 所述用以製造化合物(16)之操作法相同。

化合物(6-1)，例如，可藉由將化合物(27)進行環化反應製得。

該反應與反應方案 5 所述製造化合物(1-1)之操作法相同。

<反應方案 8>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(30)，例如，可藉由將化合物(29)與化合物(15)進行醯化反應製得。

該反應與反應方案 5 所述用以製造化合物(16)之操作法相同。

化合物(31)，例如，可藉由將化合物(30)進行環化反應製得。

該反應與反應方案 5 所述用以製造化合物(1-1)之操作法相同。

化合物(32)，例如，可藉由將化合物(31)進行烷化反應製得。

該反應與反應方案 1 所述用以製造化合物(I)之操作法相同。

化合物(33)，例如，可藉由將化合物(32)進行溴化反應製得。

上述“溴化反應”係在烷基金屬存在下的惰性溶劑中，使化合物(32)之鹵素原子轉換為金屬原子，然後所得化合物與有機硼化合物反應。

上述“烷基金屬”之實例包括烷基鋰，烷基鎂鹵化物等。“烷基金屬”的使用量，相對於化合物(32)，通常為 1 至 10 當量。

上述“有機硼化合物”之實例包括三烷基硼等。“有機硼化合物”的使用量，相對於化合物(32)，通常為 1 至 10 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括鹵化烴溶劑，芳族溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 -100°C 至 100°C 。

反應時間一般為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

化合物(9-1)，例如，可藉由將化合物(33)進行氧化反應製得。

上述“氧化反應”係在惰性溶劑中，將化合物(33)與氧化劑進行反應。必要時，可使用鹼。

上述“氧化劑”之實例包括氧氣，過氧化氫，有機過氧化物(如間-氯過苯甲酸)，無機過氧化物(如過硼酸鈉)等。“氧化劑”的使用量，相對於化合物(33)，通常為 1 至 10 當量。

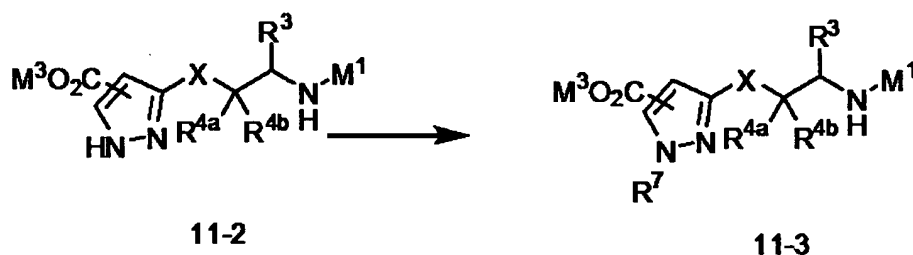
上述“鹼”之實例包括“無機鹼”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(33)，通常為 1 至 100 當量，較佳為 1 至 50 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括水，脂肪烴溶劑，芳族溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 -100°C 至 100°C 。

反應時間一般為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

<反應方案 9>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(11-3)，例如，可藉由將化合物(11-2)進行取代反應製得。

反應係在鹼存在的惰性溶劑中，將化合物(11-2)與對應於 R^7 之鹵化物進行反應。

上述“對應於 R^7 之鹵化物”之實例包括視需要經取代之烷基鹵化物，視需要經取代之環烷基鹵化物，視需要經取代之環烷基烷基鹵化物及視需要經取代之芳烷基鹵化物。“對應於 R^7 之鹵化物”的使用量，相對於化合物(11-2)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

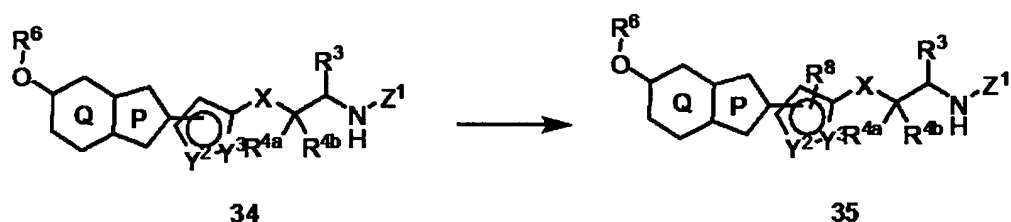
上述“鹼”之實例包括“無機鹼”、“鹼鹽”、“芳族胺”、“三級胺”、“鹼金屬或鹼土金屬之氫化物”、“烷基金屬”、“芳金屬”，“金屬醇鹽”，等。“鹼”的使用量，相對於化合物(11-2)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為 THF，DMF 等。

反應溫度一般為 -100°C 至 150°C ，較佳 0°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

<反應方案 10>



其中， R^3 為取代基；當 Y^3 為氧原子時， Y^2 為氮原子；當 Y^3 為氮原子時， Y^2 為氧原子或氮原子，該氮視需要經 R^7 取代， Z^1 為 M^1 或 R^1 ，其他符號之定義如上所述。

化合物(35)，例如，可藉由將化合物(34)進行取代反應製得。

上述“取代反應”係在烷基金屬存在下的惰性溶劑中，使化合物(34)之氮原子轉換為金屬原子，然後所得化合物與，例如，鹵化劑或鹵化物反應。

上述“烷基金屬”之實例包括烷基鋰，烷基鎂鹵化物等。“烷基金屬”的使用量，相對於化合物(34)，通常為 1

至 10 當量。

上述“鹵化劑”之實例包括 N-氟-N-(苯磺醯基)苯磺醯胺，溴，碘等。“鹵化劑”的使用量，相對於化合物(34)，通常為 2 至 10 當量。

上述“鹵化物”之實例包括視需要經取代之烷基鹵化物，視需要經取代之環烷基鹵化物，視需要經取代之環烷基烷基鹵化物及視需要經取代之芳烷基鹵化物。“鹵化物”的使用量，相對於化合物(34)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括脂肪烴溶劑，芳族溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 -100°C 至 100°C 。

反應時間一般為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

上述“取代反應”亦可在惰性溶劑中，使化合物(34)與鹵化劑反應。

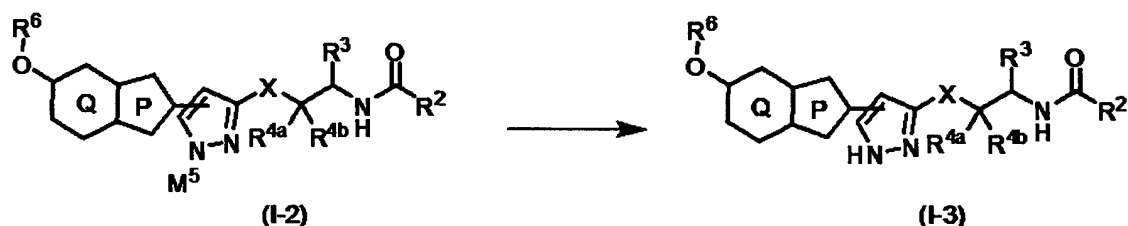
上述“鹵化劑”之實例包括 1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)鹽，溴，碘等。“鹵化劑”的使用量，相對於化合物(34)，通常為 2 至 20 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，脂肪烴溶劑，芳族溶劑，醚溶劑等。可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 -100°C 至 100°C 。

反應時間一般為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

<反應方案 11>



其中， M^5 為保護基團諸如芳烷基、四氫呋喃基等，其他符號之定義如上所述。

化合物(I-3)，例如，可藉由將化合物(I-2)進行去除保護基反應製得。

上述“去除保護基反應”係在有金屬催化劑，和氫源存在的惰性溶劑中，將化合物(I-2)進行反應。如必要，反應可於催化量至溶劑量之有機酸的存在下，或相對於化合物(I-2)為 1 至 50 當量氯化氫的存在下進行。

上述“金屬催化劑”之實例包括鈀碳，鈀黑，氯化鈀，氫氧化鈀，銻-碳，氧化鉑，鉑黑，鉑-鈀，雷尼-鎳，雷尼-鈷等。“金屬催化劑”的使用量，相對於化合物(2)，通常為 0.001 至 1000 當量，較佳為 0.01 至 100 當量。

上述“氫源”之實例包括氫氣等。

上述“有機酸”之實例包括乙酸等。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，腈溶劑，芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這

些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時到 40 小時。

上述“去除保護基反應”亦可在酸存在的惰性溶劑中進行反應。

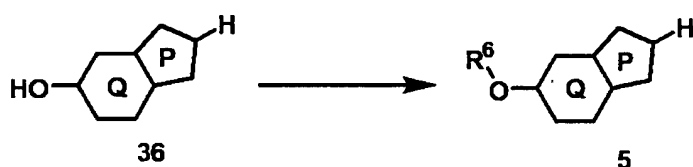
上述“酸”之實例包括鹽酸，對甲苯磺酸，三氟乙酸，等。“酸”的使用量為催化量至溶劑量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，醚溶劑，鹵化烴溶劑，酯溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 48 小時。

<反應方案 12>

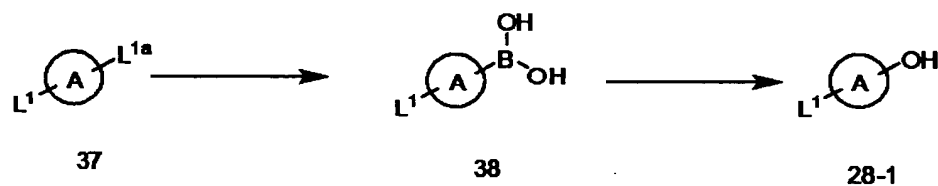


其中各符號之定義如上所述。

化合物(5)，例如，可藉由將化合物(36)進行烷化反應製得。

該反應與反應方案 1 所述用以製造化合物(I)之操作法相同。

<反應方案 13>



其中， L^{1a} 為鹵素原子，其他符號之定義如上所述。

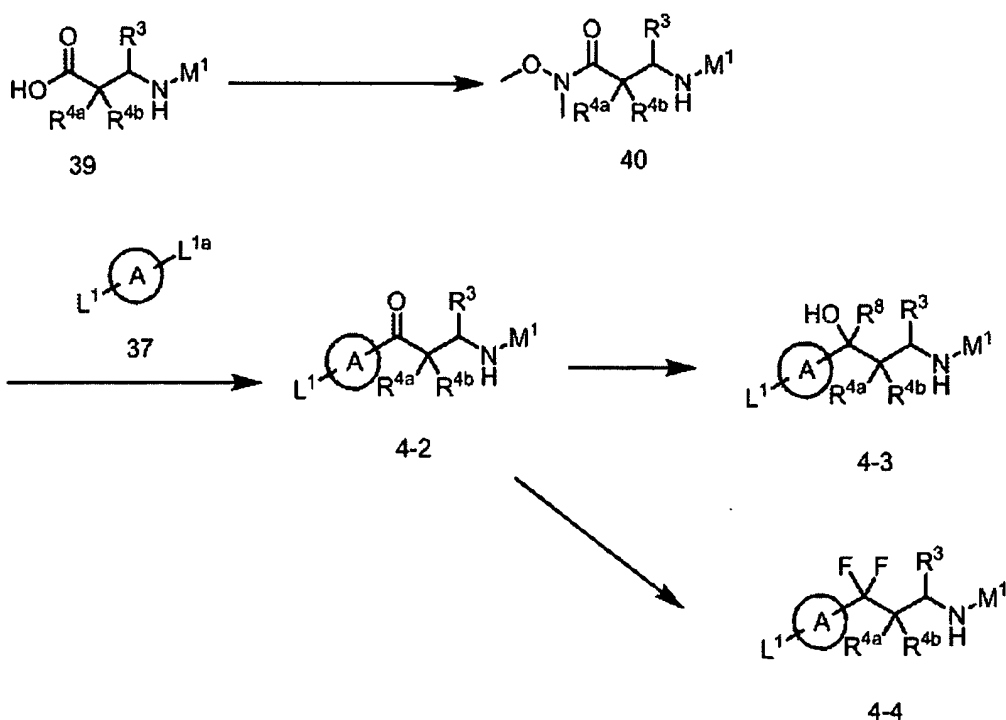
化合物(38)，例如，可藉由將化合物(37)進行溴化反應製得。

該反應與反應方案 8 所述用以製造化合物(33)之操作法相同。

化合物(28-1)，例如，可藉由將化合物(38)進行氧化反應製得。

該反應與反應方案 8 所述製造化合物(9-1)之操作法相同。

<反應方案 14>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(40)，例如，可藉由將化合物(39)與 N,O-二甲

基羥基胺進行醯化反應製得。

上述“醯化反應”與反應方案 2 所述用以製造化合物 (I-1) 之“醯胺衍生物”製造操作法相同。

化合物(4-2)，例如，可藉由將化合物(40)與化合物(37)進行耦合反應製得。

該反應係在惰性溶劑中進行化合物(37)與烷基金屬反應，將鹵素原子轉變為金屬原子後，所得化合物再與化合物(40)反應。

上述“烷基金屬”之實例包括烷基鋰，烷基鎂鹵化物等。“烷基金屬”的使用量，相對於化合物(37)，通常為 1 至 10 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括脂肪烴溶劑，芳族溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 -100°C 至 100°C 。

反應時間一般為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

化合物(4-3)，例如，可藉由將化合物(4-2)與對應於 R^8 之有機金屬劑在惰性溶劑中反應製得。

上述“對應於 R^8 之有機金屬劑”之實例包括有機格任亞試劑(如，溴化甲基鎂，氯化化甲基鎂)，有機鋰試劑(如，甲基鋰)等。“對應於 R^8 之有機金屬劑”的使用量，相對於化合物(4-2)，通常為 1 至 20 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，鹽胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為 THF 等。

反應溫度一般為 -78°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

化合物(4-4)，例如，可藉由將化合物(4-2)進行氟化反應製得。

該反應將化合物(4-2)在惰性溶劑中與氟化劑進行反應。

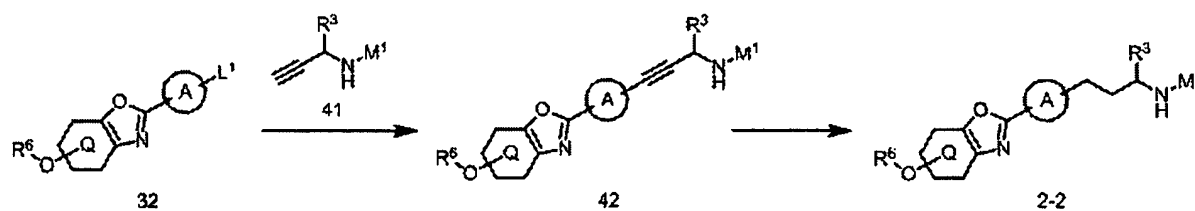
上述“氟化劑”之實例包括(二乙基胺基)三氟化硫等。“氟化劑”的使用量，相對於化合物(4-2)，通常為 2 至 10 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括脂肪烴溶劑，芳族溶劑，醚溶劑，腈溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 -100°C 至 100°C 。

反應時間一般為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

<反應方案 15>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(42)，例如，可藉由將化合物(32)與化合物(41)進行 Sonogashira 耦合反應製得。

上述“Sonogashira 耦合反應”，係在金屬催化劑及鹼存在的惰性溶劑中，使化合物(32)與化合物(41)進行反應。這反應最好在惰性氣體下進行。

相對於化合物(30)用量，化合物(41)的使用量，通常為 0.5 至 5 當量，較佳為 0.8 至 2 當量。

上述“金屬催化劑”之實例包括雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物及碘化銅(I)的組合等。相對於化合物(32)用量，“金屬催化劑”的使用量，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“鹼”之實例包括“芳族胺”、“三級胺”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(32)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醯胺溶劑，芳族溶劑，鹵化烴溶劑等。

上述“惰性氣體”之實例包括氬氣，氮氣等。

反應溫度一般為 -20°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 40 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

化合物(2-2)，例如，可藉由將化合物(42)進行還原反應製得。

該反應係在金屬催化劑及氫源存在的惰性溶劑中，使化合物(42)進行反應。必要時，反應可於催化量至溶劑量之有機酸，或相對於化合物(42)為 1 至 10 當量之氯化氫的存在下進行。

上述“金屬催化劑”之實例包括鈀碳，鈀黑，氯化鈀，氫氧化鈀，銦-碳，氧化鈀，鈀黑，鈀-鈀，雷尼鎳，雷尼鈷等。“金屬催化劑”的使用量，相對於化合物(42)，通常為 0.001 至 1000 當量，較佳為 0.01 至 100 當量。

上述“氫源”之實例包括氫氣等。

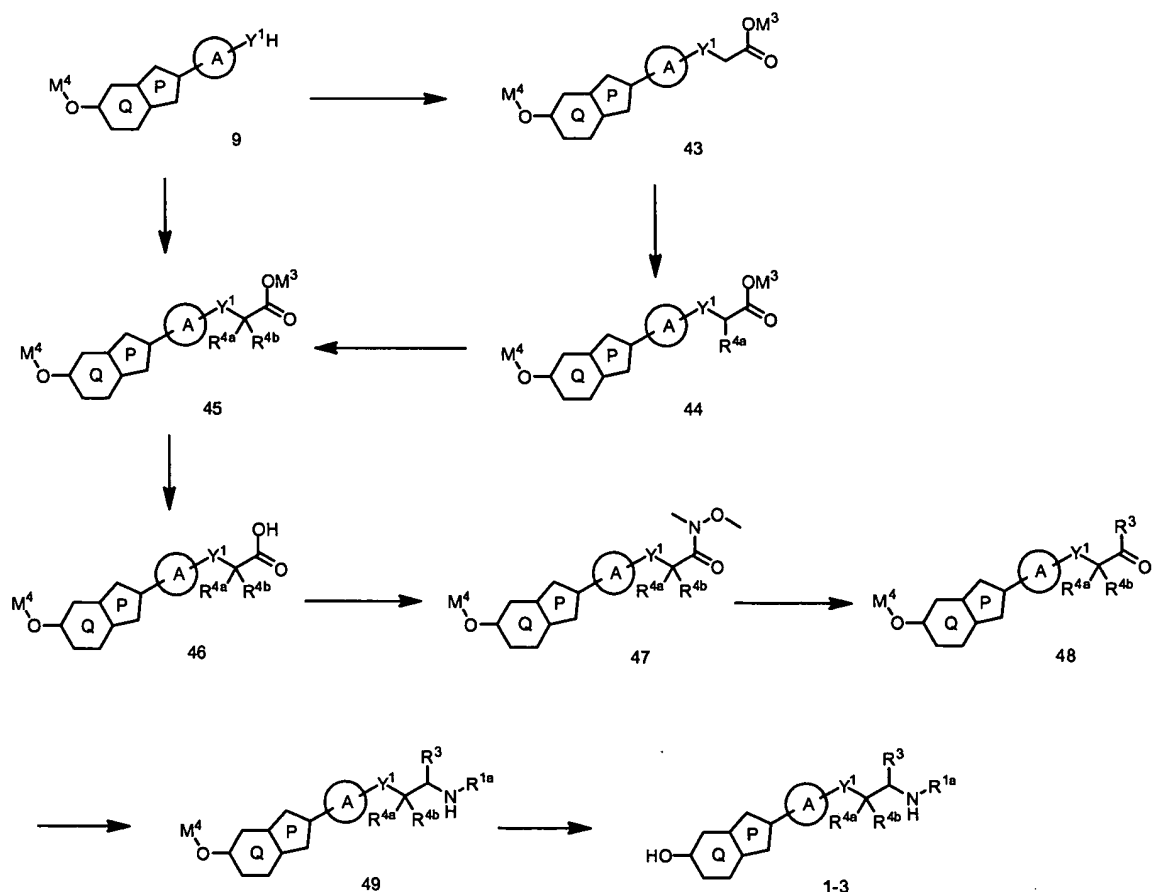
上述“有機酸”之實例包括乙酸等。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，腈溶劑，芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 40 小時。

<反應方案 16>



其中， R^{1a} 為視需要經取代之 5-或 6-員芳族環，其他各符號之定義如上所述。

化合物(43)，例如，可藉由將化合物(9)與鹵乙酸酯進行烷化反應，或化合物(9)與重氮乙酸酯進行反應而製得。

上述“與鹵乙酸酯的烷化反應”係在鹼存在的惰性溶劑中，進行化合物(9)與鹵乙酸酯的反應。必要時，反應可在有相-轉移催化劑的存在下進行。

上述“鹵乙酸酯”之實例包括溴乙酸乙酯，溴乙酸三級-丁酯等。“鹵乙酸酯”的使用量，相對於化合物(9)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“鹼”之實例包括“無機鹼”、“鹼性鹽”、“芳族胺”、“三級胺”、“鹼金屬或鹼土金屬之氫化物”、“金屬醇鹽”等。

“鹼”的使用量，相對於化合物(9)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括芳族溶劑，鹼胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。其中，較佳為 THF，DMF 等。

上述“相-轉移催化劑”之實例包括四級銨鹽(如，四丁基溴化銨，苄基三辛基氯化銨，四丁基硫酸氫銨)等。“相轉移催化劑”的使用量，相對於化合物(9)，通常為 0.001 至 10 當量，較佳為 0.01 至 1 當量。

反應溫度一般為 -100°C 至 150°C ，較佳為 0°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 100 小時，較佳為 30 分鐘至 48 小時。

上述“與重氮乙酸酯之反應”，係在金屬催化劑存在的惰性溶劑中將化合物(9)與重氮乙酸酯進行反應。

上述“重氮乙酸酯”之實例包括乙酸重氮乙基酯等。“重氮乙酸酯”的使用量，相對於化合物(9)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“金屬催化劑”之實例包括醋酸銻二聚體等。“金屬催化劑”的使用量，相對於化合物(9)，通常為 0.001 至 10 當量，較佳為 0.01 至 1 當量。

上述“惰性溶劑”實例芳族溶劑，脂肪烴溶劑，腈溶劑，鹼胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。其中較佳為甲苯，二氯甲烷等。

反應溫度一般為 -100°C 至 150°C ，較佳為 0°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

化合物(44)，例如，可藉由將化合物(43)進行取代反應製得。

反應係在惰性溶劑中，將化合物(43)與鹼進行反應，將氫原子轉變為金屬原子後，所得化合物再與，例如，鹵化劑或鹵化物反應。

上述“鹼”之實例包括“鹼金屬或鹼土金屬之氫化物”、“金屬胺化物”、“金屬醇鹽”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(43)，通常為 1 至 10 當量。

上述“鹵化劑”之實例包括 N-氟-N-(苯磺醯基)苯安磺醯胺等。“鹵化劑”的使用量，相對於化合物(43)，通常為 2 至 10 當量。

上述“鹵化物”之實例包括視需要經取代之鹵化烷，視需要經取代之環烷基鹵化物，視需要經取代之環烷基烷基鹵化物，視需要經取代之芳烷基鹵化物等。“鹵化物”的使用量，相對於化合物(43)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括脂肪烴溶劑，芳族溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，醇溶劑等。這些溶劑，可用於在兩個或兩個以上的種在一個適當的比例及其混合物。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 -100°C 至 100°C 。

反應時間一般為 1 分鐘至 100 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

化合物(45)，例如，可藉由將化合物(441)進行取代反應製得。

該反應與反應方案 16 所述製造化合物(44)之操作法相同。

化合物(45)，例如，可藉由將化合物(9)進行烷化反應製得。

此反應例如，將化合物(9)與一種視需要經取代之鹵乙酸酯進行烷化反應。

上述“烷化反應”反應，係在鹼存在的惰性溶劑中將化合物(9)與視需要經取代之鹵乙酸酯進行反應。必要時，反應可在有相-轉移催化劑的存在下進行。

上述“視需要經取代之鹵乙酸酯”之實例包括溴乙酸乙酯，溴乙酸三級-丁酯等。“鹵乙酸酯”的使用量，相對於化合物(9)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“鹼”之實例包括“無機鹼”、“鹼性鹽”、“芳族胺”、“三級胺”、“鹼金屬或鹼土金屬之氫化物”、“金屬醇鹽”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(9)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括芳族溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。其中，較佳為 THF，DMF 等。

上述“相-轉移催化劑”之實例包括四級銨鹽(如，四丁

基溴化銨，苄基三辛基氯化銨，四丁基硫酸氫銨)等。“相轉移催化劑”的使用量，相對於化合物(9)，通常為 0.001 至 10 當量，較佳為 0.01 至 1 當量。

反應溫度一般為 -100°C 至 150°C ，較佳為 0°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 100 小時，較佳為 30 分鐘至 48 小時。

化合物(46)，例如，可藉由將化合物(45)進行去水解反應製得。

該反應與反應方案 5 所述製造化合物(14)之操作法相同。

化合物(47)，例如，可藉由將化合物(46)與 N,O-二甲基羥基胺進行醯胺化反應製得。

上述“醯胺化反應”與反應方案 14 所述製造化合物(40)之操作法相同。

化合物(48)，例如，可藉由將化合物(47)與有機金屬試劑在惰性溶劑中反應製得。

該反應與反應方案 14 所述製造化合物(4-2)之操作法相同。

化合物(49)，例如，可藉由將化合物(48)進行還原胺化反應製得。

該還原胺化反應，可根據已習知方法進行，例如，Tetrahedron Letters, 8345-8349 頁，2001 年等雜誌中描述的方法或其類似方法。

該反應係在還原劑存在的惰性溶劑中，將化合物(48)

與化合物 $R^{1a}NH_2$ 進行反應。如必要，相對於化合物(48)用量，反應可於 1 當量至溶劑量之有機酸存在下進行。

上述“化合物 $R^{1a}NH_2$ ”的使用量，相對於化合物(48)，通常為 1 至 5 當量，較佳為 1 至 4 當量。

上述“還原劑”之實例包括金屬氫化合物(如，二異丁基氫化鋁)，金屬氫化合物複合物(如，二(2 - 甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉，硼氫化鈉，硼氫化氰鈉，硼氫化三乙氧基鈉，氫化鋁鋰，氫化鋁鈉)，十硼烷等。“還原劑”的使用量，相對於化合物(48)，通常為 0.1 至 20 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑，酯溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為甲醇，THF，二氯乙烷，二氯甲烷，等。

上述“有機酸”之實例包括乙酸等。

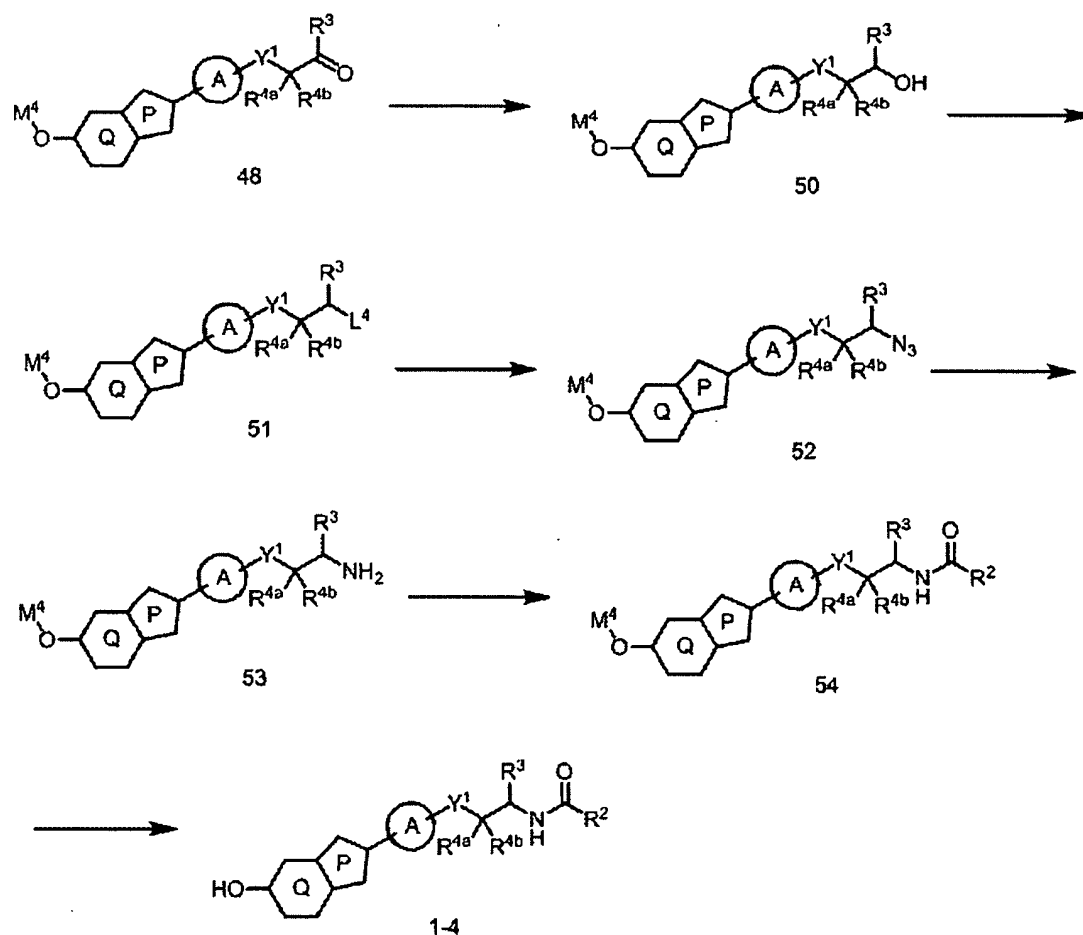
反應溫度一般為 $-78^{\circ}C$ 至 $100^{\circ}C$ ，較佳為 $-20^{\circ}C$ 至 $50^{\circ}C$ 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

化合物(1-3)，例如，可藉由將化合物(49)進行去除保護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

<反應方案 17>



其中， L^4 為磺醯氧基，其他各符號之定義如上所述。

化合物(50)，例如，可藉由將化合物(48)進行還原反應製得。

反應係在有惰性溶劑中，使化合物(48)與還原劑進行反應。

上述“還原劑”之實例包括金屬氫化合物(如，二異丁基氫化銨)，金屬氫化合物複合物(如，硼氫化鈉，硼氫化氰鈉，氫化鋁鋰，氫化鋁鈉，二(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉)等。“還原劑”的使用量，相對於化合物(48)，通常為 0.1 至 20 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，芳族溶劑，脂族烴溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，

可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為 THF，乙醇，甲醇等。

反應溫度一般為 -78°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

化合物(51)，例如，可藉由將化合物(50)進行磺醯化反應製得。

該反應係在鹼存在的惰性溶劑中，使化合物(50)與磺醯化劑進行反應。

上述“磺醯化劑”之實例包括甲磺醯氯，對甲苯磺醯氯等。“磺醯化劑”的使用量，相對於化合物(50)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 1.5 當量。

上述“鹼”之實例包括較佳為“芳族胺”、“三級胺”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(50)，通常為 1 至 20 當量，較佳為 1 至 10 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，酯溶劑，醯胺溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 48 小時。

化合物(52)，例如，可藉由將化合物(51)進行疊氮化反應製得。

反應係在惰性溶劑中，使化合物(51)與疊氮化劑進行

反應。

上述“疊氮化劑”之實例包括疊氮化鈉，疊氮化鋰，疊氮化三甲基矽等。“疊氮化劑”的使用量，相對於化合物(51)，通常為 1 至 20 當量，較佳為 1 至 10 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醚溶劑，醯胺溶劑，二甲基亞砷溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -70°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 48 小時。

化合物(53)，例如，可藉由將化合物(52)進行還原反應製得。

反應係在有金屬催化劑及氫源存在的惰性溶劑中，使化合物(52)進行反應。

上述“金屬催化劑”之實例包括鈀碳，鈀黑，氯化鈀，鈀氫，氧化鈀，鈀黑，雷尼鎳，雷尼鈷等。“金屬催化劑”的使用量，相對於化合物(52)，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“氫源”之實例包括氫氣，甲酸，甲酸銨鹽，膦酸酯，肼等。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，酯溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為純溶劑。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 48 小時。

反應係在有惰性溶劑中，使化合物(52)與三苯基膦及水進行反應。

上述“惰性溶劑”之實例包括芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，二甲基亞碲溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為醚溶劑。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 40 小時。

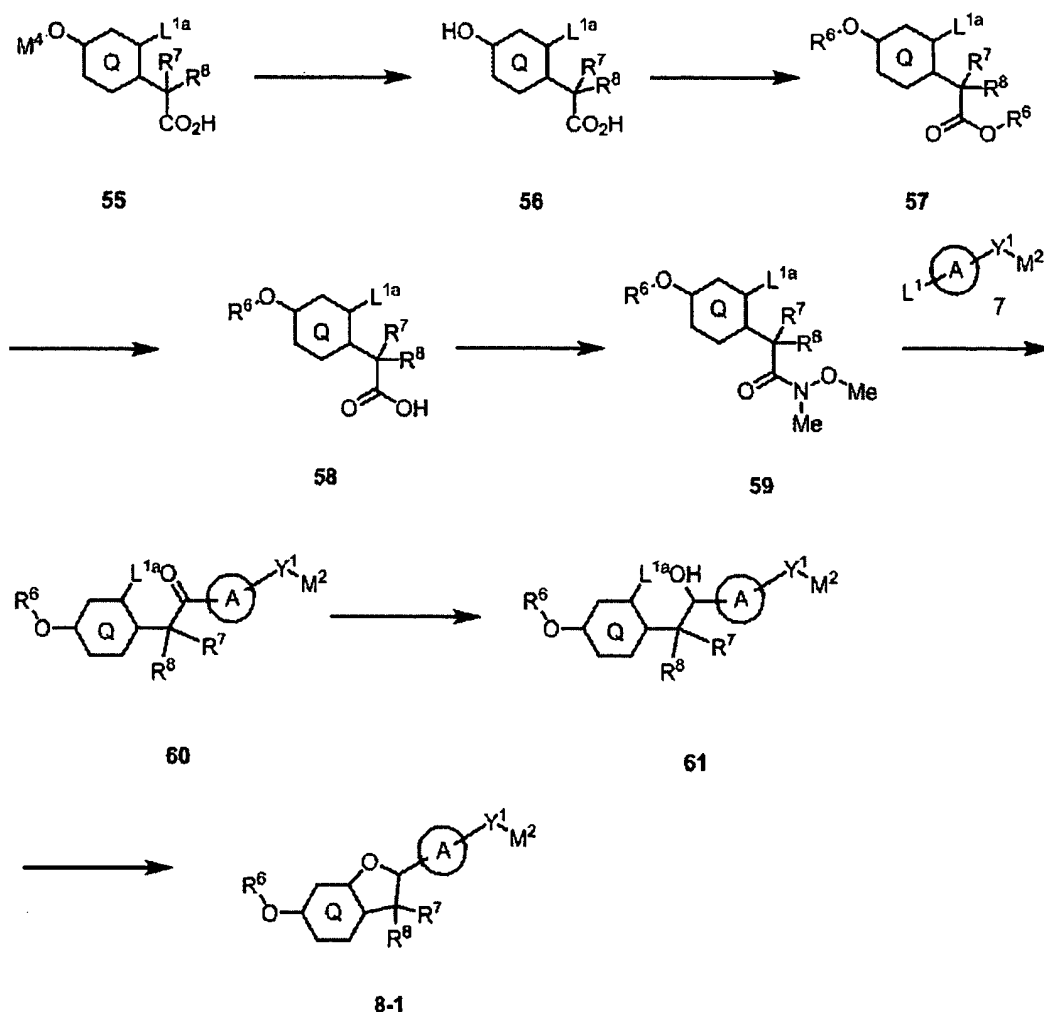
化合物(54)，例如，可藉由將化合物(53)進行醯化反應製得。

該反應與反應方案 2 所述製造化合物(I-1)之操作法相同。

化合物(1-4)，例如，可藉由將化合物(54)進行去除保護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

<反應方案 18>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(56)，例如，可藉由將化合物(55)進行去除保護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(57)，例如，可藉由將化合物(56)進行烷化反應製得。

烷化反應之實例包括下列“使用鹼及對應於 R^6 之烷基鹵化物或磺酸酯的方法”等。

該“使用鹼及對應於 R^6 之烷基鹵化物或磺酸酯的方

法”，可根據已習知方法進行，例如，化學學會期刊，1530-1534 頁，1937 年等的雜誌中描述的方法或其類似方法進行。

該反應係在鹼存在的情性溶劑中，使化合物(56)與對應於 R^6 之烷基鹵化物或磺酸酯進行反應。

上述“對應於 R^6 之烷基鹵化物”之實例包括視需要經取代之 C_{1-6} 烷基鹵化物，視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基鹵化物。上述“對應於 R^6 之烷基鹵化物”之使用量，相對於化合物(56)，通常為 2 至 10 當量，較佳為 2 至 5 當量。

上述“對應於 R^6 之磺酸酯”之實例包括視需要經取代之磺酸 C_{1-6} 烷基酯，視需要經取代之磺酸 C_{3-6} 環烷基酯。“磺酸”之實例包括甲基磺酸，對-甲基苯基磺酸，三氟甲基磺酸等。“對應於 R^6 之磺酸酯”的使用量，相對於化合物(56)，通常為 2 至 10 當量，較佳為 2 至 5 當量。

上述“鹼”之實例包括“無機鹼”、“鹼性鹽”、“芳族胺”、“鹼金屬或鹼土金屬之氫化物”、“烷基金屬”、“芳金屬”、“金屬醇鹽”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(56)，通常為 2 至 10 當量，較佳為 2 至 5 當量。

上述“情性溶劑”之實例包括腈溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為醯胺溶劑。這些溶劑，可用於在兩個或兩個以上的種在一個適當的比例及其混合物。其中，較佳為 THF，DMF 等。

反應溫度一般為 -100°C 至 150°C ，較佳為 0°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

化合物(58)，例如，可藉由將化合物(57)進行水解反應製得。

反應係在惰性溶劑中，使化合物(63)與鹼進行反應。

上述“鹼”之實例包括“無機鹼”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(57)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 1.5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為含水之醇溶劑。

反應溫度一般為 -78°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 100 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

化合物(59)，例如，可藉由將化合物(58)與 N,O-二甲基羥基胺進行醯胺化反應製得。

上述“醯胺化反應”與反應方案 14 所述用以製造化合物(40)之操作法相同。

化合物(60)，例如，可藉由於惰性溶劑中，將化合物(7)與烷基金屬反應，將化合物(7)之鹵素原子轉變為金屬原子後，所得化合物再與化合物(59)反應。

上述“烷基金屬”之實例包括烷基鋰，烷基鎂鹵化物等。“烷基金屬”的使用量，相對於化合物(7)，通常為 1 至 10 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括脂肪烴溶劑，芳族溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 -100°C 至 100°C 。

反應時間一般為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

化合物(61)，例如，可藉由將化合物(60)進行還原反應製得。

反應係在惰性溶劑中，使化合物(60)與還原劑進行反應。

上述“還原劑”之實例包括金屬氫化合物(如，二異丁基氫化鋁)，金屬氫化合物複合物(如，硼氫化鈉，硼氫化氰鈉，氫化鋁鋰，氫化鋁鈉，二(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉)等。“還原劑”的使用量，相對於化合物(60)，通常為 0.1 至 20 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為 THF，乙醇，甲醇等。

反應溫度一般為 -78°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

化合物(8-1)，例如，可藉由將化合物(61)進行環化反

應製得。

反應係在惰性溶劑中，使化合物(61)與鹼及金屬催化劑的存在下進行反應。

上述“鹼”之實例包括“無機鹼”、“鹼性鹽”、“芳族胺”、“三級胺”、“鹼金屬或鹼土金屬之氫化物”、“烷基金屬”、“芳族金屬”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(61)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

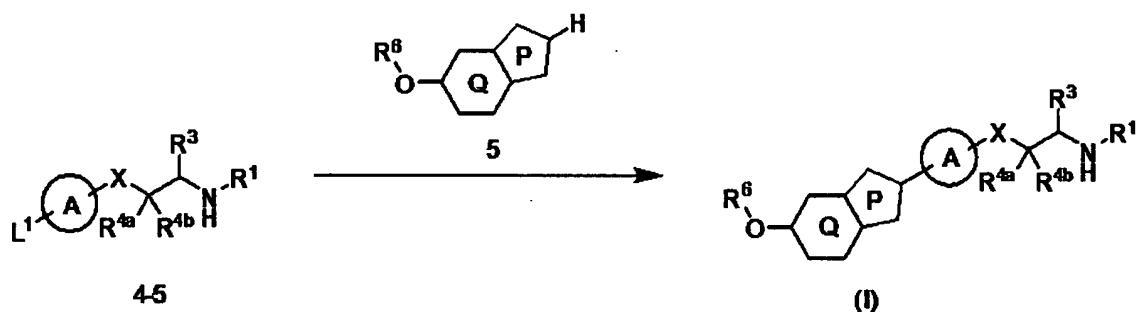
上述“金屬催化劑”之實例包括銅鹵化物諸如氯化銅(I)，溴化銅(I)，氯化銅(II)等。“金屬催化劑”的使用量，相對於化合物(61)，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為 THF，甲苯等。

反應溫度一般為 -78°C 至 200°C ，較佳為 -20°C 至 150°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

<反應方案 19>

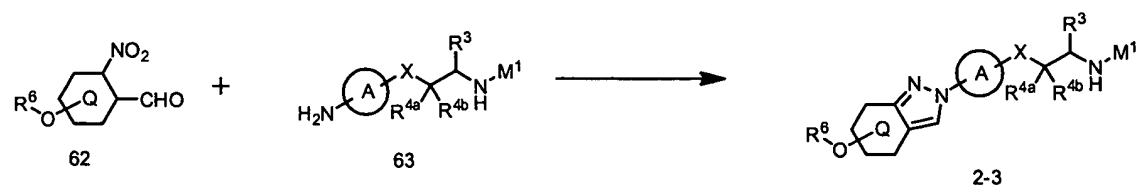


其中各符號之定義如上所述。

化合物(I)，例如，可藉由將化合物(4-5)與化合物(5)進行耦合反應製得。

該反應與反應方案 3 所述由化合物(4)與化合物(5)用以製造化合物(2)之操作法相同。

<反應方案 20>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(2-3)，例如，可藉由將化合物(62)與化合物(63)進行脫水-縮合反應候，所得化合物再進行環化反應製得。

上述“脫水-縮合反應”係在脫水劑存在的惰性溶劑中，使化合物(62)與化合物(63)進行反應。

“化合物(63)”的使用量，相對於化合物(62)，通常為 0.01 至 5 當量。

上述“脫水劑”之實例包括硫酸鎂等。“脫水劑”的使用量，相對於化合物(62)，通常為 1 至 1000 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為醇溶劑。

反應溫度一般為 -78℃ 至 200℃，較佳為 50℃ 至 150℃。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

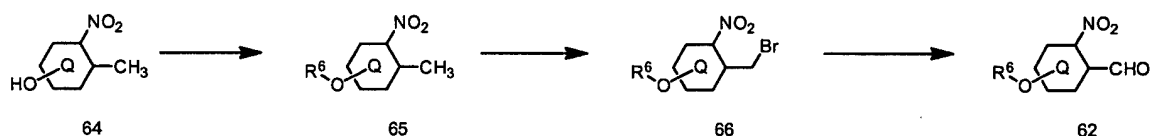
上述“環化反應”，是由上述化合物(62)與化合物(63)的脫水縮合反應所得化合物，在活化劑存在下進行反應。

上述“活化劑”之實例包括亞磷酸三甲酯，亞磷酸三乙酯等。“活化劑”的使用量，相對於化合物(62)，通常為 5 當量至過量。

反應溫度一般為 -78°C 至 2000°C ，較佳為 50°C 至 150°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

<反應方案 21>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(65)，例如，可藉由將化合物(64)進行烷化反應製得。

該反應與反應方案 1 所述用以製造化合物(I)之操作法相同。

化合物(66)，例如，可藉由將化合物(65)進行溴化反應製得。

上述“溴化反應”係在溴化劑和自由基引發劑存在的惰性溶劑中，使化合物(65)進行反應。

上述“溴化劑”之實例包括溴、N-溴丁二醯亞胺等。“溴化劑”的使用量，相對於化合物(65)，通常為 1 至 10 當量。

上述“自由基引發劑”之實例包括 2,2'-偶氮二(2-甲基

丙腈)等。“自由基引發劑”的使用量，相對於化合物(65)，通常為 0.01 至 10 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。其中，較佳為腈溶劑，芳族溶劑和鹵化烴溶劑等。

反應溫度一般為 -78°C 至 200°C ，較佳為 50°C 至 150°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 48 小時。

化合物(62)，例如，可藉由將化合物(66)進行氧化反應製得。

上述“氧化反應”係在氧化劑和脫水劑存在的惰性溶劑中，將化合物(66)進行反應。此反應較佳為在惰性氣體下進行。

上述“氧化劑”之實例包括 4-甲基-嗎啉 N-氧化物等。“氧化劑”的使用量，相對於化合物(66)，通常為 1 至 100 當量，較佳為 1 至 10 當量。

上述“脫水劑”之實例包括分子篩 4A 等。“脫水劑”的使用量，相對於化合物(66)重量，通常為 0.1-倍至 100-倍量，較佳為 0.5-倍至 10-倍量。

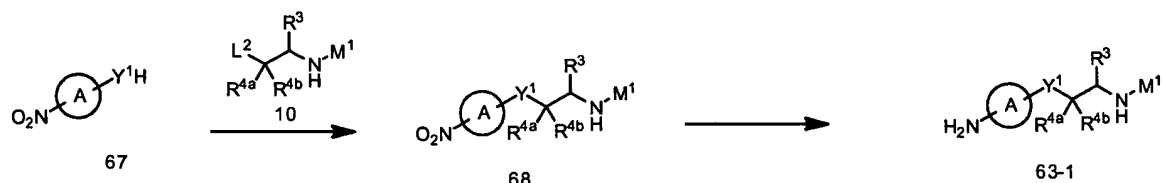
上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。其中，較佳為腈溶劑和鹵化烴溶劑。

上述“惰性氣體”之實例包括氫氣，氮氣等。

反應溫度一般為 -78°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

<反應方案 22>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(68)，例如，可藉由將化合物(67)與化合物(10)進行耦合反應製得。

該反應與反應方案 4 所述用以製造化合物(2-1)之操作法相同。

化合物(63-1)，例如，可藉由將化合物(68)進行氫化反應製得。

上述“氫化反應”係在金屬催化劑和氫源存在的惰性溶劑中，將化合物(68)進行反應。必要時，相對於化合物(68)，反應可於催化量至過量之有機酸，或相對於化合物(68)，加入 1 至 50 當量之氯化氫的存在下進行。

上述“金屬催化劑”之實例包括鈀碳，鈀黑，氯化鈀，氫氧化鈀，銻-碳，氧化鉑，鉑黑，鉑-鈀，雷尼鎳，雷尼鈷等。“金屬催化劑”的使用量，相對於化合物(68)，通常為 0.001 至 1000 當量，較佳為 0.01 至 100 當量。

上述“氫源”之實例包括氫氣等。

上述“有機酸”之實例包括乙酸等。

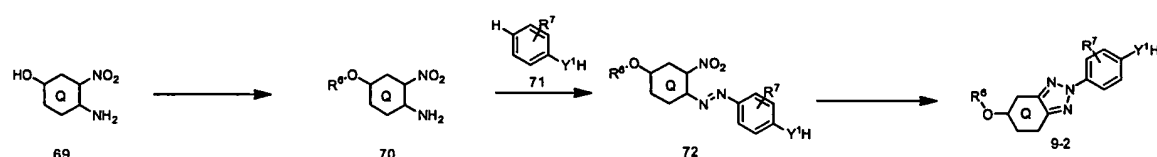
上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，腈溶劑，芳族溶

劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，鹼胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 40 小時。

<反應方案 23>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(70)，例如，可藉由將化合物(69)進行烷化反應製得。

該反應與反應方案 1 所述用以製造化合物(I)之操作法相同。

化合物(72)，例如，可藉由將化合物(70)與化合物(71)進行重氮耦合反應製得。

上述“重氮耦合反應”係在酸條件下將化合物(70)與重氮耦合劑反應，所得重氮鎂鹽再與化合物(71)在鹼條件下反應。

上述“重氮鎂鹽”的生產反應，將化合物(70)與重氮耦合劑在酸水溶液下反應，此酸如鹽酸，硫酸水溶液等。

上述“重氮耦合劑”之實例包括亞硝酸鈉等。“重氮耦合劑”的使用量，相對於化合物(70)，通常為 1 至 100 當量，較佳為 1 至 10 當量。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 30°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 40 小時。

上述“重氮鎘鹽”的生產反應，將化合物(71)與重氮耦合劑在鹼水溶液下反應，此鹼如氫氧化鈉水溶液等。

化合物(71)的使用量，相對於化合物(70)，通常為 0.5 至 10 當量，較佳為 0.8 至 5 當量。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 50°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 40 小時。

化合物(9-2)，例如，可藉由將化合物(72)進行環化反應製得。

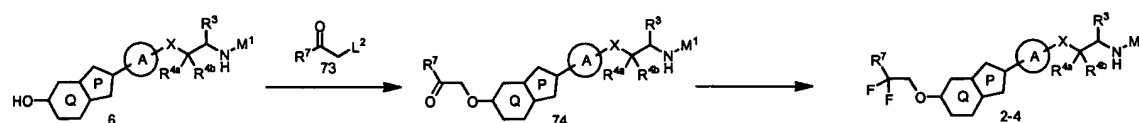
上述“環化反應”係在活化劑存在之惰性溶劑中，使化合物(72)進行反應。

上述“活化劑”之實例包括亞磷酸三甲酯，亞磷酸三乙酯等。“活化劑”的使用量，相對於化合物(72)，通常為 1 至 100 當量(過量)。

反應溫度一般為 -78°C 至 200°C ，較佳為 50°C 至 150°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

<反應方案 24>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(74)，例如，可藉由將化合物(6)與化合物(73)

進行耦合反應製得。

該反應與反應方案 4 所述用以製造化合物(2-1)之操作法相同。

化合物(2-4)，例如，可藉由將化合物(74)進行氟化反應製得。

上述“氟化反應”，係在氟化劑存在的惰性溶劑中，使化合物(74)進行反應。

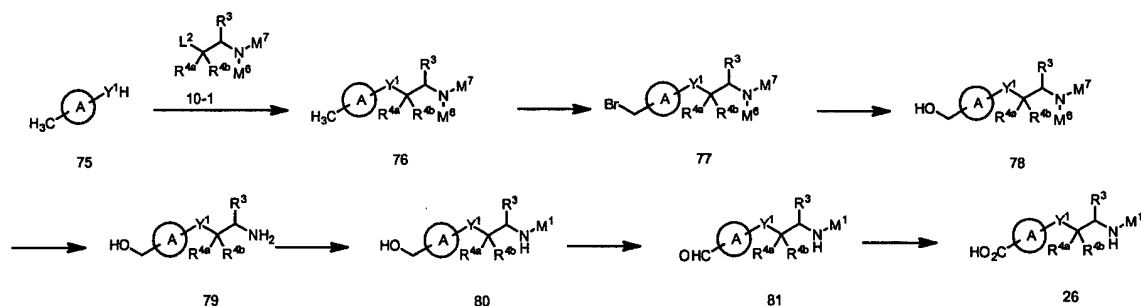
上述“氟化劑”之實例包括二乙基胺基三氟化硫，二(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫等。“氟化劑”的使用量，相對於化合物(74)，通常為 3 至 100 當量，較佳為 3 至 10 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，鹵化烴溶劑等。其中，較佳為芳族溶劑和鹵化烴溶劑等。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 40 小時。

<反應方案 25>



其中， M^6 及 M^7 各為氮原子-保護基或 M^6 為氮原子及 M^7 氮原子-保護基，其他各符號之定義如上所述。

化合物(76)，例如，可藉由將化合物(75)與化合物(10-1)

進行耦合反應製得。

該反應與反應方案 4 所述用以製造化合物(2-1)之操作法相同。

化合物(77)，例如，將可藉由化合物(76)進行溴化反應製得。

該反應與反應方案 21 所述用以製造化合物(66)之操作法相同。

化合物(78)，例如，可藉由將化合物(77)進行取代反應製得。

上述“氟化反應”，係在水及惰性溶劑的混合溶劑中，使化合物(77)進行反應。

上述“惰性溶劑”之實例包括鹼胺溶劑等。其中，較佳為 N-甲基吡咯啉酮。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 120°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 40 小時。

化合物(79)，例如，可藉由將化合物(78)進行去除保護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(80)之製法，例如，將化合物(79)與進行保護反應製得。

保護的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective

Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(81)，例如，可藉由將化合物(80)進行氧化反應製得。

上述“氧化反應”，係在惰性溶劑中，使化合物(80)與氧化劑進行反應。

上述“氧化劑”之實例包括二氧化錳，四丙基高鈞酸鉍，三氧化鉻，迪斯-馬丁試劑等。“氧化劑”的使用量，相對於化合物(80)，通常為 1 至 5 當量，較佳為 1 至 2 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，腈溶劑，鹽胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑，芳族溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。其中，較佳為腈溶劑，鹵化烴溶劑等。

反應溫度一般為 -100°C 至 50°C ，較佳為 -78°C 至 30°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

上述“氧化反應”，也可以根據本身的方法，例如，Journal of the Medicinal Chemistry, 5282-5290 頁, 2006 年描述的方法等，或其類似方法進行。

化合物(26)，例如，可藉由將化合物(81)進行氧化反應製得。

上述“氧化反應”，係在惰性溶劑中，使化合物(81)與氧化劑進行反應。

上述“氧化劑”之實例包括磷酸二氫鈉，三氧化鉻等。

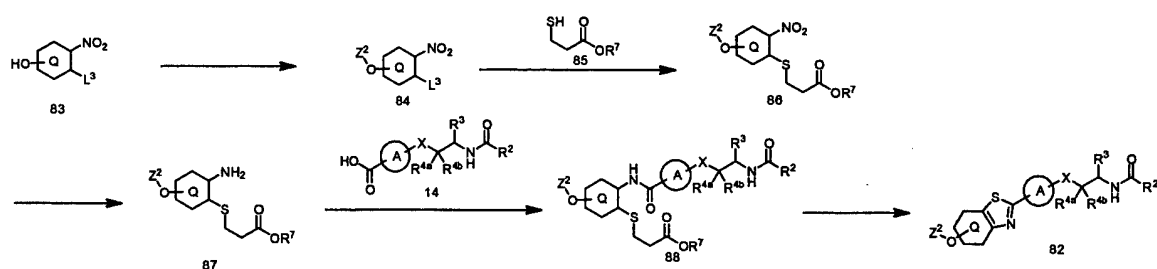
如有需要，可加入添加劑，如 2-甲基丁-2-烯等。“氧化劑”的使用量，相對於化合物(81)，通常為 1 至 50 當量，較佳為 1 至 2 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，酮溶劑等等。這些溶劑最好以適當比例與水混合。

反應溫度一般為 -100°C 至 100°C ，較佳為 -78°C 至 50°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

<反應方案 26>



其中， Z^2 為 R^6 或羥基-保護基，及其他各符號之定義如上所述。

化合物(84)，例如，可藉由將化合物(83)進行烷化反應製得。

該反應與反應方案 1 述用以製造化合物(I)操作法相同。

化合物(84)，例如，可藉由將化合物(83)進行保護反應製得。

保護的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(86)，例如，可藉由將化合物(84)與化合物(85)進行取代反應製得。

該反應與反應方案 4 所述用以製造化合物(2-1)之“使用一種鹼的方法”操作法相同。

化合物(87)，例如，可藉由將化合物(86)進行氫化反應製得。

上述“氫化反應”係在金屬及氫源存在的惰性溶劑中，將化合物(86)進行反應。必要時，可於催化量至溶劑量之有機酸，或相對於化合物(86)，1 至 50 當量之氯化氫的存在下進行反應。

上述“金屬”之實例包括鈀-碳，鈀黑，氯化鈀，氫氧化鈀，銨-碳，氧化鈀，鈀黑，鈀-鈀，雷尼鎳，雷尼鈷等。“金屬”的使用量，相對於化合物(86)，通常為 0.001 至 1000 當量，較佳為 0.01 至 100 當量。

上述“氫源”之實例包括氫氣，甲酸銨等。

上述“有機酸”之實例包括乙酸等。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為-70℃至 150℃，較佳為-20℃至 100℃。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 40 小時。

上述“氫化反應”亦可在金屬及氯化氫源存在的惰性溶劑中，將化合物(86)進行反應。

上述“金屬”之實例包括鐵，鋅，錫，等。“金屬”的使用量，相對於化合物(86)，通常為 0.1 至 1000 當量，較佳為 1 至 100 當量。

上述“氯化氫源”之實例包括鹽酸，氯化氫氣體，氯化銨等。“氯化氫源”的使用量，相對於化合物(86)，通常為 1 當量至過量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當的比例與水混合使用。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳 0.1 小時至 40 小時。

化合物(88)，例如，可藉由將化合物(87)與化合物(14)進行醯胺化反應製得。

該反應與反應方案 5 所述用以製造化合物(16)之操作法相同。

化合物(82)，例如，可藉由將化合物(88)進行環化反應製得。

上述“環化反應”係在鹼存在的惰性溶劑中，將化合物(88)進行反應後，所得化合物再與酸反應。

上述“鹼”之實例包括“金屬醇鹽”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(88)，通常為 2 至 100 當量，較佳為 2 到 10 當量。

上述“酸”之實例包括“有機酸”等。“酸”的使用量，相

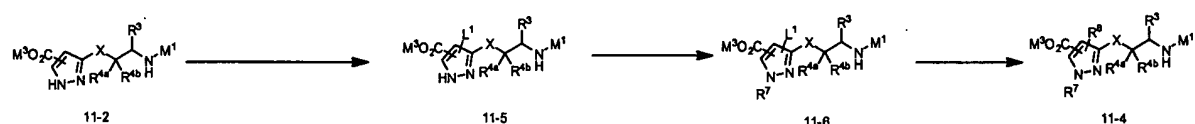
對於化合物(88)，通常為 3 至 1000 當量，較佳為 3 至 100 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑等。

反應溫度一般為 -100°C 至 150°C ，較佳為 0°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

<反應方案 27>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(11-5)，例如，可藉由將化合物(11-2)進行取代反應製得。

上述“取代反應”，係在惰性溶劑中，使化合物(11-2)與鹵化劑進行反應。

上述“鹵化劑”之實例包括 1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)，N-溴丁二醯亞胺，N-碘丁二醯亞胺等。“鹵化劑”的使用量，相對於化合物(11-2)，通常為 2 至 20 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，脂肪烴溶劑，芳族溶劑，醚溶劑。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 -100°C 至 100°C 。

反應時間一般為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

化合物(11-6)，例如，可藉由將化合物(11-5)進行取代反應製得。

該反應與反應方案 9 所述用以製造化合物(11-3)之操作法相同。

化合物(11-4)，例如，可藉由將化合物(11-6)進行耦合反應製得。

上述“耦合反應”，例如，在金屬催化劑，配體和鹼存在的惰性溶劑中，將化合物(11-6)與對應於 R^8 之硼化物進行反應。

上述“對應於 R^8 之硼化物”之實例包括三甲基環硼氧烷，苯基硼酸等。“對應於 R^8 之硼化物”的使用量，相對於化合物(11-6)，通常為 0.5 至 5 當量，較佳為 1 至 3 當量。

上述“金屬催化劑”之實例包括醋酸鈮(II)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈮(II)二氯化物等。“金屬催化劑”的使用量，相對於化合物(11-6)，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“配體”之實例包括三苯基膦，1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵等。“配體”的使用量，相對於化合物(11-6)，通常為 0.0001 至 100 當量，較佳為 0.001 至 10 當量。

上述“鹼”之實例包括“鹼性鹽”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(11-6)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

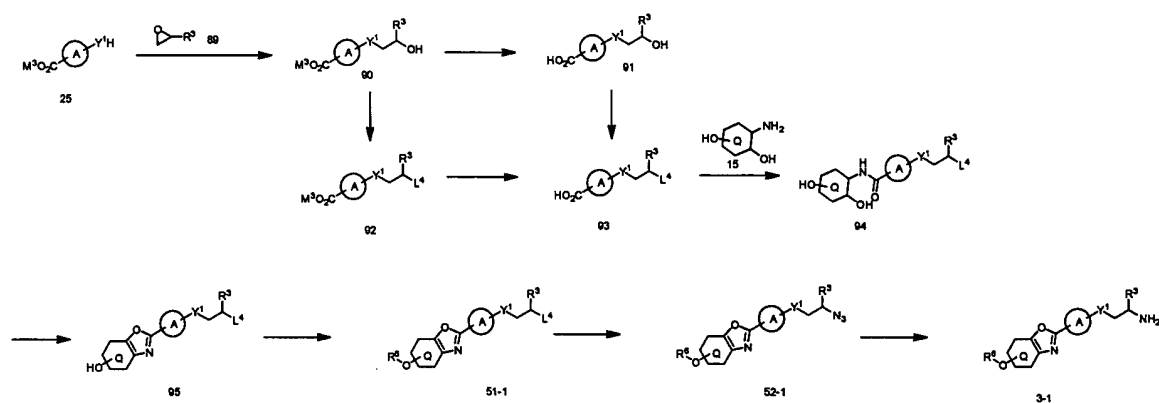
上述“惰性溶劑”之實例包括醯胺溶劑，芳族溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑等。

上述“惰性氣體”之實例包括氫氣，氮氣等。

反應溫度一般為 -20°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間一般為5分鐘至40小時，較佳為30分鐘小時至24小時。

<反應方案 28>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(90)，例如，可藉由將化合物(25)與化合物(89)進行取代反應製得。

該反應與反應方案 1 所述用以製造化合物(I)之操作法相同。

化合物(91)，例如，可藉由將化合物(90)進行水解反應製得。

該反應與反應方案 5 所述用以製造化合物(14)之操作法相同。

化合物(92)，例如，可藉由將化合物(90)進行磺醯化反應製得。

該反應與反應方案 17 所述用以製造化合物(51)之操作

法相同。

化合物(93)，例如，可藉由將化合物(91)進行磺醯化反應製得。

該反應與反應方案 17 所述用以製造化合物(51)之操作法相同。

化合物(93)，例如，可藉由將化合物(92)進行水解反應製得。

該反應與反應方案 5 所述用以製造化合物(14)之操作法相同。

化合物(94)，例如，可藉由將化合物(93)與化合物(15)進行醯胺化反應製得。

該反應與反應方案 5 所述用以製造化合物(16)之操作法相同。

化合物(95)，例如，可藉由將化合物(94)進行環化反應製得。

該反應與反應方案 5 所述用以製造化合物(1-1)之操作法相同。

化合物(51-1)，例如，可藉由將化合物(95)進行烷化反應製得。

該反應與反應方案 1 所述用以製造化合物(I)之操作法相同。

化合物(52-1)，例如，可藉由將化合物(51-1)進行疊氮化反應製得。

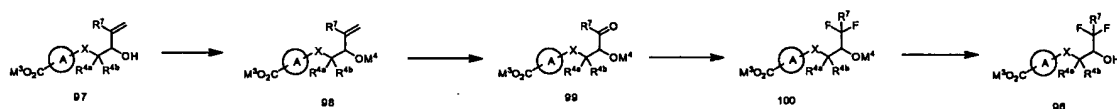
該反應與反應方案 17 所述用以製造化合物(52)之操作

法相同。

化合物(3-1)，例如，可藉由將化合物(52-1)進行還原反應製得。

該反應與反應方案 17 所述用以製造化合物(53)之操作法相同。

<反應方案 29>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(98)，例如，可藉由將化合物(97)進行保護反應製得。

保護的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(99)，例如，可藉由將化合物(98)進行氧化裂解或臭氧化反應製得。

該反應係在惰性溶劑中，使化合物(98)與氧化劑進行反應。如必要，可使用再-氧化劑。

上述“氧化劑”之實例包括四氧化鐵，高錳酸鉀，臭氧等。“氧化劑”的使用量，相對於化合物(98)，通常為 0.001 至 10 當量，較佳為 0.01 至 3 當量。

上述“再-氧化劑”之實例包括過碘酸鈉等。“再-氧化劑”的使用量，相對於“氧化劑”，通常為 0.001 至 10 當量，較佳為 0.01 至 3 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括酮溶劑，腈溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑，芳族溶劑等。這些溶劑，可以適當比例與水之混合物使用或以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間一般為5分鐘至48小時，較佳為30分鐘至24小時。

化合物(100)，例如，可藉由將化合物(99)進行氟化反應製得。

該反應係在惰性溶劑中，使化合物(99)與氟化劑進行反應。

上述“氟化劑”之實例包括(二乙基胺基)三氟化硫等。“氟化劑”的使用量，相對於化合物(99)，通常為1至10當量，較佳為1至3當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑，芳族溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為甲苯，二氯甲烷等。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

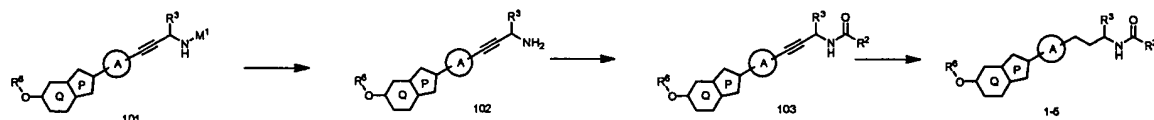
反應時間一般為5分鐘至48小時，較佳為30分鐘至24小時。

化合物(96)，例如，可藉由將化合物(100)進行去除保護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，

Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

<反應方案 30>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(102)，例如，可藉由將化合物(101)進行去除保護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

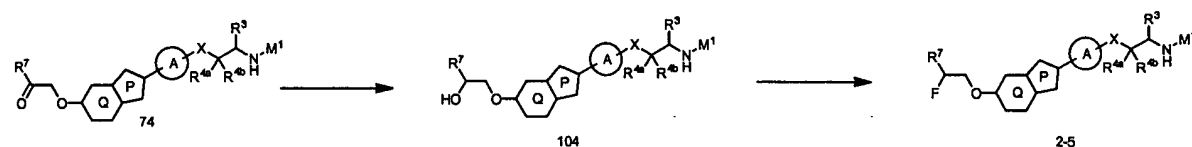
化合物(103)，例如，可藉由將化合物(102)進行醯化反應製得。

該反應與反應方案 2 所述用以製造化合物(I-1)之操作法相同。

化合物(1-5)，例如，可藉由將化合物(103)進行還原反應製得。

該反應與反應方案 15 所述用以製造化合物(2-2)之操作法相同。

<反應方案 31>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(104)，例如，可藉由將化合物(74)進行還原反

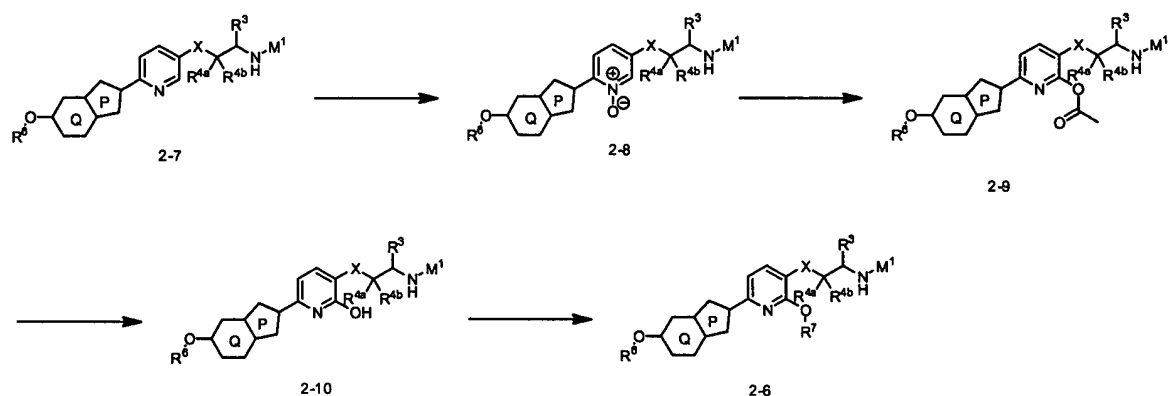
應製得。

該反應與反應方案 17 所述用以製造化合物(50)之操作法相同。

化合物(2-5)，例如，可藉由將化合物(104)進行氟化反應製得。

該反應與反應方案 24 所述用以製造化合物(2-4)之操作法相同。

<反應方案 32>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(2-8)，例如，可藉由將化合物(2-7)進行氧化反應製得。

上述“氧化反應”，係在惰性溶劑中，使化合物(2-7)與氧化劑進行反應。必要時，可於催化量至過量之有機酸的存在下進行反應。

上述“氧化劑”之實例包括間-氯過氧苯甲酸，過氧化氫等。“氧化劑”的使用量，相對於化合物(2-7)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“有機酸”之實例包括乙酸等。

上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，鹵化烴溶劑，芳

族溶劑等。其中，較佳為甲苯，二氯甲烷等。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間一般為5分鐘至48小時，較佳為30分鐘至24小時。

化合物(2-9)之製法，例如，將化合物(2-8)進行重組反應製得。

上述“重組反應”，係在惰性溶劑中，使化合物(2-8)與醋酸酐進行反應。醋酸酐的使用量，相對於化合物(2-8)，通常為1當量至過量。

上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，鹵化烴溶劑，芳族溶劑等。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間一般為5分鐘至48小時，較佳為30分鐘至24小時。

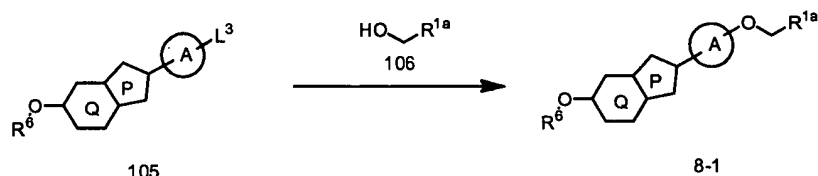
化合物(2-1)，例如，可藉由將化合物(2-9)進行水解反應製得。

該反應與反應方案5所述製造化合物(14)之操作法相同。

化合物(2-6)，例如，可藉由將化合物(2-10)進行烷化反應製得。

該反應與反應方案1所述製造化合物(I)之操作法相同。

<反應方案 33>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(8-1)，例如，可藉由將化合物(105)與化合物(106)進行耦合反應製得。

上述“耦合反應”係在金屬催化劑，配體和鹼存在的惰性溶劑中，使化合物(105)與化合物(106)進行反應。較佳為反應在惰性氣體存在下進行。

化合物(106)使用量，相對於化合物(105)，通常為 0.5 至 100 當量，較佳為 0.8 至 20 當量。

上述“金屬催化劑”包括，三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)，醋酸鈀(II)，碘化銅(I)等。“金屬催化劑”的使用量，相對於化合物(105)，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“配體”之實例包括(1R, 2R)- N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺，1,10-啡啉，三苯基膦，1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵等。“配體”的使用量，相對於化合物(105)，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“鹼”之實例包括“鹼性鹽”等。其中，較佳為磷酸三鉀，碳酸鈉等。“鹼”的使用量，相對於化合物(105)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

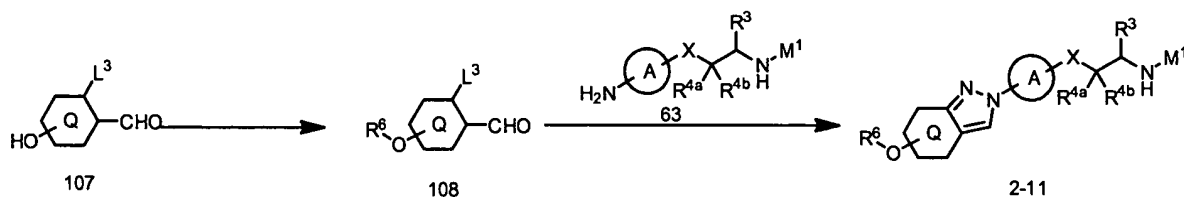
上述“惰性溶劑”之實例包括鹼胺溶劑，芳族溶劑，鹵化烴溶劑等。

上述“惰性氣體”之實例包括氫氣，氮氣等。

反應溫度一般為 -20°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間一般為5分鐘至40小時，較佳為30分鐘至24小時。

<反應方案 34>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(108)，例如，可藉由將化合物(107)進行烷化反應製得。

該反應與反應方案 1 所述製造化合物(I)之操作法相同。

化合物(2-11)，例如，可藉由將化合物(108)與化合物(63)進行脫水-縮合反應後，所得化合物再進行縮合吡唑環形成反應製得。

上述“脫水-縮合反應”係在惰性溶劑中，使化合物(108)與化合物(63)進行反應。必要時，可使用脫水劑。相對於化合物(108)，化合物(63)之用量，通常為1至5當量。

上述“脫水劑”之實例包括硫酸鎂等。“脫水劑”的使用量，相對於化合物(108)，通常為1至1000當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -78°C 至 200°C ，較佳為 50°C 至 150°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

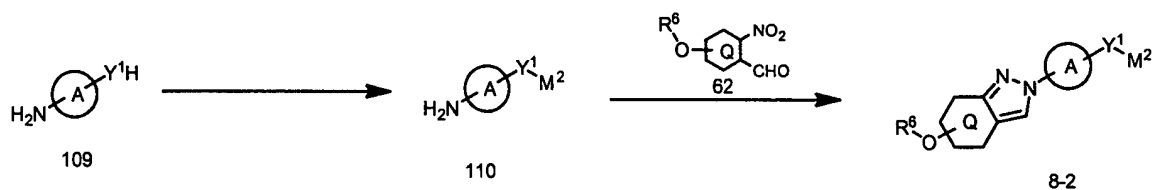
上述“縮合吡唑環形成反應”係在惰性溶劑中，使上述化合物(108)與化合物(63)行脫水-縮合反應後，所得化合物再與疊氮劑反應。

上述“疊氮劑”之實例包括疊氮化鈉等。“疊氮劑”的使用量，相對於化合物(108)，通常為 1 當量至過量。

反應溫度一般為 -78°C 至 200°C ，較佳為 50°C 至 150°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

<反應方案 35>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(110)，例如，可藉由將化合物(109)進行保護反應製得。

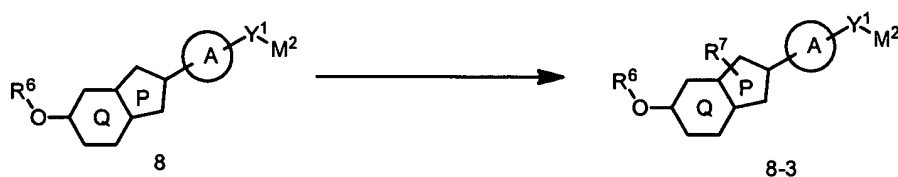
保護的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(8-2)，例如，可藉由將化合物(110)與化合物(62)進行脫水-縮合反應後，所得化合物再進行環化反應。

該反應與反應方案 20 所述製造化合物(2-3)之操作法

相同。

<反應方案 36>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(8-3)，例如，可藉由將化合物(8)進行取代反應製得。

上述“取代反應”係在惰性溶劑中，使化合物(8)與烷基金屬，金屬胺化物等反應，使氫原子轉變為金屬原子後，所得化合物再與，例如，鹵化劑或對應於 R^7 之鹵化物反應。

上述“烷基金屬”之實例包括烷基鋰，烷基鎂鹵化物等。“烷基金屬”的使用量，相對於化合物(8)，通常為 1 至 10 當量。

上述“金屬胺化物”之實例包括二異丙基胺基鋰，雙(三甲基矽基)胺基鋰等。“金屬胺化物”的使用量，相對於化合物(8)，通常為 1 至 10 當量。

上述“鹵化劑”之實例包括 N-氟 N-(苯基磺醯基)苯磺醯胺，N-氯丁二醯亞胺，N-溴丁二醯亞胺，N-碘丁二醯亞胺，溴，碘等。“鹵化劑”的使用量，相對於化合物(8)，通常為 2 至 10 當量。

上述“對應於 R^7 之鹵化物”之實例包括視需要經取代之鹵化烷，視需要經取代之環烷基鹵化物，視需要經取代之環烷基烷基鹵化物及視需要經取代之芳烷基鹵化物。“對

應於 R^7 之鹵化物”的使用量，相對於化合物(8)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括脂肪烴溶劑，芳族溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 -100°C 至 100°C 。

反應時間一般為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

上述“取代反應”，亦可在惰性溶劑中使化合物(8)與鹵化劑化合物(30)進行反應。必要時，反應可使用自由基引發劑。

上述“鹵化劑”之實例包括 1 -(氯甲基)-4 -氯-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)，N-氯丁二醯亞胺，N-溴丁二醯亞胺，N-碘丁二醯亞胺，溴，碘等。“鹵化劑”的使用量，相對於化合物(8)，通常為 2 至 20 當量。

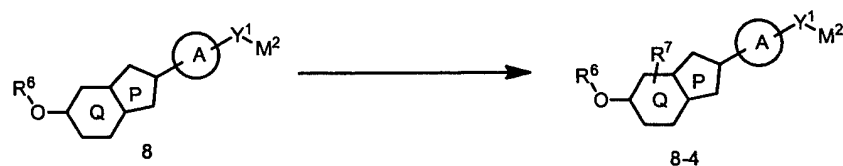
上述“自由基引發劑”之實例包括 2,2'-偶氮二(2 -甲基丙腈)等。“自由基引發劑”的使用量，相對於化合物(8)，通常為 0.01 至 10 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，脂肪烴溶劑，芳族溶劑，醚溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -100°C 至 200°C ，較佳為 -100°C 至 100°C 。

反應時間一般為 1 分鐘至 48 小時，較佳為 5 分鐘至 24 小時。

<反應方案 37>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(8-4)，例如，可藉由將化合物(8)進行取代反應製得。

該反應與反應方案 36 所述製造化合物(8-3)之操作法相同。

<反應方案 38>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(8-6)，例如，可藉由將化合物(8-5)進行三氟甲基化反應製得。

上述“三氟甲基化反應”，係在金屬催化劑存在的惰性溶劑中，使化合物(8-5)與三氟甲基化試劑化合物進行反應。較佳為反應在惰性氣體存在下進行。

上述“三氟甲基化試劑”之實例包括二氟(氟磺醯基)醋酸甲酯等。“三氟甲基化試劑”的使用量，相對於化合物(8-5)，通常為 0.5 至 100 當量，較佳為 1 至 20 當量。

上述“金屬催化劑”之實例包括碘化銅(I)等。“金屬催化劑”的使用量，相對於化合物(8-5)，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

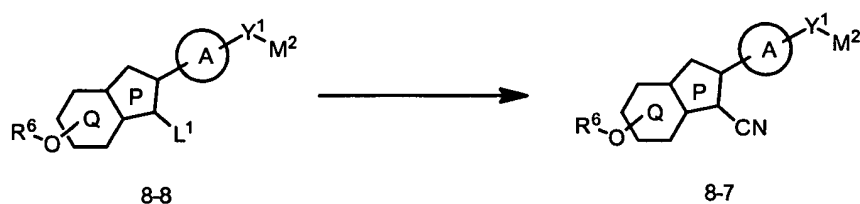
上述“惰性溶劑”之實例包括醃胺溶劑，芳族溶劑，鹵化烴溶劑等。

上述“惰性氣體”之實例包括氫氣，氮氣等。

反應溫度一般為 -20°C 至 200°C ，較佳為 -0°C 至 150°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 40 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

<反應方案 39>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(8-7)，例如，可藉由將化合物(8-8)進行氰化反應製得。

上述“氰化反應”係在金屬催化劑與配體存在的惰性溶劑中，將化合物(8-8)與氰化劑反應。必要時，可以加入催化量至過量之鋅為添加物。較佳為反應在惰性氣體存在下進行。

上述“氰化劑”之實例包括氰化鋅等。“氰化劑”的使用量，相對於化合物(8-8)，通常為 0.5 至 100 當量，較佳為 1 至 20 當量。

上述“金屬催化劑”包括三(二亞苺基丙酮)二鈹(0)等。

“金屬催化劑”的使用量，相對於化合物(8-8)，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“配體”之實例包括三苯基膦，1,1'-二(二苯基膦基)二茂鐵等。“配體”的使用量，相對於化合物(8-8)，通常為 0.0001 至 100 當量，較佳為 0.001 至 10 當量。

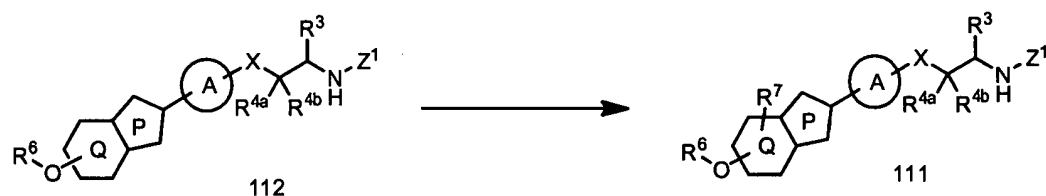
上述“惰性溶劑”之實例包括鹼胺溶劑，芳族溶劑，鹵化烴溶劑等。

上述“惰性氣體”之實例包括氫氣，氮氣等。

反應溫度一般為 -20°C 至 200°C，較佳為 0°C 至 150°C。

反應時間一般為 5 分鐘至 40 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

<反應方案 40>

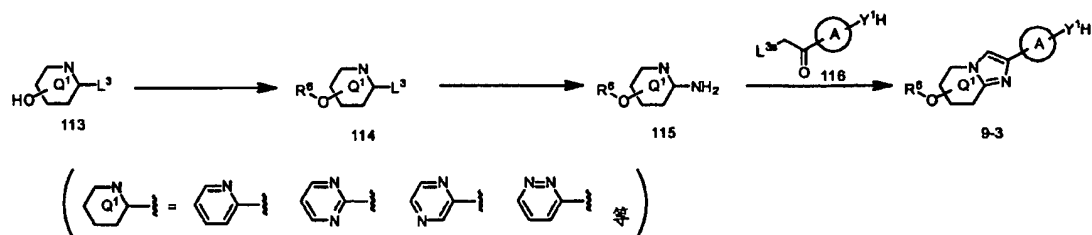


其中各符號之定義如上所述。

化合物(111)，例如，可藉由將化合物(112)進行取代反應製得。

該反應與反應方案 36 所述製造化合物(8-3)之操作法相同。

<反應方案 41>



其中， Q^1 為如前反應方案所述之 6-員雜環等，其他各符號之定義如

化合物(114)，例如，可藉由將化合物(113)進行烷化反應製得。

該反應與反應方案 1 所述製造化合物(I)之操作法相同。

化合物(115)，例如，可藉由將化合物(114)進行胺化反應製得。

上述“胺化反應”係在金屬催化劑，配體和鹼存在的惰性溶劑中，將化合物(114)與胺化劑反應。較佳為反應在惰性氣體存在下進行。

上述“胺化劑”之實例包括 1,1-二苯基-甲胺，氬等。“胺化劑”的使用量，相對於化合物(114)，通常為 0.5 至 100 當量，較佳為 1 至 10 當量。

上述“金屬催化劑”包括三(二亞苄基丙酮)二鈮(0)，醋酸鈮(II)，碘化銅(I)等。“金屬催化劑”的使用量，相對於化合物(114)，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“配體”的例子包括 2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘，丁基二-(1-金剛烷基)膦，(1R, 2R)-N, N'-二甲基環己烷

-1,2 -二胺，1,10-啡啉，三苯基膦，1,1' -雙(二苯基膦基)二茂鐵等。“配體”的使用量，相對於化合物(114)，通常為 0.001 至 100 當量，較佳為 0.01 至 10 當量。

上述“鹼”之實例包括“鹼性鹽”、“金屬醇鹽”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(114)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醯胺溶劑，芳族溶劑，鹵化烴溶劑等。

上述“惰性氣體”之實例包括氫氣，氮氣等。

反應溫度一般為 -20°C 至 200°C，較佳為 0°C 至 150°C。

反應時間一般為 5 分鐘至 40 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

化合物(9-3)，例如，可藉由將化合物(115)與化合物(116)進行縮合吡唑環形成反應製得。

上述“縮合吡唑環形成反應”，係在惰性溶劑中，使化合物(115)與化合物(116)進行反應。

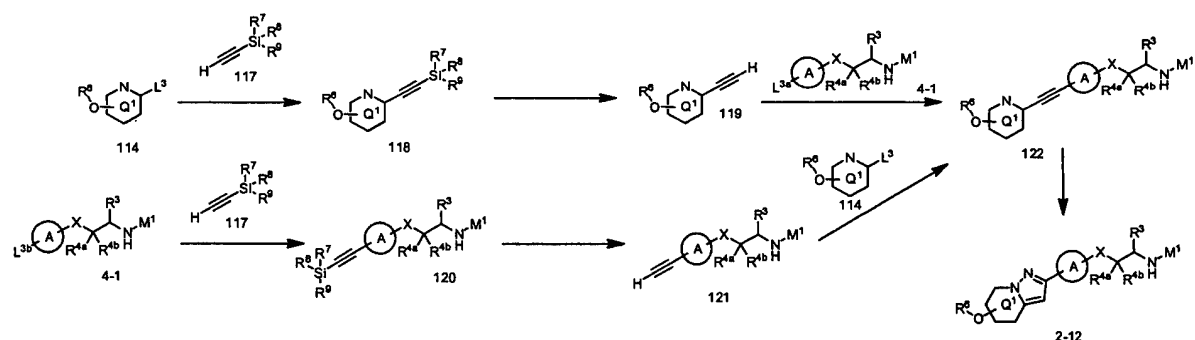
相對於化合物(115)，化合物(116)之用量，通常為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”包括醇溶劑，芳族溶劑，鹵化烴溶劑等。

反應溫度一般為 -20°C 至 200°C，較佳為 0°C 至 150°C。

反應時間一般為 5 分鐘至 40 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

<反應方案 42>



其中， L^{3b} 為鹵素原子，其他各符號之定義如上所述。

化合物(118)，例如，可藉由將化合物(114)與化合物(117)進行 Sonogashira 耦合反應製得。

該反應與反應方案 15 所述製造化合物(42)之操作法相同。

化合物(119)，例如，可藉由將化合物(118)進行脫矽基反應製得。

脫矽基反應，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(120)，例如，可藉由將化合物(4-1)與化合物(117)進行 Sonogashira 耦合反應製得。

該反應與反應方案 15 所述製造化合物(42)之操作法相同。

化合物(121)，例如，可藉由將化合物(120)進行脫矽基反應製得。

脫矽基反應，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(122)，例如，可藉由將化合物(4-1)與化合物(119)進行 Sonogashira 耦合反應製得。

該反應與反應方案 15 所述製造化合物(42)之操作法相同。

化合物(122)，例如，可藉由將化合物(121)與化合物(114)進行 Sonogashira 耦合反應製得。

該反應與反應方案 15 所述製造化合物(42)之操作法相同。

化合物(2-12)，例如，可藉由將化合物(122)進行胺化反應，接著進行環化反應製得。

上述之“胺化反應接著環化反應”，係在惰性溶劑中，使化合物(122)與胺化劑進行反應後，接著將所得化合物與鹼反應。

上述“胺化劑”之實例包括 2-[(胺基氧基)磺醯基]-1,3,5-三甲基苯，(胺基氧基)(羥基)硫烷二氧化物等。“胺化劑”的使用量，相對於化合物(122)，通常為 0.5 至 100 當量，較佳為 1 至 10 當量。

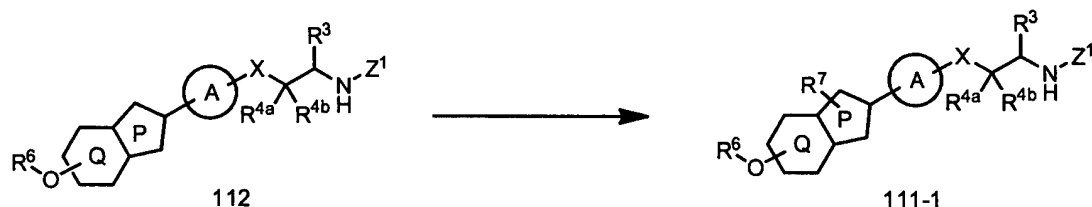
上述“鹼”之實例包括“鹼性鹽”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(122)，通常為 1 至 100 當量，較佳為 1 至 10 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醚溶劑，磺胺溶劑，醇溶劑，芳族溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用與水的混合物。

反應溫度一般為 -20℃ 至 200℃，較佳為 0℃ 至 150℃。

反應時間一般為 5 分鐘至 40 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

<反應方案 43>

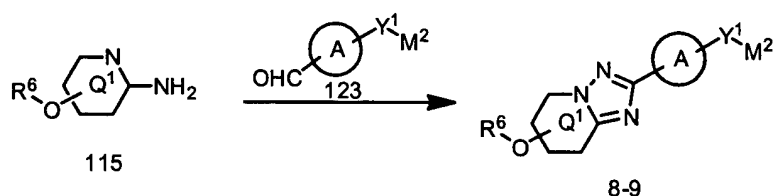


其中各符號之定義如上所述。

化合物(111-1)，例如，可藉由將化合物(112)進行取代反應製得。

該反應與反應方案 36 所述製造化合物(8-3)之操作法相同。

<反應方案 44>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(8-9)，例如，可藉由先將化合物(115)進行胺化反應後，所得化合物再與化合物(123)進行脫水-縮合反應。

上述“胺化反應”，係在惰性溶劑中，使化合物(115)與胺化劑進行反應。

上述“胺化劑”之實例包括 2-[(胺基氧基)磺醯基]-1,3,5-三甲基苯，(胺基氧基)(羥基)硫烷二氧化物等。“胺化劑”的使用量，相對於化合物(115)，通常為 0.5 至 100 當量，較佳為 1 至 10 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醚溶劑，鹽胺溶劑，醇溶劑，芳族溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用與水的混合物。

反應溫度一般為 -20°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間一般為5分鐘至40小時，較佳為30分鐘至24小時。

上述“脫水-縮合反應及環化反應”，係在惰性溶劑中，使得自上述“胺化反應”化合物，於鹼存在下與化合物(123)反應。

相對於化合物(115)，化合物(123)之用量，通常為1至10當量。

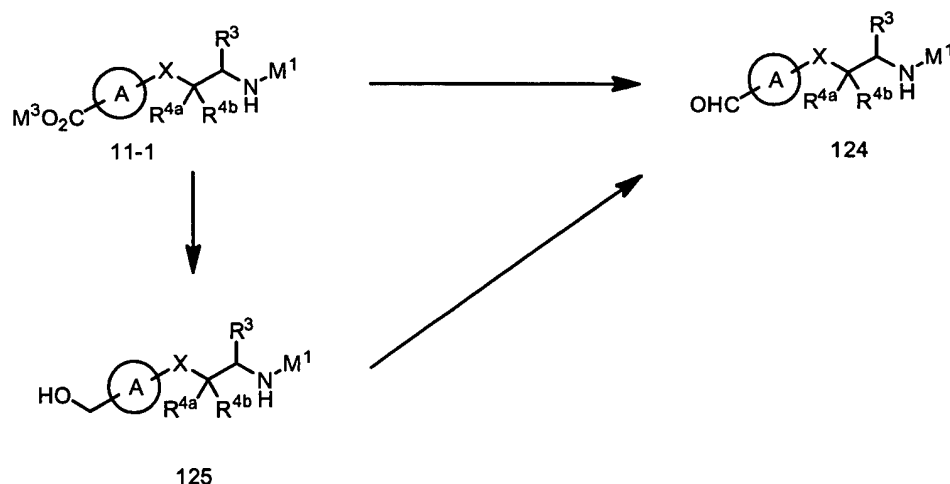
上述“鹼”包括，“鹼性鹼”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(115)，通常為1至100當量，較佳為1至10當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醚溶劑，鹽胺溶劑，醇溶劑，芳族溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用與水的混合物。

反應溫度一般為 -20°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間一般為5分鐘至40小時，較佳為30分鐘至24小時。

<反應方案 45>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(125)，例如，可藉由將化合物(11-1)進行還原反應製得。

該反應係在還原劑存在之惰性溶劑中，使化合物(11-1)進行反應。

上述“還原劑”之實例包括金屬氫化合物(如，二(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉，二異丁基氫化銨)，金屬氫化合物複合物(如，硼氫化鈉，硼氫化氫鋰，氫化鋁鋰，氫化鋁鈉)等。“還原劑”的使用量，相對於化合物(11-1)，通常為 0.1 至 20 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，芳族溶劑，脂族烴溶劑，醚溶劑，酯溶劑，醯胺溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 40 小時。

化合物(124)，例如，可藉由將化合物(11-1)進行還原

反應製得。

該還原反應可根據已習知方法進行，例如 *Journal of the Medicinal Chemistry*, 3434-3442 頁，2000 年描述的方法等進行。

此反應係在惰性溶劑中，使化合物(11-1)與還原劑進行。

上述“還原劑”之實例包括金屬氫化合物(如，二(2 - 甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉，二異丁基氫化鋁)，金屬氫化合物複合物(如，硼氫化鈉，硼氫化氟鋁，氫化鋁鋁，氫化鋁鈉)等。“還原劑”的使用量，相對於化合物(11-1)，通常為 0.1 至 20 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，芳族溶劑，脂族烴溶劑，醚溶劑，酯溶劑，鹽胺溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 40 小時。

化合物(124)，例如，可藉由將化合物(125)進行氧化反應製得。

該氧化反應可根據已習知方法進行，例如 *Journal of the Medicinal Chemistry*, 5282-5290 頁，2006 年描述的方法等進行。

該反應係在惰性溶劑中，使化合物(125)與氧化劑進行反應。

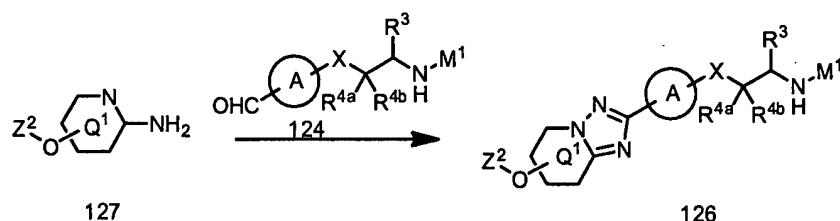
上述“氧化劑”之實例包括二氧化錳，過鈎酸四內胺，三氧化鉻，迪斯-馬丁試劑等。“氧化劑”的使用量，相對於化合物(125)，通常為 1 至 5 當量，較佳為 1 至 1.5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，腈溶劑，鹽胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑，芳族溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為鹵化烴溶劑等。

反應溫度一般為 -100°C 至 50°C ，較佳為 -78°C 至 30°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

<反應方案 46>

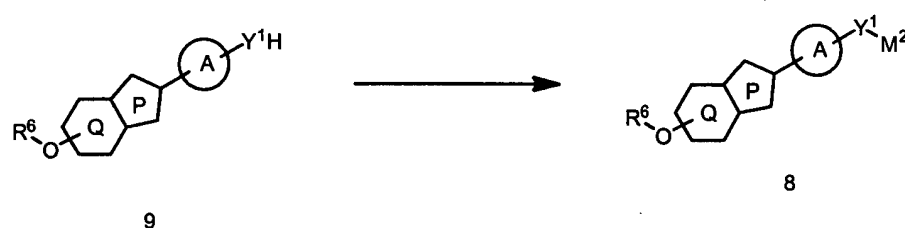


其中各符號之定義如上所述。

化合物(126)，例如，可藉由將化合物(127)進行胺化反應後，所得化合物與化合物(127)進行“脫水-縮合反應及環化反應”製得。

該反應與反應方案 45 所述製造化合物(8-9)之操作法相同。

<反應方案 47>

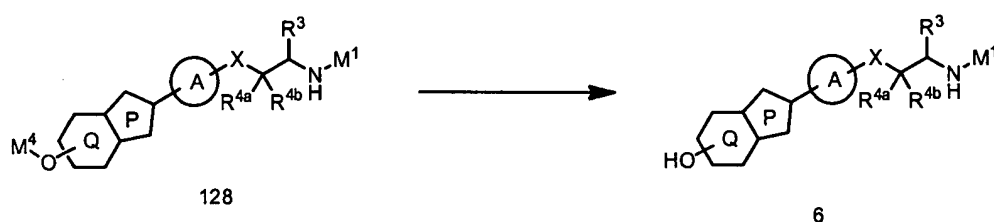


其中各符號之定義如上所述。

化合物(8)，例如，可藉由將化合物(9)進行保護反應製得。

保護的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

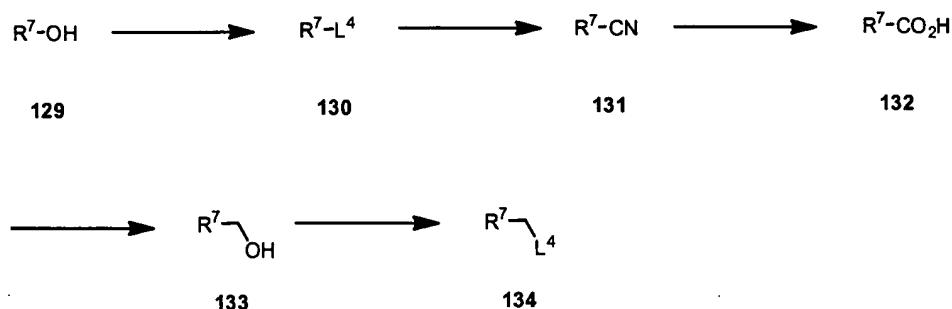
<反應方案 48>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(6)，例如，可藉由將化合物(128)進行去除保護基反應製得。去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

<反應方案 49>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(130)，例如，可藉由將化合物(129)進行磺醯化反應製得。

該反應與反應方案 17 所述用以製造化合物(51)之操作

法相同。

化合物(131)，例如，可藉由將化合物(130)進行氰化反應製得。

上述“氰化反應”係惰性溶劑中，將化合物(130)與氰化劑進行反應。必要時，可使用催化量至過量之鹼。

上述“氰化劑”之實例包括氰化鈉，氰化鉀等。“氰化劑”的使用量，相對於化合物(130)，通常為 1 至 5 當量，較佳為 1 至 3 當量。

上述“鹼”之實例包括“鹼性胺”、“芳族胺”、“三級胺”等。

上述“惰性溶劑”之實例包括腈溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑，芳族溶劑等。

反應溫度一般為 -100°C 至 150°C ，較佳為 -78°C 至 120°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

化合物(132)，例如，可藉由將化合物(131)進行水解反應製得。

該反應係在惰性溶劑中，使化合物(131)與鹼進行反應。

上述“鹼”之實例包括“無機鹼”等。“鹼”的使用量，相對於化合物(131)，通常為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，醚溶劑，醯胺溶

劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例與水混合。在其中，較佳為含有水的醇溶劑。

反應溫度一般為 -78°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 100 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

該反應係在惰性溶劑中，使化合物(131)與酸進行反應。上述“酸”之實例包括鹽酸，硫酸等。“酸”的使用量，相對於化合物(131)，通常為 1 至過量，較佳為 1 至 10 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，醚溶劑，鹼胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例與水混合。在其中，較佳為含有水的醇溶劑。

反應溫度一般為 -78°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 100 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

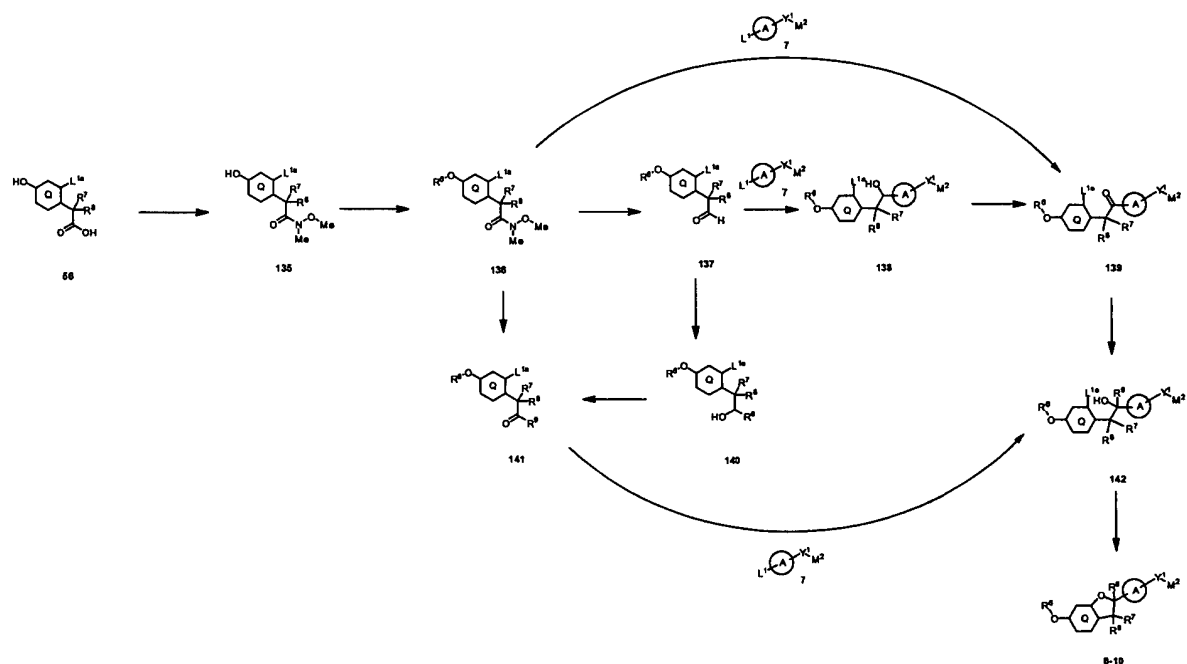
化合物(133)，例如，可藉由將化合物(132)進行還原反應製得。

該反應與反應方案 45 所述用以製造化合物(125)之操作法相同。

化合物(134)，例如，可藉由將化合物(133)進行磺醯化反應製得。

該反應與反應方案 17 所述用以製造化合物(51)之操作法相同。

<反應方案 50>



其中， R^9 為羥基、其他各符號之定義如上所述。

化合物(135)，例如，可藉由將化合物(56)與 N,O-二甲基羥基胺進行醯胺化反應製得。

上述“醯胺化反應”與反應方案 14 所述用以製造化合物(40)之操作法相同。

化合物(136)，例如，可藉由將化合物(135)進行烷化反應製得。

該反應與反應方案 1 所述用以製造化合物(I)之操作法相同。

化合物(137)，例如，可藉由將化合物(136)進行還原反應製得。

上述“還原反應”，係在惰性溶劑中，使化合物(136)與還原劑進行反應。

上述“還原劑”之實例包括金屬氫化合物(如，二(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉，二異丁基氫化鉍)，金屬氫化物複合

物(如，硼氫化鈉，硼氫化氰鈉，氫化鋁鋰，氫化鋁鈉)等。
“還原劑”的使用量，相對於化合物(136)，通常為 0.1 至 20 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，酯溶劑，醯胺溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。

反應溫度一般為 -70°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 0.1 小時至 100 小時，較佳為 0.1 小時至 40 小時。

化合物(138)，例如，可藉由在惰性溶劑中，將化合物(7)與烷基金屬反應，將化合物(7)之鹵素原子轉變為金屬原子，所得化合物再與化合物(137)反應製得。

該反應與反應方案 18 所述用以製造化合物(60)之操作法相同。

化合物(139)，例如，可藉由將化合物(7)進行氧化反應製得。

氧化反應的方法，可根據已習知方法進行，例如，Journal of the Medicinal Chemistry, 5282-5290 頁，2006 年描述的方法或其相關方法進行。

上述“氧化劑”之實例包括二氧化錳，過鈳酸四內胺，三氧化鉻，迪斯-馬丁試劑等。“氧化劑”的使用量，相對於化合物(138)，通常為 1 至 5 當量，較佳為 1 至 1.5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括醇溶劑，丁腈溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑，醚溶劑，芳族溶劑等。這些溶劑，可

以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為鹵化烴溶劑等。

反應溫度一般為 -100°C 至 50°C ，較佳為 -78°C 至 30°C 。

反應時間一般為5分鐘至48小時，較佳為30分鐘至24小時。

化合物(139)，例如，可藉由在惰性溶劑中，將化合物(7)與烷基金屬反應，將化合物(7)之鹵素原子轉變為金屬原子後，所得化合物再與化合物(136)反應製得。

該反應與反應方案18所述用以製造化合物(60)之操作法相同。

化合物(140)，例如，可藉由在惰性溶劑中，將化合物(137)與對應於 R^9 之有機金屬試劑反應製得。

上述“對應於 R^9 之有機金屬試劑”之實例包括有機格任亞試劑(如，溴化甲基鎂，氯化甲基鎂)，有機鋰試劑(如，甲基鋰)等。“對應於 R^9 之有機金屬試劑”的使用量，相對於化合物(137)，通常為1至20當量，較佳為1至5當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。其中，較佳為，THF等。

反應溫度一般為 -78°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為5分鐘至48小時，較佳為30分鐘至24小時。

化合物(140)，例如，可藉由將化合物(137)進行全氟烷

基化反應製得。

該反應係在惰性溶劑中，將化合物(137)與全氟烷基化試劑進行反應。必要時，在反應完成後，可再進行脫矽反應。

上述“全氟烷基化試劑”之實例包括三甲基(全氟烷基)矽烷(如三甲基(三氟甲基)矽烷)等。“全氟烷基化試劑”的使用量，相對於化合物(137)，通常為 1 至 20 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“氟化物”之實例包括四烷基氟化銨(如，四丁基氟化銨)，金屬氟化物(如，氟化鉀)等。“氟化物”的使用量，相對於化合物(137)，通常為催化量至 20 當量，較佳為 1 至 5 當量。

上述“惰性溶劑”之實例包括芳族溶劑，脂肪烴溶劑，醚溶劑，醯胺溶劑，鹵化烴溶劑等。這些溶劑，可以適當比例使用其兩種或兩種以上混合物。在其中，較佳為 THF 等。

反應溫度一般為 -78°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間一般為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 30 分鐘至 24 小時。

上述“脫矽反應”，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法的方法或其類似方法進行。

化合物(141)，例如，可藉由在惰性溶劑中，將化合物(136)與對應於 R^9 之有機金屬試劑進行反應製得。

該反應與反應方案 14 所述用以製造化合物(4-3)之操作法相同。

化合物(141)，例如，可藉由將化合物(140)進行氧化反應製得。

該反應與反應方案 50 所述用以製造化合物(139)之“氧化反應”操作法相同。

化合物(142)，例如，可藉由在惰性溶劑中，將化合物(7)與烷基金屬反應，將化合物(7)之鹵素原子轉變為金屬原子，所得化合物再與化合物(141)反應製得。

該反應與反應方案 18 所述用以製造化合物(60)之操作法相同。

化合物(142)，例如，可藉由在惰性溶劑中，將化合物(139)與對應於 R^9 之有機金屬進行反應製得。

該反應與反應方案 50 所述用以製造化合物(140)之使用“有機金屬試劑”操作法相同。

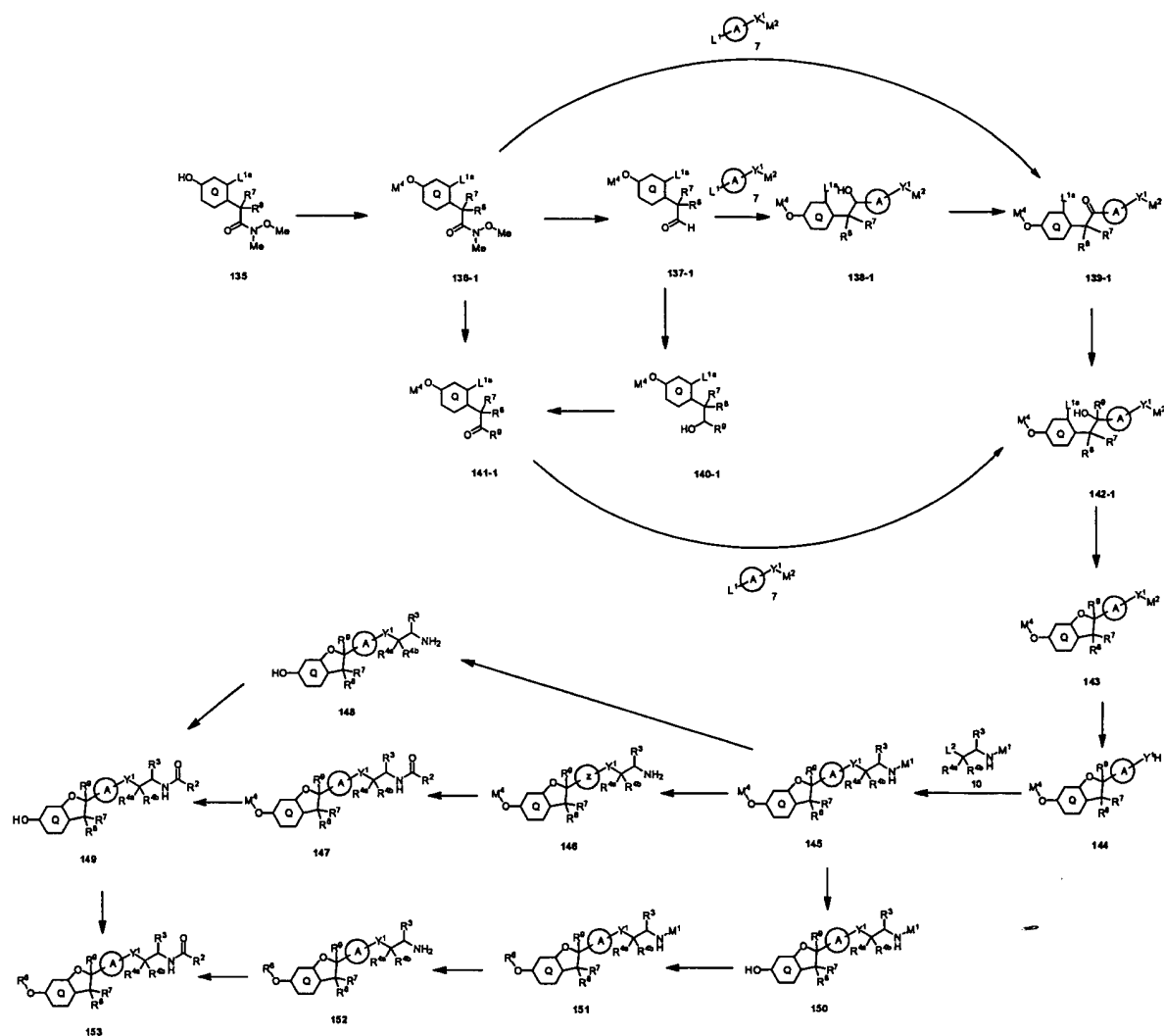
化合物(142)，例如，可藉由將化合物(139)進行全氟烷基化反應製得。

該反應與反應方案 50 所述用以製造化合物(140)之使用“全氟烷基化試劑”操作法相同。

化合物(8-10)，例如，可藉由將化合物(142)進行環化反應製得。

該反應與反應方案 18 所述用以製造化合物(8-1)之操作法相同。

<反應方案 51>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(136-1)，例如，可藉由將化合物(135)進行保護反應製得。

保護反應可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(137-1)，例如，可藉由將化合物(136)進行還原反應製得。

該反應與反應方案 50 所述用以製造化合物(137)之操作法相同。

化合物(138-1)，例如，可藉由在惰性溶劑中，將化合物(7)與烷基金屬反應，將化合物(7)之鹵素原子轉變為金屬原子後，所得化合物再與化合物(137-1)反應製得。

該反應與反應方案 18 所述用以製造化合物(60)之操作法相同。

化合物(139-1)，例如，可藉由將化合物(138-1)8 進行氧化反應製得。

該反應與反應方案 50 所述用以製造化合物(139)之使用“氧化反應”操作法相同。

化合物(139-1)，例如，可藉由在惰性溶劑中，將化合物(7)與烷基金屬反應，將化合物(7)之鹵素原子轉變為金屬原子，所得化合物再與化合物(136-1)反應。

該反應與反應方案 18 所述用以製造化合物(60)之操作法相同。

化合物(140-1)，例如，可藉由在惰性溶劑中，將化合物(137-1)與對應於 R^9 之有機金屬試劑反應製得。

該反應與反應方案 50 所述用以製造化合物(140)之之使用“有機金屬試劑”操作法相同。

化合物(140-1)，例如，亦可藉由將化合物(137-1)進行全氟烷基化反應製得。

該反應與反應方案 50 所述用以製造化合物(140)使用“全氟烷基化試劑”之操作法相同。

化合物(141-1)，例如，可藉由在惰性溶劑中，將化合物(136-1)與對應於 R^9 之有機金屬試劑反應製得。

該反應與反應方案 14 所述用以製造化合物(4-3)之操作法相同。

化合物(141-1)，例如，亦可藉由可將化合物(140-1)進行氧化反應製得。

該反應與反應方案 50 所述用以製造化合物(139)之“氧化反應”操作法相同。

化合物(142-1)，例如，可藉由在惰性溶劑中，將化合物(7)與烷基金屬反應，將化合物(7)之鹵素原子轉變為金屬原子後，所得化合物再與化合物(141-1)反應製得。

該反應與反應方案 18 所述用以製造化合物(60)之操作法相同。

化合物(142-1)，例如，可藉由在惰性溶劑中，將化合物(139-1)與對應於 R^9 之有機金屬試劑反應製得。

該反應與反應方案 50 所述用以製造化合物(140)之使用“有機金屬試劑”操作法相同。

化合物(142-1)，例如，亦可藉由將化合物(139-1)進行全氟烷基化反應應製得。

該反應與反應方案 50 所述用以製造化合物(140)使用“全氟烷基化試劑”之操作法相同。

化合物(143)，例如，可藉由將化合物(142)進行環化反應製得。

該反應與反應方案 18 所述用以製造化合物(8-1)之操作法相同。

化合物(144)，例如，可藉由將化合物(143)進行去除保

護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(145)，例如，可藉由將化合物(10)與化合物(144)進行取代反應製得。

該反應與反應方案 4 所述用以製造化合物(2-1)之操作法相同。

化合物(146)，例如，可藉由將化合物(145)進行去除保護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(147)，例如，可藉由將化合物(146)進行醯化反應製得。

該反應與反應方案 2 所述用以製造化合物(I-1)之操作法相同。

化合物(148)，例如，可藉由將化合物(145)進行去除保護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(149)，例如，可藉由將化合物(148)進行醯化反應製得。

該反應與反應方案 2 所述用以製造化合物(I-1)之操作法相同。

化合物(149)，例如，可藉由將化合物(147)進行去除保護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(150)，例如，可藉由將化合物(145)進行去除保護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(151)，例如，可藉由將化合物(150)進行烷化反應製得。

該反應與反應方案 1 所述用以製造化合物(I)之操作法相同。

化合物(152)，例如，可藉由將化合物(151)進行去除保護基反應製得。

去除保護基的方法，可根據已習知方法進行，例如，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980)描述的方法等進行。

化合物(153)，例如，可藉由將化合物(152)進行醯化反應製得。

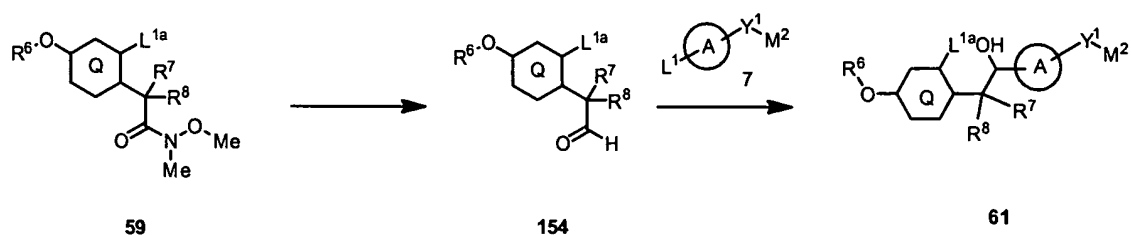
該反應與反應方案 2 所述用以製造化合物(I-1)之操作

法相同。

化合物(153)，例如，可藉由將化合物(149)進行烷化反應製得。

該反應與反應方案 1 所述用以製造化合物(I)之操作法相同。

<反應方案 52>



其中各符號之定義如上所述。

化合物(154)，例如，可藉由將化合物(59)進行還原反應製得。

該反應與反應方案 50 所述用以製造化合物(137)之操作法相同。

化合物(61)，例如，可藉由在惰性溶劑中，將化合物(7)與烷基金屬應，將化合物(7)之鹵素原子轉變為金屬原子後，所得化合物再與化合物(154)反應。

該反應與反應方案 18 所述用以製造化合物(60)之操作法相同。

由此獲得之化合物(I)，分子之官能基團，亦可經由本身已知化學反應之組合轉變為所要的官能基團。化學反應之實例包括氧化反應，還原反應，烷化反應，鹼化反應，脲化反應，水解反應，胺化反應，酯化反應，芳基耦合反應，去除保護基反應等。

從上述製造法獲得之化合物(I)，可依已知方法進行分離與純化，例如，溶劑萃取，液體轉換，相轉換，結晶，再結晶，層析等。

當化合物(I)含有光學異構體時，則立體異構體，位向異構體或旋轉異構體亦包括於化合物(I)，且可經由已習知之合成與分離方法獲得單一產品。例如，當化合物(I)含有光學異構體時，則由此化合物解析得到的光學異構體也被包含在化合物(I)中。

該光學異構體可依據本身已知方法製得。

化合物(I)可能為晶體。

可依據本身已知的結晶方法製得化合物(I)(以下有時縮寫簡稱為本發明的晶體)。

在本發明說明書中，熔點意指，使用，例如，微熔點儀(MP-500D Yanako，或 Buchi, B-545)，DSC(差示掃描卡計)設備(精工，EXSTAR6000)等測量。

在一般情況下，熔點取決於測量儀器，測量條件等而有所變動。只要在一般誤差範圍內，本說明書中晶體可能會顯示不同的熔點值。

本發明的晶體具有優越的理化性質(如，熔點，溶解度，安定性)和生物學特性(如，藥物動力學(吸收，分佈，代謝，排泄)，藥效表達)，因此，它可作為非常有用的藥劑。

實施例

本發明將藉由下列實施例，實驗例和調配例予以更詳

細地說明，惟該等實施例不擬對本發明之範疇構成局限，且本發明可於本發明之範疇內予以變化。

以下實施例中，“室溫”一般指約 10°C 至 35°C。除非另有敘明，溶劑的混合比例係為體積比。除非另有敘明，% 係為 wt%。

矽膠管柱層析，NH 係指使用胺基丙基矽烷結合矽膠。HPLC(高效液相層析)中，C18 係指使用十八烷基-結合矽膠。溶離溶劑的比例為體積混合比，除非另有指明。

在下列實施例中，使用的縮寫。

mp：熔點

THF：四氫呋喃

DMF：二甲基甲醯胺

WSC：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽

HOBt：1-羥基苯並三唑一水合物

HATU：N-[(二甲基胺基)(3H-[1,2,3]三唑並[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-N-甲基四甲基氫氧化銨六氟磷酸鹽

¹H NMR(質子核磁共振譜)以傅里葉變換型 NMR 測量。分析時使用 ACD/ SpecManager(商品名)等。非常溫和的質子尖峰，如羥基，胺基等無描述。

在發明說明書中使用的其他縮寫含義如下。

s：單峰

d：雙峰

t：三峰

q：四峰

m：多峰

br：寬峰

J：耦合常數

Hz：赫茲

CDCl₃：氘氯仿

DMSO-d₆：d₆ 二甲基亞砜

¹H-NMR：核磁共振

TFA：三氟乙酸

MS(質譜)以 LC/MS(液相色譜質譜儀)測定。進行電離子化方法，使用 ESI(電噴霧)法，或 APCI(大氣壓化學游離法)法。數據表明為可觀察到者。通常，可觀察到分子離子峰。在有三級丁氧羰基(-Boc)之化合物，消除三級丁氧羰基或三級丁基可觀察到片段離子峰。具有羥基(-OH)之化合物，在消除水後可觀察到片段離子峰。若為鹽，則觀察到游離態之分子離子峰或片段離子峰。

在旋光性測定($[\alpha]_D$)之試劑濃度(c)的單位為，g/100mL。

元素分析值(Anal.)將顯示計算值(Calcd)及測量值。

實施例 1

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑

1,3-苯並噁唑-6-醇(2.31g)、(溴甲基)環丙烷(3.46g)、碳酸鉀(3.54g)及 DMF(25mL)之混合物於 60°C 攪拌 3 小時。

添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(2.88g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.23-0.41 (2H, m), 0.51-0.66 (2H, m), 1.18-1.37 (1H, m), 3.88 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.58 (1H, s).

B) {(1S)-2-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

對6-溴吡啶-3-醇(4.90g)、三級丁基[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(4.93g)及三苯基磷(11.06g)於THF(100mL)之溶液滴加偶氮二羧酸二異丙基酯之甲苯溶液(1.9M, 22mL)，且混合物於室溫攪拌3小時。對反應混合物添加乙酸乙酯，混合物以水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(5.35g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.37 (9H, s), 3.73-4.00 (2H, m), 4.69-5.01 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

C) [(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑(500mg)、{(1S)-2-[(6-

溴吡啶-3-基}氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(1.31 g)、乙酸鈮(II)(29mg)、丁基二(1-金剛烷基)膦(93mg)、磷酸三鉀(1.12g)及N-甲基吡咯啶(12mL)之混合物在氬氛圍下於125°C攪拌15小時。使反應混合物冷卻至室溫，且以矽藻土過濾。濾液以乙酸乙酯及水稀釋，分離有機層。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(400mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.31-0.40 (2H, m), 0.53-0.67 (2H, m), 1.15 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.21-1.32 (1H, m), 1.38 (9H, s), 3.81-3.96 (3H, m), 3.96-4.13 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440.5.

D) N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

對[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(350mg)於乙酸乙酯(20mL)之溶液添加4M氯化氫/乙酸乙酯(10mL)，且混合物於室溫攪拌2小時。減壓蒸發溶劑，且殘餘物溶解於吡啶(15mL)。對其添加乙酸酐(163mg)，且混合物於室溫攪拌15小時。減壓濃縮反應混合物，殘餘物以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/甲醇)，以及再結晶(己烷/乙酸乙酯)製得

標題化合物(201mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.29-0.43 (2H, m), 0.53-0.67 (2H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.21-1.38 (1H, m), 1.83 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.98-4.06 (1H, m), 4.06-4.21 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.7 Hz).

mp 179-180 °C

元素分析計算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 66.13; H, 6.08; N, 11.02.
測量值: C, 66.09; H, 6.18; N, 11.02.

實施例 2

N-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)異噁唑-5-羧酸甲基酯

對3-羥基異噁唑-5-羧酸甲基酯(20g)、[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(25g)及三苯基膦(55.1g)於THF(800mL)之溶液滴加偶氮二羧酸二異丙基酯之甲苯溶液(1.9M, 110mL)，且混合物迴流5小時。使反應混合物冷卻至室溫，且對其添加乙酸乙酯。混合物以水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(25g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.37 (9H, s), 3.77-3.93 (4H, m), 4.11 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.08 (1H, s).

B) 3-((2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)異噁唑-5-羧酸

2M氫氧化鈉水溶液(20mL)添加至3-((2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)異噁唑-5-羧酸甲基酯(4.0g)於THF/甲醇(20mL/20mL)之溶液，且混合物於室溫攪拌15小時。減壓蒸發溶劑，且殘餘物以6M鹽酸中和且以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑而製得標題化合物(3.5g)。

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.2.

C) [(1S)-2-({5-[(2,5-二羥基苯基)胺甲醯基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

對3-((2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)異噁唑-5-羧酸(1.5g)、2-胺基苯-1,4-二醇鹽酸鹽(0.847g)及HATU(1.99g)於DMF(20mL)之溶液添加N,N-二異丙基乙基胺(1.80mL)，且混合物於室溫攪拌5小時。減壓蒸發溶劑，0.1M鹽酸對其添加，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(1.11g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (9H, s), 3.81-3.93 (1H, m), 4.11 (2H, d, $J = 6.0$ Hz),

6.46 (1H, dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.88-7.08 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.90 (1H, s), 9.27 (1H, brs), 9.45 (1H, brs).

D) [(1S)-2-([5-(5-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)異噁唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

三乙基胺(2.83mL)添加至三苯基膦(2.0g)及六氯乙烷(1.5g)於乙腈(25mL)之溶液，且混合物於室溫攪拌20分鐘。對反應混合物進一步添加[(1S)-2-([5-[(2,5-二羥基苯基)胺甲醯基]異噁唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(1.0g)於乙腈(5mL)之溶液，且混合物於室溫攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(503mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (9H, s), 3.76-3.99 (1H, m), 4.16 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 9.76 (1H, s).

E) [(1S)-2-([5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

(溴甲基)環丙烷(0.388mL)添加至[(1S)-2-([5-(5-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)異噁唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(500mg)、碳酸鉀(552mg)及DMF(13mL)之混

合物，且混合物於60℃攪拌5小時。減壓蒸發溶劑，對其添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以己烷-乙酸乙酯洗滌而製得標題化合物(510mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.30-0.39 (2H, m), 0.54-0.65 (2H, m), 1.12 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.21-1.30 (1H, m), 1.38 (9H, s), 3.84-3.97 (3H, m), 4.17 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 9.1$ Hz).

F) N-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

對[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(510mg)於乙酸乙酯(11mL)之溶液添加4M 氯化氫/乙酸乙酯(12mL)，且混合物於室溫攪拌5小時。減壓蒸發溶劑，且殘餘物溶解於吡啶(1.5mL)。對其添加乙酸酐(1.5mL)，且混合物於室溫攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯/甲醇)，以及再結晶(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(182mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.29-0.42 (2H, m), 0.54-0.66 (2H, m), 1.15 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.20-1.31 (1H, m), 1.82 (3H, s), 3.90 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.08-4.31 (3H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz), 7.25 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 6.4$ Hz).

mp 156-157 °C

元素分析計算值C₁₉H₂₂N₃O₅: C, 61.28; H, 5.95; N, 11.28.

測量值:C, 61.49; H, 5.76; N, 11.14.

實施例 3

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 甲基 4-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}苯甲酸酯

對4-羥基苯甲酸甲基酯(4.77g)、[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(5.00g)及三苯基膦(11.2g)於THF(70mL)之溶液滴加偶氮二羧酸二乙基酯之甲苯溶液(2.2M, 20mL)，且混合物於室溫攪拌1小時。減壓濃縮反應混合物，以及殘餘物以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯)。使用所獲得之殘餘物，以與實施例 1之步驟D相同方式，獲得標題化合物(3.80g)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.00 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.95-4.09 (2H, m), 4.32-4.49 (1H, m), 5.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.93 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9.1 Hz).

B) 4-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}苯甲酸

1M 氫氧化鈉水溶液(23mL)添加至4-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}苯甲酸甲基酯(3.80g)於甲醇之溶液(7mL)，且混合物於60°C攪拌40分鐘。反應混合物以6M鹽酸中和，且以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以二異丙基醚洗

滌，且經由過濾收集所得殘餘物而製得標題化合物(3.33 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.15 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.81 (3H, s), 3.78-4.20 (3H, m), 7.02 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 12.63 (1H, brs).

C) 4-{[(2S)-2-(乙醯基氨基)丙基]氧基}-N-(2,4-二羥基苯基)苯甲醯胺

使用 4-{[(2S)-2-(乙醯基氨基)丙基]氧基}苯甲酸及 4-氨基苯-1,3-二醇鹽酸鹽，以與實施例 2 之步驟 C 相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.82 (3H, s), 3.82-3.93 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.06-4.20 (1H, m), 6.23 (1H, dd, $J = 8.3, 2.7$ Hz), 6.35 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82-8.02 (3H, m), 9.36 (1H, s).

D) N-{(1S)-2-[4-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

對 4-{[(2S)-2-(乙醯基氨基)丙基]氧基}-N-(2,4-二羥基苯基)苯甲醯胺(628mg)及三苯基膦(716mg)於 THF(6.0mL)之溶液滴加偶氮二羧酸二乙基酯之甲苯溶液(2.2M, 1.24 mL)，且混合物在氮氛圍下於室溫攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物以矽膠管柱層析純化(NH, 乙酸乙酯/甲醇)製得標題化合物(326mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.82 (3H, s), 3.84-4.22 (3H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 9.79 (1H, s).

E) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 N-[(1S)-2-[4-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基]乙醯胺，以與實施例1之步驟A相同方式，獲得標題化合物。

實施例 4

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-甲基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 三級丁基{(1S)-2-[(6-溴-5-甲基吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

在氬氛圍下，於-78YY，對2,5-二溴-3-甲基吡啶(12.4g)於THF(100mL)之溶液滴加正丁基鋰之己烷溶液(1.6M, 30.9mL)，且所得混合物於-78°C攪拌30分鐘。對反應混合物添加三甲氧基硼烷(5.52mL)，且所得混合物於-78°C攪拌30分鐘後，於0°C攪拌1小時。對反應混合物添加8M氫氧化鈉水溶液(6.18mL)及30%過氧化氫水溶液(100mL)，且所得混合物於0°C攪拌30分鐘後，於室溫攪拌30分鐘。反應混合物以1M鹽酸酸化，且以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和硫代硫酸鈉水溶液洗滌後以飽和鹽水洗滌，以無水

硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)，所得殘餘物與[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(4.43g)、三苯基膦(6.63g)及THF(40mL)混合。對其滴加偶氮二羧酸二異丙基酯之甲苯溶液(1.9 M, 13.3mL)且所得混合物於室溫攪拌1小時後，於70℃攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)及HPLC(C18, 移動相: 水/乙腈(含有5mM 乙酸銨))純化而製得標題化合物(0.739 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 2.30 (3H, s), 3.72-4.00 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.36-7.52 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 3.0 Hz).

B) [(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-甲基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用{(1S)-2-[(6-溴-5-甲基吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯，以與實施例1之步驟C相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.5.

C) N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-甲基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-甲基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 5

N-[(1S)-2-({5-氯-6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 5-溴-3-氯-N-(2,4-二羥基苯基)吡啶-2-甲醯胺

使用 5-溴-3-氯吡啶-2-羧酸及 4-胺基苯-1,3-二醇鹽酸鹽，以與實施例2之步驟C相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.24 (1H, dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.78 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 9.21 (1H, s), 9.82 (1H, s), 9.90 (1H, s).

B) 2-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑

使用 5-溴-3-氯-N-(2,4-二羥基苯基)吡啶-2-甲醯胺，以與實施例2，步驟D至E相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.25-0.43 (2H, m), 0.54-0.70 (2H, m), 1.16-1.39 (1H, m), 3.93 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.62 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.90 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

C) N-[(1S)-2-({5-氯-6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

在氬氛圍下，於0YY，對2-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑(300mg)及三甲氧基硼烷(0.177 mL)於THF(5mL)之溶液滴加正丁基鋰之己烷溶液(1.6M, 1.23mL)，且所得混合物於0°C攪拌1小時。對反應混合物添

加1M鹽酸，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物與30%過氧化氫水溶液(1mL)及THF(5mL)混合，且所得混合物於70℃攪拌2小時。對反應混合物添加水及飽和硫代硫酸鈉水溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。所得殘餘物與[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(138mg)、三苯基膦(207mg)及THF(5mL)混合。對其滴加偶氮二羧酸二異丙基酯之甲苯溶液(1.9 M, 0.416mL)，且混合物於室溫攪拌1小時後，於70℃攪拌1小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)，且與乙酸乙酯(2mL)及4M氯化氫/乙酸乙酯(2mL)混合。所得混合物於室溫攪拌3小時。減壓蒸發溶劑，且殘餘物與吡啶(2mL)及乙酸酐(2mL)混合，且所得混合物於室溫攪拌2小時。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯/甲醇)製得標題化合物(22.2mg)。

實施例6

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 6-氯-5-氟吡啶-3-醇

在氬氛圍下，於-78YY，對5-溴-2-氯-3-氟吡啶(4.45g)及甲苯(50mL)之混合物滴加正丁基鋰之己烷溶液(1.6M,

15.8mL)，且所得混合物於-78℃攪拌 5分鐘。對反應混合物添加三甲氧基硼烷(2.84mL)，且所得混合物於-78℃攪拌 15分鐘後，於室溫攪拌隔夜。反應混合物冷卻至0℃，對其添加8M氫氧化鈉水溶液(3.17mL)及30%過氧化氫水溶液(20mL)，且所得混合物於室溫攪拌2小時。反應混合物冷卻至0℃，且對其添加飽和硫代硫酸鈉水溶液。混合物以1M鹽酸中和，且以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(2.20g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32 (1H, dd, $J = 10.2, 2.3$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 10.77 (1H, s).

B) {(1S)-2-[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

於室溫，對6-氯-5-氟吡啶-3-醇(2.43g)、[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(3.46g)、三苯基磷(6.48g)及THF(25mL)之混合物滴加偶氮二羧酸二異丙基酯之甲苯溶液(1.9 M, 13.0mL)，且所得混合物於室溫攪拌3日。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(2.88 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.37 (9H, s), 3.69-4.19 (3H, m), 6.92 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 10.5, 2.5$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

C) 5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-3-氟吡

吡啶-2-羧酸乙基酯

在一氧化碳氛圍下，{(1S)-2-[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(500mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈾(II)二氯甲烷加成物(135mg)、三乙基胺(0.229mL)、乙醇(5mL)及DMF(5mL)之混合物於80℃攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(402mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 343.3.

D) 5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-3-氟吡啶-2-羧酸

5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-3-氟吡啶-2-羧酸乙基酯(402mg)、THF(4mL)、乙醇(4mL)及1M氫氧化鋰水溶液(4mL)之混合物於0℃攪拌3小時。於0YY，反應混合物以1M鹽酸中和，且以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑而製得標題化合物(357mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 315.2.

E) [(1S)-2-({6-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-3-氟吡啶-2-羧酸(357mg)、4-胺基苯-1,3-二醇鹽酸鹽(184mg)、HATU(432mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.391mL)及DMF

(5mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(321mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 422.3.

F) [(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於室溫，三乙基胺(0.849mL)添加至三苯基膦(599mg)及六氯乙烷(451mg)於乙腈(5mL)之溶液，且所得混合物於室溫攪拌10分鐘。對反應混合物進一步添加[(1S)-2-({6-[(2,4-二羥基苯基)胺甲鹽基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(321mg)及乙腈(5mL)之混合物，且混合物於室溫攪拌2小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)，所得殘餘物於室溫與(305mg)(溴甲基)環丙烷(204mg)、碳酸鉀(209mg)及DMF(5mL)混合。所得混合物於室溫攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(101mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 458.2.

G) N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙鹽胺

[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(101mg)、4M氯化氫/乙酸乙酯(1mL)及乙酸乙酯(1mL)之混合物於室溫攪拌2小時。減壓蒸發溶劑，殘餘物與乙酸酐(1mL)及吡啶(1mL)混合，且所得混合物於室溫攪拌1小時。對反應混合物添加1M鹽酸，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯/甲醇)，以及再結晶(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(53.1mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.29-0.43 (2H, m), 0.53-0.68 (2H, m), 1.11-1.38 (4H, m), 1.83 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.98-4.24 (3H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.66-7.81 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.29-8.44 (1H, m).

mp 158-159 °C

元素分析計算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$: C, 63.15; H, 5.55; N, 10.52. 測量值: C, 63.13; H, 5.65; N, 10.31.

實施例 7

N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)異噁唑-5-羧酸及4-胺基苯-1,3-二醇鹽酸鹽，以與實施例 2 之步驟C至F相同方式，獲得標題化合物。

實施例 8

N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯

使用3-羥基-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯，以與實施例 2之步驟A相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 300.4.

B) 1-苄基-3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯

使用3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯及(溴甲基)苯，以與實施例 1之步驟A相同方式(反應溫度為室溫)，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 390.4.

C) 1-苄基-3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1H-吡唑-5-羧酸

使用1-苄基-3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯，以與實施例 2之步驟B相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 376.4.

D) [(1S)-2-({1-苄基-5-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用1-苄基-3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1H-吡唑-5-羧酸，以與實施例 5之步驟A相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 483.4.

E) [(1S)-2-([1-苄基-5-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-2-([1-苄基-5-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 2之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 465.4.

F) [(1S)-2-([1-苄基-5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-2-([1-苄基-5-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例2之步驟 E 相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 519.4.

G) N-[(1S)-2-([1-苄基-5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-([1-苄基-5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 461.5.

H) N-[(1S)-2-([5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

在氫氛圍下，N-[(1S)-2-([1-苄基-5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]乙

醯胺(120mg)、20%氫氧化鈣/碳(含水(50%)，60mg)、乙醇(5mL)及THF(3mL)之混合物於50℃攪拌4小時。經由過濾移除催化劑，且減壓濃縮所得濾液。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(23.4mg)。

實施例 9

N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-氟-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

在氬氛圍下，N-[(1S)-2-({1-苄基-5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺(200mg)、20%氫氧化鈣/碳(含水(50%)，200mg)、乙醇(7mL)及THF(4mL)之混合物於50℃攪拌4小時。經由過濾移除催化劑，且減壓濃縮所得濾液。殘餘物與乙腈(10mL)、THF(10mL)及1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸鹽)(369mg)混合，且所得混合物於70℃攪拌3小時。對反應混合物進一步添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸鹽)(369mg)，且所得混合物於70℃攪拌2小時。對反應混合物進一步添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸鹽)(369mg)，且所得混合物於70℃攪拌2小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)及HPLC(Ascentis RP-Amide，移動相：水/乙腈(含5 mM乙酸銨))純化而製得標題化合物(6.2mg)。

實施例 10

N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯

使用 3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯及碘甲烷，以與實施例 8 之步驟 B 相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 314.5.

B) 3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸

使用 3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯，以與實施例 2 之步驟 B 相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 300.4.

C) [(1S)-2-({5-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用 3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸，以與實施例 5 之步驟 A 相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 407.3.

D) [(1S)-2-{[5-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用 [(1S)-2-({5-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與

實施例 2之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 389.3.

E) [(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-2-{[5-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例2之步驟E相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 443.5.

F) N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 11

N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-氟-1-甲基-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺(193mg)、1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸鹽)(427mg)及乙腈(10mL)之混合物於60°C攪拌7小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(11.2mg)。

實施例 12

N-[(1S)-2-{4-[5-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 1-[4-(苄基氧基)苯基]-1-(2-溴-5-甲氧基苄基)肼

於冰冷卻下，對[4-(苄基氧基)苯基]肼鹽酸鹽(2.0g)於THF(25mL)之溶液滴加六甲基二矽基胺基鈉之THF溶液(1.9M, 8.4mL)，且混合物於室溫攪拌1小時。於冰冷卻下，對反應混合物添加1-溴-2-(溴甲基)-4-甲氧基苯(2.23g)且混合物於室溫攪拌1小時。添加水至反應混合物，且減壓蒸發溶劑。對殘餘物添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(1.56 g)。
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.63 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.52 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.71 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz), 6.85-6.97 (3H, m), 6.97-7.07 (2H, m), 7.27-7.54 (6H, m).

B) 2-[4-(苄基氧基)苯基]-5-甲氧基-2H-吡啶

在氬氛圍中，1-[4-(苄基氧基)苯基]-1-(2-溴-5-甲氧基苄基)肼(1.50g)、乙酸鈹(II)(41mg)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(151mg)、三級丁醇鈉(436mg)及甲苯(18mL)之混合物於90°C攪拌隔夜。減壓蒸發溶劑，且所得混合物以乙酸乙酯及水稀釋，分離有機層。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/

乙酸乙酯)製得標題化合物(163mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.80 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.13-7.26 (2H, m), 7.28-7.55 (5H, m), 7.61 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.83-8.03 (2H, m), 8.79 (1H, d, $J = 1.1$ Hz).

C) 4-(5-甲氧基-2H-吡啶-2-基)酚

在氬氛圍下，2-[4-(苄基氧基)苯基]-5-甲氧基-2H-吡啶 (160mg)、10%鈀/碳(含水(50%)，52mg)、甲醇(10mL)及 THF(5mL)之混合物於室溫攪拌1小時。經由過濾移除催化劑，且減壓濃縮所得濾液而製得標題化合物(121mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.79 (3H, s), 6.86-6.93 (2H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.75-7.85 (2H, m), 8.71 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 9.88 (1H, brs).

D) {(1S)-2-[4-(5-甲氧基-2H-吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

使用 4-(5-甲氧基-2H-吡啶-2-基)酚，以與相同方式實施例1之步驟B，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.46 (9H, s), 3.86 (3H, s), 3.99 (2H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.02-4.16 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.97-7.07 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.18 (1H, s).

E) N-{(1S)-2-[4-(5-甲氧基-2H-吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基

乙基}乙醯胺

使用{(1S)-2-[4-(5-甲氧基-2H-吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯，以與實施例1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.83 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.83-3.93 (1H, m), 3.94-4.05 (1H, m), 4.05-4.21 (1H, m), 6.91-7.05 (2H, m), 7.07-7.19 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.89-8.02 (3H, m), 8.80 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

F) N-{(1S)-2-[4-(5-羥基-2H-吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

於冰冷卻下，對N-{(1S)-2-[4-(5-甲氧基-2H-吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺(70mg)於二氯甲烷(3mL)之溶液滴加三溴硼烷之二氯甲烷溶液(1.0 M, 0.83mL)，且混合物於室溫攪拌3小時。於冰冷卻下，對反應混合物添加飽和碳酸氫鈉溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取。分離之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(48mg)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.83 (3H, s), 3.82-3.92 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.05-4.22 (1H, m), 6.81-6.96 (2H, m), 7.07-7.19 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.86-7.99 (3H, m), 8.68 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 9.25 (1H, s).

G) N-[(1S)-2-{4-[5-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 N-{(1S)-2-[4-(5-羥基-2H-吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺，以與實施例 2 之步驟 E 相同方式，獲得標題化合物。

實施例 13

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 6-(環丙基甲氧基)-1H-吡啶

使用 6-羥基-1H-吡啶，以與實施例 1 之步驟 A 相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.33-0.44 (2H, m), 0.58-0.74 (2H, m), 1.19-1.42 (1H, m), 3.85 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.74-6.93 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J = 8.7, 0.8$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 9.92 (1H, brs).

B) 2-[4-(苄基氧基)苯基]-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶

在氬氛圍中，6-(環丙基甲氧基)-1H-吡啶(376mg)、1-(苄基氧基)-4-溴苯(632mg)、碘化亞銅(I)(38.1mg)、(1RS,2RS)-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(114mg)、磷酸三鉀(892mg)及甲苯(2mL)之混合物於110°C攪拌隔夜。反應混合物以乙酸乙酯及水稀釋，且以矽藻土過濾。由所得濾液分離有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物及1-[4-(苄基氧基)苯基]-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶。

基)-1H-吡啶之混合物(741mg)

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 371.2.

C) 4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]酚

使用之混合物2-[4-(苄基氧基)苯基]-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶及1-[4-(苄基氧基)苯基]-6-(環丙基甲氧基)-1H-吡啶，以與實施例 12之步驟C相同方式，獲得標題化合物及4-[6-(環丙基甲氧基)-1H-吡啶-1-基]酚之混合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 281.2.

D) [(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]酚及4-[6-(環丙基甲氧基)-1H-吡啶-1-基]酚之混合物，以與實施例 1之步驟B相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 438.4.

E) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(100mg)，以與實施例 1之步驟D相同方式，獲得標題化合物(50.1mg)。

實施例 14

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 2-[5-(苄基氧基)吡啶-2-基]-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶

使用6-(環丙基甲氧基)-1H-吡啶及5-(苄基氧基)-2-氯

吡啶，以與實施例 13之步驟B相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.29-0.44 (2H, m), 0.53-0.67 (2H, m), 1.22-1.30 (1H, m), 3.88 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.27 (2H, s), 6.78 (1H, dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.30-7.47 (3H, m), 7.47-7.54 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.99 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

B) 6-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]吡啶-3-醇

使用 2-[5-(苄基氧基)吡啶-2-基]-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶，以與實施例12之步驟C相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.26-0.44 (2H, m), 0.51-0.68 (2H, m), 1.21-1.29 (1H, m), 3.87 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz), 6.91-6.98 (1H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.94 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 10.41 (1H, brs).

C) [(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用 6-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]吡啶-3-醇，以與實施例1之步驟B相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.1.

D) N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 15

1-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]脲

[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(84.7mg)、乙酸乙酯(2mL)及4M氯化氫/乙酸乙酯(2mL)之混合物於室溫攪拌3小時。減壓蒸發溶劑，且殘餘物於0°C與三乙基胺(1mL)、THF(5mL)及三氯乙醯基異氰酸酯(0.034mL)混合，且所得混合物於0°C攪拌30分鐘。對反應混合物添加8M氫/甲醇(5mL)，且所得混合物於室溫攪拌2小時。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯/甲醇)製得標題化合物(6.3mg)。

實施例 16

1-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]-3-甲基脲

三級丁基[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(86.8mg)、乙酸乙酯(2mL)及4M氯化氫/乙酸乙酯(2mL)之混合物於室溫攪拌3小時。減壓蒸發溶劑，且殘餘物於0°C與三乙基胺(0.5mL)、THF(2mL)及異氰酸甲基酯(0.014mL)混合，且所得混合物於室溫攪拌2小時。添加水至反應混合

物，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯/甲醇)製得標題化合物(20mg)。

實施例 17

[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸甲基酯

[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(84.6mg)、乙酸乙酯(2mL)及4M氯化氫/乙酸乙酯(2mL)之混合物於室溫攪拌3小時。減壓蒸發溶劑，且殘餘物於0YY與三乙基胺(0.5mL)、THF(2mL)及氯甲酸甲酯(0.044mL)混合，且所得混合物於室溫攪拌2小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(17.5mg)。

實施例 18

1-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]脲

使用[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例15之步驟A相同方式(使用吡啶取代三乙基胺)，獲得標題化合物。

實施例 19

1-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]-3-甲基脲

使用[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 16之步驟A相同方式(使用吡啶取代三乙基胺)，獲得標題化合物。

實施例 20

1-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]-3-甲基脲

使用[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與式實施例 16之步驟A相同方，獲得標題化合物。

實施例 21

[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸甲基酯

使用[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例17之步驟A相同方式，獲得標題化合物。

實施例 22

1-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]脲

[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(430mg)、乙酸乙酯(8mL)、甲醇(1mL)及4M 氯化氫/乙酸乙酯(5mL)

之混合物於室溫攪拌隔夜。經由過濾收集沉澱固體，且以己烷洗滌。所得固體懸浮於THF(10mL)，於室溫對其添加三乙基胺(4mL)及異氰酸(三甲基)矽基酯(0.271mL)，且混合物於室溫攪拌4小時。經由過濾收集沉澱固體，且以二乙基醚洗滌而製得標題化合物(43.9mg)。

實施例 23

N-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) [(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

在氬氛圍下，於-78YY對[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(644mg)於THF(15mL)之溶液滴加正丁基鋰之己烷溶液(1.6 M, 2.156mL)，且混合物於-78℃攪拌 20分鐘。對反應混合物添加碘甲烷(0.140mL)，且混合物於-78℃攪拌15分鐘後，於0℃攪拌1小時。反應混合物以1M鹽酸中和，且以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(46.0mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.30-0.39 (2H, m), 0.54-0.63 (2H, m), 1.12 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.22-1.29 (1H, m), 1.38 (9H, s), 2.26 (3H, s), 3.86-4.02 (3H, m), 4.09-4.26 (2H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.12 (1H, dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz),

7.41 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 9.1$ Hz).

B) N-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 24

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) (2-溴-4-羥基苯基)乙酸

於室溫，三溴硼烷之二氯甲烷溶液(1.0M, 150mL)滴加至(2-溴-4-甲氧基苯基)乙酸(15.0g)於二氯甲烷(160mL)之溶液，使反應混合物迴流3小時，使其冷卻至室溫，且倒入冰水中。混合物以乙酸乙酯萃取，分離有機層。有機層以無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。經由過濾收集所得黃色固體且以己烷-二乙基醚洗滌而製得標題化合物(10.3 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.58 (2H, s), 6.73 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 9.76 (1H, s), 12.31 (1H, brs).

B) [2-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基]乙酸環丙基甲基酯

(溴甲基)環丙烷(10.52g)、(2-溴-4-羥基苯基)乙酸(6.0 g)及碳酸鉀(7.18g)於DMF(200mL)之溶液於80°C攪拌8小時。使反應混合物冷卻至室溫，且減壓蒸發溶劑。殘餘物以二乙基醚及水稀釋，分離有機層。有機層以飽和鹽水洗

滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(7.89 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.20-0.28 (2H, m), 0.28-0.35 (2H, m), 0.43-0.52 (2H, m), 0.52-0.63 (2H, m), 0.97-1.14 (1H, m), 1.14-1.29 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.82 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.89 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz).

C) [2-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基]乙酸

1M 氫氧化鈉水溶液(30mL)於室溫添加至[2-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基]乙酸環丙基甲基酯(6g)於甲醇(50mL)之溶液，且混合物於50°C攪拌 2小時。使反應混合物冷卻至室溫，對其添加水，且混合物以二異丙基醚洗滌。水層以1M鹽酸酸化，且以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑而製得標題化合物(4.48 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.16-0.44 (2H, m), 0.44-0.69 (2H, m), 0.99-1.33 (1H, m), 3.62 (2H, s), 3.82 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.3 Hz), 12.37 (1H, brs).

D) 2-[2-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基]-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺

WSC(4.89g)添加至N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(2.49g)、[2-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基]乙酸(4.85g)、HOBt(3.91g)及三乙基胺(3.56mL)於乙腈(100mL)之溶液，且混合物於室溫

攪拌15小時。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物以乙酸乙酯稀釋。混合物以1M鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥，通過NH矽膠墊，且減壓蒸發溶劑而製得標題化合物(4.78g)。MS(ESI⁺): [M+H]⁺ 328.0. E) 2-[2-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基]-1-(5-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}吡啶-2-基)ethanone

於-78YY，正丁基鋰之己烷溶液(1.6 M, 11.43mL)滴加至2-溴-5-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}吡啶(4.03g)於二乙基醚(60mL)之溶液。反應混合物於-78℃攪拌 15分鐘後歷時1小時使其溫熱至0℃。反應混合物冷卻至-78℃，對其滴加2-[2-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基]-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(4.0g)於二乙基醚(30mL)之溶液。使反應混合物溫熱至室溫，且於室溫攪拌15小時。將反應混合物倒入至冰冷卻之飽和氯化銨水溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(1.50 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.26-0.37 (2H, m), 0.49-0.64 (2H, m), 1.09 (18H, d, J = 7.2 Hz), 1.14-1.28 (4H, m), 3.81 (2H, dd, J = 4.7, 2.1 Hz), 4.58 (2H, s), 6.86-6.96 (1H, m), 7.11-7.33 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.6 Hz).

F) 2-[2-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基]-1-(5-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}吡啶-2-基)乙醇

於室溫，硼氫化鈉(0.109g)添加至2-[2-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基]-1-(5-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}吡啶-2-基)乙醇(1.50 g)於乙醇(10mL)之溶液。反應混合物於室溫攪拌1小時，且減壓蒸發溶劑。殘餘物以乙酸乙酯及水稀釋，分離有機層。有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(1.210 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.25-0.35 (2H, m), 0.49-0.61 (2H, m), 1.06 (18H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.13-1.22 (4H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 13.6, 7.9$ Hz), 3.11 (1H, dd, $J = 13.6, 5.7$ Hz), 3.75-3.81 (2H, m), 4.65-4.85 (1H, m), 5.38 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 6.98-7.14 (2H, m), 7.15-7.39 (1H, m), 8.09 (2H, d, $J = 2.3$ Hz).

G) 6-[6-(環丙基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-醇

於室溫，氫化鈉(27.7mg)添加至2-[2-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基]-1-(5-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}吡啶-2-基)乙醇(600mg)及碘化亞銅(I)(5.71mg)於甲苯(10mL)之懸浮液。反應混合物於120YY攪拌3小時，且使其冷卻至室溫。水添加至混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物溶解於THF(10mL)，且對其添加四丁基氟化銨之THF溶液(1.0 M, 5.76mL)。反應混合物於室溫攪拌30分鐘，且減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)

製得標題化合物(180mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 284.1.

H) [(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於室溫，偶氮二羧酸二異丙基酯之甲苯溶液(1.9 M, 0.474mL)滴加至[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(158mg)、三苯基磷(236mg) 級6-[6-(環丙基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-醇(170mg)於THF(30mL) 之溶液。反應混合物於室溫攪拌16小時，且減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(80mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 441.2.

I) N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

於室溫，4M氯化氫/乙酸乙酯(10mL)滴加至[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(80mg)於乙酸乙酯(5mL) 之溶液，且反應混合物於室溫攪拌6小時。減壓蒸發溶劑，且殘餘物溶解於吡啶(10mL)且於室溫對其添加乙酸酐(0.026mL)。反應混合物於室溫攪拌2小時，且減壓蒸發溶劑。殘餘物以水稀釋，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯/甲醇)製得標題化合物(49.3mg)。

實施例 25

N-{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-2H-吡啶-2-基)-3-氟苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺 一水合物

A) 4-乙氧基-1-甲基-2-硝基苯

4-甲基-3-硝基酚(10.0g)與碘乙烷(10.5mL)、碳酸鉀(13.5g)及DMF(130mL)混合，且所得混合物於60YY攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以二乙基醚萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑而製得標題化合物呈黃色油(11.8 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.52 (3H, s), 4.06 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

B) 1-(溴甲基)-4-乙氧基-2-硝基苯

在氬氛圍中，4-乙氧基-1-甲基-2-硝基苯(11.8g)、N-溴琥珀醯亞胺(17.4g)、2,2'-偶氮雙異丁腈(1.07g)及乙酸乙酯(300mL)之混合物於90YY攪拌隔夜。減壓蒸發溶劑，且殘餘物以二乙基醚稀釋，且混合物以水洗滌三次。分離之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈黃色油(11.3 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.80 (2H, s), 7.11 (1H, dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

C) 4-乙氧基-2-硝基苯甲醛

在氬氛圍中，1-(溴甲基)-4-乙氧基-2-硝基苯(11.3g)、4-甲基嗎啉N-氧化物(10.1g)、分子篩4A(11g)及乙腈(220mL)之混合物於室溫攪拌1小時。反應混合物經由矽藻土過濾，且減壓蒸發濾液的溶劑。殘餘物以乙酸乙酯稀釋，且混合物以水洗滌二次。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈黃色固體(5.65 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.29 (1H, s).

D) [(1S)-2-(3-氟-4-硝基苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於室溫，對3-氟-4-硝基酚(2.02g)、[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(5.62g)、三苯基膦(8.41g)及THF(60mL)之混合物滴加偶氮二羧酸二異丙基酯之甲苯溶液(1.9 M, 16.9mL)，且混合物於室溫攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物，殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈淺黃色固體(4.03 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 3.94-4.14 (3H, m), 4.62 (1H, brs), 6.68-6.87 (2H, m), 8.02-8.17 (1H, m).

E) [(1S)-2-(4-胺基-3-氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於氬氛圍下，[(1S)-2-(3-氟-4-硝基苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(10.2 g)、10% 鈀/碳(含水(50%), 500mg)及乙醇(150mL)之混合物於室溫攪拌1小時。經由過濾移除催化劑，且減壓濃縮所得濾液而製得標題化合物呈棕色固體(8.64 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 3.44 (2H, brs), 3.79-3.89 (2H, m), 4.00 (1H, brs), 4.74 (1H, brs), 6.50-6.58 (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J = 12.5$, 2.7 Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 9.8$, 8.7 Hz).

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 185.2.

F) {(1S)-2-[4-(6-乙氧基-2H-吡啶-2-基)-3-氟苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

4-乙氧基-2-硝基苯甲醛(5.20g)、[(1S)-2-(4-胺基-3-氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(7.58g)、硫酸鎂(3.21g)及乙醇(60mL)之混合物迴流攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物，亞磷酸三乙基酯(13.7mL)添加至殘餘物，且混合物於130°C攪拌3小時。反應混合物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈黃色固體(6.53 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.44-1.51 (12H, m), 3.98 (2H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.03-4.17 (3H, m), 4.71 (1H, brs), 6.76-6.88 (3H, m), 6.98 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.86-7.95 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.3.

G) N-{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-2H-吡啶-2-基)-3-氟苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺 一水合物

{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-2H-吡啶-2-基)-3-氟苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(6.53g)、4M氯化氫/乙酸乙酯(20mL)及乙酸乙酯(40mL)之混合物於室溫攪拌1小時。減壓濃縮反應混合物，且所得殘餘物與乙酸酐(20mL)及吡啶(50mL)混合。所得混合物於室溫攪拌1小時。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物以THF及乙酸乙酯稀釋，且混合物以1M鹽酸洗滌三次。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物溶解於乙醇，且該溶液經矽膠過濾。濃縮濾液，且殘餘物再結晶(乙醇/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色晶體(2.36 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.83 (3H, s), 3.87-3.95 (1H, m), 3.99-4.20 (4H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 6.93-7.05 (2H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 13.6, 2.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.81 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

元素分析計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{F} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 61.69; H, 6.21; N, 10.79
測量值: C, 61.45; H, 6.31; N, 10.65.

實施例 26

N-{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-2H-吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

A) [(1S)-1-甲基-2-(4-硝基苯氧基)乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用4-硝基酚(5.29g)，以與實施例25之步驟D相同方式，獲得標題化合物呈淺黃色固體(11.23 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 3.95-4.16 (3H, m), 4.67 (1H, brs), 6.93-7.03 (2H, m), 8.12-8.29 (2H, m).

B) [(1S)-2-(4-胺基苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-1-甲基-2-(4-硝基苯氧基)乙基]胺甲酸三級丁基酯(444mg)，以與實施例25之步驟E相同方式，獲得標題化合物呈淺黃色固體(399mg)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 3.42 (2H, brs), 3.78-3.90 (2H, m), 4.00 (1H, brs), 4.79 (1H, brs), 6.59-6.67 (2H, m), 6.70-6.79 (2H, m).

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 167.3.

C) {(1S)-2-[4-(6-乙氧基-2H-吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

使用4-乙氧基-2-硝基苯甲醛(293mg)及[(1S)-2-(4-胺基苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(399mg)，以與實施例25之步驟F相同方式，獲得標題化合物呈淺棕色晶體(459mg)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.44-1.51 (12H, m), 3.98 (2H, d, $J = 4.1$ Hz), 4.03-4.18 (3H, m), 4.76 (1H, brs), 6.80 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 6.99-7.06 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.69-7.81 (2H, m), 8.21

(1H, s).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 412.3.

D) N-{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-2H-吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

使用 {(1S)-2-[4-(6-乙氧基-2H-吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(459mg)，以與實施例 25之步驟 G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(139mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.83 (3H, s), 3.82-3.92 (1H, m), 3.96-4.18 (4H, m), 6.74 (1H, dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.07-7.17 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.86-8.01 (3H, m), 8.86 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

元素分析計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 67.97; H, 6.56; N, 11.89. 測量值: C, 67.96; H, 6.57; N, 12.17.

實施例 27

N-[(1S)-2-{4-[5-(環丙基甲氧基)-2H-苯並三唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 4-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯胺

使用 4-胺基-3-硝基酚(1.54 g)，以與實施例 2之步驟 E相同方式，獲得標題化合物呈淺橙色固體(1.15 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.25-0.39 (2H, m), 0.48-0.64 (2H, m), 1.07-1.28 (1H, m), 3.76 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz), 7.25 (2H, s), 7.33 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

B) 4-{{[4-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯基]二氮烯基}酚

對4-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯胺(416mg)及乙醇(2mL)之混合物添加6M鹽酸(1.5mL)，且減壓蒸發乙醇。於冰冷卻下，對所得懸浮物添加亞硝酸鈉(145mg)及水(1mL)之混合物，且混合物攪拌30分鐘。對其添加酚(245mg)及8M氫氧化鈉水溶液(1.2mL)之混合物，且混合物攪拌1小時。對反應混合物添加1M鹽酸，且混合物以乙酸乙酯萃取二次。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈深紅色固體(187mg)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.34-0.44 (2H, m), 0.64-0.76 (2H, m), 1.24-1.39 (1H, m), 3.92 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.25 (1H, s), 6.87-6.98 (2H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.80-7.89 (2H, m).

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.2.

C) 4-[5-(環丙基甲氧基)-2H-苯並三唑-2-基]酚

4-{{[4-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯基]二氮烯基}酚}及亞磷酸三乙基酯(4mL)之混合物於140°C攪拌隔夜。反應混合物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈黃色固體(103mg)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.35-0.45 (2H, m), 0.62-0.75 (2H, m), 1.27-1.41 (1H, m), 3.89 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.14 (1H, brs), 6.90-7.02 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.13

(1H, dd, $J = 9.4, 2.3$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.09-8.21 (2H, m).

D) [(1S)-2-{4-[5-(環丙基甲氧基)-2H-苯並三唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用 4-[5-(環丙基甲氧基)-2H-苯並三唑-2-基]酚 (100mg)，以與實施例 1 之步驟 B 相同方式，獲得標題化合物呈黃色固體 (121mg)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.35-0.47 (2H, m), 0.64-0.76 (2H, m), 1.30-1.39 (4H, m), 1.46 (9H, s), 3.89 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.00 (2H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.04-4.16 (1H, m), 4.76 (1H, brs), 7.00-7.09 (3H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.13-8.26 (2H, m).

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 339.2.

E) N-[(1S)-2-{4-[5-(環丙基甲氧基)-2H-苯並三唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 [(1S)-2-{4-[5-(環丙基甲氧基)-2H-苯並三唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯 (119mg)，以與實施例 25 之步驟 G 相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體 (60.3mg)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.31-0.42 (2H, m), 0.56-0.67 (2H, m), 1.18 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.22-1.37 (1H, m), 1.83 (3H, s), 3.86-3.97 (3H, m), 3.98-4.06 (1H, m), 4.06-4.20 (1H, m), 7.11-7.23 (3H, m), 7.25 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 7.5$ Hz),

8.09-8.21 (2H, m).

元素分析計算值 $C_{21}H_{24}N_4O_3$: C, 66.30; H, 6.36; N, 14.73.

測量值: C, 66.21; H, 6.36; N, 14.68.

實施例 28

N-[(1S)-2-{[6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) [(1S)-2-{[6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於室溫，對甲基5-羥基吡啶-2-羧酸甲基酯(5.30g)、[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(6.67g)、三苯基膦(12.71g)及THF(50mL)之混合物滴加偶氮二羧酸二異丙基酯之甲苯溶液(1.9 M, 25.5mL)，且混合物於室溫攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得(7.52 g) 5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)吡啶-2-羧酸甲基酯及雜質之混合物。所得5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)吡啶-2-羧酸甲基酯(7.52g，與雜質之混合物)、THF(70mL)、甲醇(70mL)及1M氫氧化鈉(70mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。於0°C，反應混合物以6M鹽酸中和，減壓濃縮，殘餘物以乙酸乙酯/2-丙醇(體積比3/1)之混合溶劑萃取。所得有機層以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸發溶劑而製得5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)吡啶-2-羧酸與雜質之混合物(7.17g)。所得5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)吡啶-2-羧酸(7.17g，與雜質之混合物)、4-胺基

苯-1,3-二醇鹽酸鹽(3.91g)、HATU(9.20g)、N,N-二異丙基乙基胺(8.34mL)及DMF(70mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得[(1S)-2-({6-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯呈與雜質之混合物(14.1g)。於室溫，對六氯乙烷(13.2 g)及三苯基膦(18.3 g)於乙腈(100mL)之溶液添加三乙基胺(24.4mL)，且所得混合物於室溫攪拌10分鐘。對其添加前述方法所得之[(1S)-2-({6-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(14.1g，與雜質之混合物)及乙腈(100mL)之混合物。所得混合物於室溫攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得[(1S)-2-{[6-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯呈與雜質之混合物(17.5g)。所得[(1S)-2-{[6-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(17.5g，與雜質之混合物)、碘乙烷(3.99mL)、碳酸鉀(6.90g)及DMF(150mL)之混合物於60℃攪拌 5小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題

化合物呈白色粉末(5.53 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.15 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.28-1.43 (12H, m), 3.78-4.19 (5H, m), 6.89-7.05 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.6 Hz).

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.2.

B) N-[(1S)-2-{[6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

[(1S)-2-{[6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(5.53g)、4M氯化氫/乙酸乙酯(100mL)及乙酸乙酯(100mL)之混合物於室溫攪拌2小時。減壓濃縮反應混合物，且所得殘餘物與乙酸酐(50mL)及吡啶(50mL)混合。所得混合物於室溫攪拌隔夜。對反應混合物添加1M鹽酸，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯/甲醇)，以及再結晶(乙醇/己烷)製得標題化合物呈白色晶體(3.48 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.82 (3H, s), 3.94-4.23 (5H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.6

Hz).

元素分析計算值 $C_{19}H_{21}N_3O_4$: C, 64.21; H, 5.96; N, 11.82. 測量值: C, 64.04; H, 6.00; N, 11.72.

實施例 29

N-{(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

A) {(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-2-{[6-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯及甲烷磺酸(3,3-二氟環丁基)甲基酯，以與實施例 2之步驟E相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 490.1.

B) N-{(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

使用{(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 30

N-[(1S)-2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) [(1S)-1-甲基-2-({6-[6-(2-側氧基丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-2-{[6-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]

氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯及1-溴丙烷-2-酮，以與實施例 2之步驟E相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 442.3.

B) [(1S)-2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

[(1S)-1-甲基-2-({6-[6-(2-側氧基丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)乙基]胺甲酸三級丁基酯(1.30g)、雙(2-甲氧基乙基)胺基硫三氟化物(1.63mL)及甲苯(20mL)之混合物於室溫攪拌1小時後，於80°C攪拌 3小時。對反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(180mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 464.2.

C) N-[(1S)-2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 31

N-[(1S)-2-({6-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) [(1S)-2-({6-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用5-羥基吡啶-2-羧酸甲基酯，以與實施例 2之步驟A至E相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 440.5.

B) N-[(1S)-2-({6-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-({6-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 32

N-[(1S)-2-({6-[5-(2-環丙基乙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) [(1S)-2-({6-[5-(2-環丙基乙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-2-{[6-(5-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯及甲烷磺酸2-環丙基乙基酯，以與實施例2之步驟E相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 454.1.

B) N-[(1S)-2-({6-[5-(2-環丙基乙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-({6-[5-(2-環丙基乙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 33

N-[(1S)-1-甲基-2-({5-[5-(1-甲基乙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-

基]異噁唑-3-基}氧基)乙基]乙醯胺

A) [(1S)-1-甲基-2-({5-[5-(1-甲基乙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-2-{[5-(5-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)異噁唑-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(200mg)及2-碘丙烷(0.106mL)，以與實施例2之步驟E相同方式，獲得標題化合物(246mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 418.2.

B) N-[(1S)-1-甲基-2-({5-[5-(1-甲基乙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)乙基]乙醯胺

使用[(1S)-1-甲基-2-({5-[5-(1-甲基乙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)乙基]胺甲酸三級丁基酯(240mg)，以與實施例1之步驟D相同方式，獲得標題化合物(111mg)。

實施例 34

N-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-氟異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 2-[(1S)-2-[(4-氟-5-甲基異噁唑-3-基)氧基]-1-甲基乙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

使用 4-氟-5-甲基異噁唑-3-醇及2-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮，以與實施例 1之步驟B相同方式，獲得標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.45 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.30 (3H, d, J = 2.3 Hz), 4.31-4.84 (3H, m), 7.68-7.99 (4H, m).

B) 2-[(1S)-2-{[4-氟-5-(羥基甲基)異噁唑-3-基]氧基}-1-甲基乙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

2-{(1S)-2-[(4-氟-5-甲基異噁唑-3-基)氧基]-1-甲基乙基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(383mg)、N-溴琥珀醯亞胺(269mg)、2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)(20.7mg)及(三氟甲基)苯(5mL)之混合物於100°C攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)。所得殘餘物與混合1-甲基吡咯啉-2-酮(5mL)及水(10mL)，且混合物於105°C攪拌隔夜。反應混合物以乙酸乙酯萃取，且所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色油(118mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.46 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.36-4.81 (5H, m), 5.66 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.66-8.00 (4H, m).

C) [(1S)-2-{[4-氟-5-(羥基甲基)異噁唑-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

2-[(1S)-2-{[4-氟-5-(羥基甲基)異噁唑-3-基]氧基}-1-甲基乙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(118mg)、胼一水合物(92mg)及THF(2mL)之混合物於60°C攪拌2小時。減壓濃縮反應混合物，且過濾沉澱物。減壓濃縮濾液，且所得殘餘物與混合二碳酸二-三級丁基酯(201mg)及乙醇(2 ml)。所得混合物於50°C攪拌隔夜，使其冷卻至室溫後，對其添加

1M 氫氧化鈉(2mL)添加。所得混合物於室溫攪拌3小時，以1M鹽酸於0℃中和，且以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色油(60.8mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.37 (9H, s), 3.78-4.21 (3H, m), 4.49 (2H, dd, $J = 6.0, 1.7$ Hz), 5.69 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

D) {(1S)-2-[(4-氟-5-甲醯基異噁唑-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

三級丁基[(1S)-2-{[4-氟-5-(羥基甲基)異噁唑-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(164mg)、迪斯-馬汀氧化劑(Dess-Martin periodinane)(288mg)及乙腈(3mL)之混合物於0℃攪拌1小時後，於室溫攪拌30分鐘。對反應混合物進一步添加迪斯-馬汀氧化劑(Dess-Martin periodinane)(288mg)，且混合物於室溫攪拌30分鐘。對反應混合物添加飽和碳酸氫鈉溶液及飽和硫代硫酸鈉水溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色油(155mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.37 (9H, s), 3.83-3.98 (1H, m), 4.12-4.39 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 9.83 (1H, s).

E) 3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-4-氟異

噁唑-5-羧酸

於室溫，對{(1S)-2-[(4-氟-5-甲醯基異噁唑-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(244mg)、磷酸二氫鈉(305mg)、2-甲基丁-2-烯(449mL)、2-甲基丙-2-醇(5mL)及水(1mL)之混合物添加亞氯酸鈉(115mg)，且所得混合物於室溫攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯/2-丙醇(容積比例3/1)之混合溶劑萃取。所得有機層以無水硫酸鈉乾燥，且減壓蒸發溶劑而製得標題化合物呈白色粉末(256mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.08 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.37 (9H, s), 3.78-4.23 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

F) [(1S)-2-({5-[(2,5-二羥基苯基)胺甲醯基]-4-氟異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-4-氟異噁唑-5-羧酸，以與實施例2之步驟C相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI-): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 410.3.

G) N-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-氟異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-({5-[(2,5-二羥基苯基)胺甲醯基]-4-氟異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例2之步驟D至E相同方式及實施例1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 35

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噻唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 3-{{[5-(苄基氧基)-2-硝基苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯

對之混合物4-(苄基氧基)-2-氟-1-硝基苯(2.00g)、碳酸鉀(1.23g)及DMF(11mL)之混合物滴加3-硫基丙酸2-乙基己酯(2.02mL)，且混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，且以飽和鹽水洗滌。所得有機層以無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈黃色液體(3.60 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.75-0.90 (6H, m), 1.15-1.35 (8H, m), 1.44-1.57 (1H, m), 2.68 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.26 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.96 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.32 (2H, s), 6.93-7.12 (2H, m), 7.31-7.53 (5H, m), 8.18-8.28 (1H, m).

B) 3-{{[2-胺基-5-(苄基氧基)苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯

對3-{{[5-(苄基氧基)-2-硝基苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯(3.60g)及6M鹽酸(2.69mL)於乙醇(46mL)之溶液添加還原鐵(4.51g)，且混合物加熱迴流3小時。濾除不溶物，且減壓蒸發濾液的溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈暗紅色液體(2.38 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.80-0.95 (6H, m), 1.18-1.42 (9H, m), 2.54 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.99 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.00 (2H, dd, $J = 5.8, 1.7$ Hz), 4.04-4.13 (2H, m), 4.98 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.79-6.86 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.28-7.47 (5H, m).

C) 3-{[2-{[(4-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}苯基)羰基]胺基}-5-(苄基氧基)苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯

使用3-{[2-胺基-5-(苄基氧基)苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯(1.00g)及4-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}苯甲酸(628mg)，以與實施例2之步驟C相同方式，獲得標題化合物(1.02g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.80-0.95 (6H, m), 1.21-1.40 (11H, m), 1.48-1.60 (1H, m), 2.01 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.02 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.91-4.13 (4H, m), 4.37-4.49 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.70 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.93-7.06 (3H, m), 7.16 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.23-7.44 (5H, m), 7.90 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 9.01 (1H, s).

D) N-[(1S)-2-{4-[6-(苄基氧基)-1,3-苯並噻唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

對3-{[2-{[(4-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}苯基)羰基]胺基}-5-(苄基氧基)苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯(1.00g)於THF(7.0mL)之溶液添加甲氧鈉(28%甲醇溶液，2.0mL)，且混合物在氮氛圍下於室溫攪拌1小時。反應混合物冷卻至 0°C ，對其添加三氟乙酸(4.0mL)，且混合物於 80°C 攪拌3小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸鉀水溶液及飽和鹽水洗滌，且減壓蒸發溶劑。殘餘物以NH矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯)，以乙酸乙酯/二異丙基醚之1:1混合物洗提，製得標題化合物(504mg)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.01 (3H, s), 4.02 (2H, td, $J = 8.9, 3.9$ Hz), 4.37-4.50 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz), 7.29-7.51 (6H, m), 7.91 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

E) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噻唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

N-[(1S)-2-{4-[6-(苄基氧基)-1,3-苯並噻唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺(46mg)、三氟乙酸(1mL)及苯甲硫醚(0.1mL)之混合物於 55°C 攪拌16小時。減壓濃縮反應混合物，殘餘物以二異丙基醚洗滌製得N-{(1S)-2-[4-(6-羥基-1,3-苯並噻唑-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺 (38.6mg) 成粉末。使用所得粉墨，以與實施例 1之步驟A相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.35-0.41 (2H, m), 0.64-0.71 (2H, m), 1.30-1.36 (4H, m), 2.01 (3H, s), 3.87 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.02 (2H, td, $J = 9.0, 3.6$ Hz), 4.39-4.45 (1H, m), 5.65-5.75 (1H, m), 6.99 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

實施例 36

N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噻唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 4-(環丙基甲氧基)-2-氟-1-硝基苯

使用3-氟-4-硝基酚，以與實施例1之步驟A相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.28-0.43 (2H, m), 0.50-0.66 (2H, m), 1.19-1.35 (1H, m), 3.99 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 13.6, 2.6 Hz), 8.13 (1H, t, J = 9.1 Hz).

B) 3-{[5-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯

使用4-(環丙基甲氧基)-2-氟-1-硝基苯，以與實施例35之步驟A相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.32-0.41 (2H, m), 0.55-0.66 (2H, m), 0.81-0.91 (6H, m), 1.20-1.37 (9H, m), 1.47-1.59 (1H, m), 2.73 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.29 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.97 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.01 (2H, d, J = 3.0 Hz), 6.89-6.98 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 9.8 Hz).

C) 3-{[2-胺基-5-(環丙基甲氧基)苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯

使用3-{[5-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯，以與實施例35之步驟B相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.22-0.32 (2H, m), 0.53 (2H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 0.80-0.91 (6H, m), 1.20-1.38 (9H, m), 1.46-1.60 (1H, m), 2.51-2.56 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.67 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.95 (2H, d, J = 5.7 Hz),

4.86 (2H, s), 6.63-6.69 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

D) 3-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}異噁唑-5-羧酸甲基酯

使用3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)異噁唑-5-羧酸甲基酯，以與實施例 1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 243.1.

E) 3-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}異噁唑-5-羧酸

使用3-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}異噁唑-5-羧酸甲基酯，以與實施例2之步驟B相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 229.1.

F) 3-{[2-{[(3-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}異噁唑-5-基)羰基]胺基}-5-(環丙基甲氧基)苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯

使用3-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}異噁唑-5-羧酸及3-{[2-胺基-5-(環丙基甲氧基)苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯，以與實施例2之步驟C相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 590.1.

G) N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

3-{[2-{[(3-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}異噁唑-5-基)羰基]胺基}-5-(環丙基甲氧基)苯基]硫基}丙酸2-乙基

己酯(935mg)、乙氧鈉(20% 乙醇溶液, 1.08 g)及THF(10mL)之混合物於室溫攪拌30分鐘。於0°C, 對反應混合物添加三氟乙酸 (0.611mL), 且所得混合物於70°C攪拌隔夜。對反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水溶液, 且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥後, 減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯), 以及再結晶(乙酸乙酯)製得標題化合物呈白色晶體(71.6mg)。

實施例 37

N-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噻唑-2-基]異噻唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 4-(環丙基甲氧基)-1-氟-2-硝基苯

使用4-氟-3-硝基酚, 以與實施例 1之步驟A相同方式, 獲得標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.29-0.41 (2H, m), 0.53-0.63 (2H, m), 1.20-1.30 (1H, m), 3.91 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.34-7.43 (1H, m), 7.47-7.56 (1H, m), 7.57-7.63 (1H, m).

B) 3-{[4-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯

使用4-(環丙基甲氧基)-1-氟-2-硝基苯, 以與實施例 35之步驟A相同方式, 獲得標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.29-0.42 (2H, m), 0.52-0.65 (2H, m), 0.75-0.93 (6H, m), 1.08-1.39 (9H, m), 1.43-1.60 (1H, m), 2.57-2.70 (2H, m), 3.21 (2H, t, J = 7.0 Hz),

3.86-4.00 (4H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz), 7.52-7.67 (2H, m).

C) 3-{[2-胺基-4-(環丙基甲氧基)苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯

使用3-{[4-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯，以與實施例35之步驟B相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.23-0.34 (2H, m), 0.48-0.61 (2H, m), 0.76-0.92 (6H, m), 1.21-1.38 (9H, m), 1.45-1.60 (1H, m), 2.41-2.49 (2H, m), 2.73-2.80 (2H, m), 3.71 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.93 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.37 (2H, s), 6.09 (1H, dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz), 6.29 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

D) 3-{[2-{[(3-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}異噁唑-5-基)羧基]胺基}-4-(環丙基甲氧基)苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯

使用3-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}異噁唑-5-羧酸 and 2-乙基hexyl 3-{[2-胺基-4-(環丙基甲氧基)苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯，以與實施例 2之步驟C相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI $^+$): $[M+H]^+$ 590.1.

E) N-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用3-{[2-{[(3-{[(2S)-2-(乙醯基胺基)丙基]氧基}異噁

唑-5-基)羰基]胺基}-4-(環丙基甲氧基)苯基]硫基}丙酸2-乙基己酯，以與實施例36之步驟G相同方式，獲得標題化合物。

實施例 38

N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 4-溴-3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯

● 甲基3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯(2.00g)、N-溴琥珀醯亞胺(1.43g)及乙腈(50mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈白色粉末(2.20 g)。

● ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.08 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.37 (9H, s), 3.68-4.20 (6H, m), 6.84 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 13.53 (1H, s).

B) 1-苄基-4-溴-3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯

使用4-溴-3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯及苄基溴，以與實施例 1之步驟A相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.08 (3H, d, $J = 6.8$ Hz),

1.37 (9H, s), 3.73-4.15 (6H, m), 5.54 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.07-7.40 (5H, m).

C) 1-苄基-3-(({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-4-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯

於氬氛圍下，甲基1-苄基-4-溴-3-(({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯(1.03 g)、三甲基環硼氧烷(552mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷加成物(181mg)、碳酸鉀(912mg)及DMF(20mL)之混合物於155°C攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈白色粉末(330mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 404.2.

D) 1-苄基-3-(({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-4-甲基-1H-吡唑-5-羧酸

使用1-苄基-3-(({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-4-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲基酯，以與實施例2之步驟B相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 390.2.

E) [(1S)-2-({1-苄基-5-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用1-苄基-3-(({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-4-甲基-1H-吡唑-5-羧酸及4-胺基苯-1,3-二醇鹽酸

鹽，以與實施例 2 之步驟 C 相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 497.2.

F) [(1S)-2-([1-苄基-5-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用 [(1S)-2-([1-苄基-5-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 2 之步驟 D 相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 479.2.

G) [(1S)-2-([1-苄基-5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用 [(1S)-2-([1-苄基-5-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 1 之步驟 A 相同方式，獲得標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.28-0.38 (2H, m), 0.51-0.65 (2H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.24-1.31 (1H, m), 1.38 (9H, s), 2.22 (3H, s), 3.76-4.13 (5H, m), 5.75 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.96-7.06 (1H, m), 7.09-7.35 (5H, m), 7.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz).

H) N-[(1S)-2-([1-苄基-5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 [(1S)-2-([1-苄基-5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 1 之步驟 D 相同方式，獲得標題

化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 475.3.

I) N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 N-[(1S)-2-({1-苄基-5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺，以與實施例8之步驟H相同方式，獲得標題化合物。
實施例 39

● N-[(1S)-2-({1-苄基-5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) [(1S)-2-({1-苄基-5-[(2,5-二羥基苯基)胺甲醯基]-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用 1-苄基-3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-1H-吡唑-5-羧酸，以與實施例2之步驟C相同方式，獲得標題化合物。

● MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 483.4.

B) [(1S)-2-{{1-苄基-5-(5-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基}氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用 [(1S)-2-({1-苄基-5-[(2,5-二羥基苯基)胺甲醯基]-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例2之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 465.4.

C) [(1S)-2-({1-苄基-5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-2-([1-苄基-5-(5-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 1之步驟A相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 519.4.

D) N-[(1S)-2-([1-苄基-5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-([1-苄基-5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 40

N-[(1S)-2-([5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用N-[(1S)-2-([1-苄基-5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1H-吡唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺，以與實施例8之步驟H相同方式，獲得標題化合物。

實施例 41

N-[(1S)-2-([5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基異噁唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) [(1S)-2-([5-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]異噁唑-3-基]氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用3-([(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基]氧基)異噁唑-5-羧酸 and 4-胺基苯-1,3-二醇鹽酸鹽，以與實施例 2之步驟C相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI-): [M-H]⁻ 392.3.

B) [(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-2-({5-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例2之步驟D相同方式及實施例1之步驟A相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 430.1.

C) [(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例23之步驟A相同方式，獲得標題化合物。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.27-0.43 (2H, m), 0.52-0.70 (2H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.19-1.32 (1H, m), 1.38 (9H, s), 2.25 (3H, s), 3.79-4.02 (3H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 6.86-7.01 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.8 Hz).

D) N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 42

N-[2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-

基}氧基)-1-(氟甲基)乙基]乙醯胺

A) 3-(3-氟-2-羥基丙氧基)異噁唑-5-羧酸甲基酯

甲基 3-羥基異噁唑-5-羧酸甲基酯(1.88 g)、2-(氟甲基)氧雜環丙烷(1.00 g)、碳酸鉀(1.82 g)及DMF(2mL)之混合物於室溫攪拌2小時後，於70°C攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈白色粉末(585mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 220.1.

B) 3-(3-氟-2-羥基丙氧基)異噁唑-5-羧酸

使用3-(3-氟-2-羥基丙氧基)異噁唑-5-羧酸甲基酯，以與實施例 6之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI-): $[M-H]^-$ 204.1.

C) 甲烷磺酸2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-(氟甲基)乙基酯

3-(3-氟-2-羥基丙氧基)異噁唑-5-羧酸(457mg)、甲烷磺醯基氯(0.517mL)三乙基胺(0.668mL)及THF(20mL)之混合物於0°C攪拌 1小時後，於室溫攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物與混合2-胺基苯-1,4-二醇鹽酸鹽(360mg)、HATU(848mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.769mL)及DMF(10mL)，且所得混合物於室溫攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯

萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得甲烷磺酸2-({5-[(2,5-二羥基苯基)胺甲鹽基]異噁唑-3-基}氧基)-1-(氟甲基)乙基酯與雜質之混合物(318mg)。於室溫，對六氯乙烷(482mg)及三苯基膦(641mg)於乙腈(5mL)之溶液添加三乙基胺(0.908mL)，且所得混合物於室溫攪拌10分鐘。由前述方法所得之甲烷磺酸2-({5-[(2,5-二羥基苯基)胺甲鹽基]異噁唑-3-基}氧基)-1-(氟甲基)乙基酯(318mg，與雜質之混合物)之混合物，對其添加乙腈(5mL)及THF(2mL)，且所得混合物於室溫攪拌2小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得甲烷磺酸2-氟-1-({[5-(5-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)異噁唑-3-基]氧基}甲基)乙基酯及雜質之混合物(321mg)。所得2-氟-1-({[5-(5-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)異噁唑-3-基]氧基}甲基)乙基甲烷磺酸酯(321mg，與雜質之混合物)之混合物、(溴甲基)環丙烷(128mg)、碳酸鉀(131mg)及DMF(5mL)於室溫攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈白色粉末(97.3mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 427.0.

D) N-[2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑

-3-基}氧基)-1-(氟甲基)乙基]乙醯胺

甲烷磺酸2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-(氟甲基)乙基酯(97.3mg)、疊氮化鈉(29.7mg)及二甲基亞碲(2mL)之混合物於100°C攪拌4小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物與三苯基膦(71.8mg)、THF(3mL)及水(1mL)混合，且所得混合物於90°C攪拌2小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物與混合乙酸酐(1mL)、三乙基胺(1mL)及乙酸乙酯(3mL)，且所得混合物於60°C攪拌隔夜。減壓蒸發溶劑，殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)。所得殘餘物由HPLC(C18, 移動相: 水/乙腈(含有0.1% TFA))分離。對所得分液添加飽和碳酸氫鈉水溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑而製得標題化合物呈白色晶體(52.3mg)。

實施例 43

N-{1-[(5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)甲基]-2,2-二氟乙基}乙醯胺

A) 3-[(2-羥基丁-3-烯-1-基)氧基]異噁唑-5-羧酸甲基酯

使用 2-乙烯基氧雜環丙烷，以與實施例 42之步驟A相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 214.0.

B) 3-(3,3-二氟-2-羥基丙氧基)異噁唑-5-羧酸甲基酯

3-[(2-羥基丁-3-烯-1-基)氧基]異噁唑-5-羧酸甲基酯 (2.71g)、三氟甲烷磺酸三級丁基二甲基矽基酯 (4.03g)、2,6-二甲基吡啶 (1.64g) 及 THF (30mL) 之混合於室溫攪拌 2 小時。對反應混合物添加 1M 鹽酸，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌後，以飽和鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物與四氧化鐵 (7% 固定化催化劑，2.31g)、過碘化鈉 (13.6g)、乙腈 (30mL)、丙酮 (30mL) 及水 (20mL) 混合，且所得混合物於室溫攪拌 3 日。過濾去除沉澱物，且濾液以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物與甲苯 (20mL) 混合，於室溫對其緩慢滴加二乙基胺基硫三氟化物 (5.04mL)，且所得混合物於室溫攪拌 2 小時。對反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物與 THF (20mL) 混合，於 0°C 緩慢對其滴加四丁基銨氟化物 (1.0M THF 溶液，25.4mL)，且所得混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。對反應混合物添加 1M 鹽酸，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷/乙酸乙酯) 製得標題化合物呈白色粉末 (370mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 238.1.

C) 3-{3,3-二氟-2-[(甲基磺醯基)氧基]丙氧基}異噁唑-5-羧

酸甲基酯

3-(3,3-二氟-2-羥基丙氧基)異噁唑-5-羧酸甲基酯 (370mg)、甲烷磺醯基氯(0.362mL)、三乙基胺(0.652mL)及 THF(10mL)之混合物於0°C攪拌1小時後，於室溫攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色油(432mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.33 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.37-4.78 (2H, m), 5.14-5.45 (1H, m), 6.13-6.66 (1H, m), 7.20 (1H, s).

D) 甲烷磺酸1-[(5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基)氧基)甲基]-2,2-二氟乙基酯

使用3-{3,3-二氟-2-[(甲基磺醯基)氧基]丙氧基}異噁唑-5-羧酸甲基酯，以與實施例6之步驟D及實施例 2之步驟C至E相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 445.0.

E) N-{1-[(5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基)氧基)甲基]-2,2-二氟乙基}乙醯胺

使用甲烷磺酸1-[(5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基)氧基)甲基]-2,2-二氟乙基酯，以與實施例 42之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 44

1-[(1S)-2-((5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲

基異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]-3-甲基脲

使用[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例16(使用吡啶取代三乙基胺)相同方式，獲得標題化合物。

實施例 45

1-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]脲

使用[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 22 (使用吡啶取代三乙基胺)相同方式，獲得標題化合物。

實施例 46

N-[(1S)-2-{[5-(5-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)異噁唑-3-基]氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) [(1S)-2-{[5-(5-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)異噁唑-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-2-{[5-(5-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)異噁唑-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯及乙基碘，以與實施例 2之步驟E相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 404.3.

B) N-[(1S)-2-{[5-(5-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)異噁唑-3-基]氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-{[5-(5-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)異噁唑

-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 2之步驟F相同方式，獲得標題化合物。

實施例 47

N-(3-{6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}-1-甲基-3-側氧基丙基)乙醯胺

A) {3-[甲氧基(甲基)胺基]-1-甲基-3-側氧基丙基}胺甲酸三級丁基酯

使用3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丁酸，以與實施例 24之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.03 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.37 (9H, s), 2.34-2.47 (1H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.74-3.94 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

B) [3-(6-氯吡啶-3-基)-1-甲基-3-側氧基丙基]胺甲酸三級丁基酯

使用{3-[甲氧基(甲基)胺基]-1-甲基-3-側氧基丙基}胺甲酸三級丁基酯及5-溴-2-氯吡啶，以與實施例 24之步驟E相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.31 (9H, s), 2.90-3.09 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.85-4.08 (1H, m), 6.85 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.29 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 8.94 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

C) (3-{6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}-1-甲基-3-側氧基丙基)胺甲酸三級丁基酯

使用[3-(6-氯吡啶-3-基)-1-甲基-3-側氧基丙基]胺甲酸

三級丁基酯，以與實施例 1 之步驟C相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 452.0.

D) N-(3-{6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}-1-甲基-3-側氧基丙基)乙醯胺

使用(3-{6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}-1-甲基-3-側氧基丙基)胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 1 之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 48

[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸甲基酯

使用[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例17之步驟A相同方式，獲得標題化合物。

實施例 49

N-[(1S)-3-{6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}-1-甲基丙基]乙醯胺

A) 2-(5-溴吡啶-2-基)-6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑

使用5-溴吡啶-2-羧酸及4-胺基苯-1,3-二醇鹽酸鹽，以與實施例2之步驟C至D及實施例 1 之步驟A相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.21-0.45 (2H, m), 0.53-0.76 (2H, m), 1.09-1.44 (1H, m), 3.92 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.3 Hz),

7.74 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.11-8.21 (1H, m), 8.24-8.44 (1H, m), 8.91 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

B) [(1S)-3-{6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}-1-甲基丙-2-炔-1-基]胺甲酸三級丁基酯

於氬氛圍下，2-(5-溴吡啶-2-基)-6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑(200mg)、[(1S)-1-甲基丙-2-炔-1-基]胺甲酸三級丁基酯(196mg)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)(20.3mg)、碘化亞銅(I)(11.0mg)、三乙基胺(0.081mL)及DMF(5mL)之混合物於80°C攪拌8小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈黃色粉末(150mg)。

MS (ESI⁺): $[M+H]^+$ 434.5.

C) N-[(1S)-3-{6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}-1-甲基丙-2-炔-1-基]乙醯胺

使用[(1S)-3-{6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}-1-甲基丙-2-炔-1-基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺): $[M+H]^+$ 376.1.

D) N-[(1S)-3-{6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}-1-甲基丙基]乙醯胺

於氬氛圍下，N-[(1S)-3-{6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}-1-甲基丙-2-炔-1-基]乙醯胺(98.0 mg)、10% 鈀/碳(含有水(50%))，19.6mg)、甲醇(5mL)及THF

(1mL)之混合物於50°C攪拌4小時。經由過濾移除催化劑，且減壓濃縮所得濾液。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯/甲醇)製得標題化合物呈黃色晶體(37.0mg)。

實施例 50

N-[(1S)-2-({6-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) [(1S)-2-({6-[(2,5-二羥基苯基)胺甲醯基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-3-氟吡啶-2-羧酸，以與實施例 2之步驟C相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 422.3.

B) [(1S)-2-({6-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-2-({6-[(2,5-二羥基苯基)胺甲醯基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 2之步驟D至E相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 458.2.

C) N-[(1S)-2-({6-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-({6-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 51

N-[(1S)-2-{[6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)-5-氟吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) [(1S)-2-{[6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)-5-氟吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-2-({6-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯及乙基碘，以與實施例 2之步驟D至E相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 432.1.

B) N-[(1S)-2-{[6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)-5-氟吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-{[6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)-5-氟吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 52

N-[(1S)-2-({6-[6-(2-氟丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

[(1S)-2-({6-[6-(2-羥基丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(1.02g)(使用[(1S)-2-{[6-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(4.00g)及1-溴丙-2-酮(1.56g)以與實施例2之步驟E及實施例24之步驟F相同方式獲得)、雙(2-甲氧基乙基)胺基硫酸三氟化物(0.848mL)及甲苯(10mL)之混合物於室溫攪拌1小時。對反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機

層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得[(1S)-2-({6-[6-(2-氟丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯。使用所得化合物，以與實施例 1之步驟D相同方式，獲得標題化合物(61.3mg)。

實施例 53

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-2-基 乙酸酯

[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(2.34 g)、間-氯過苯甲酸(2.66g)及乙腈(30mL)之混合物於50℃攪拌隔夜。對反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和硫代硫酸鈉水溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1-氧基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯及雜質之混合物(200mg)。前述[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1-氧基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(200mg，與雜質之混合物)、乙酸酐(224mg)及甲苯(5mL)之混合物於110℃攪拌隔夜。反應混合物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色油

(111mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.26-0.42 (2H, m), 0.53-0.68 (2H, m), 1.11 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.21-1.33 (1H, m), 1.39 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.78-4.03 (5H, m), 6.92 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

B) [(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

乙酸3-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)-6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-2-基酯 (111mg)、THF(1mL)、甲醇(1mL)及1M氫氧化鋰水溶液(1mL)之混合物於0°C攪拌2小時。反應混合物以1M鹽酸於0°C中和，且以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物與甲苯(2mL)、甲基碘(0.021mL)及碳酸銀(I)(92mg)混合，且所得混合物於85°C攪拌3日。對反應混合物再添加甲基碘(0.021mL)及碳酸銀(I)(92mg)，且混合物於85°C攪拌4小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈白色粉末(70.0mg)。

MS (ESI $^{+}$): $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 470.3.

C) N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-2-

甲氧基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 376.1.

實施例 54

N-[(1S)-2-{{6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基}氧基}-1-甲基乙基]-2,2,2-三氟乙醯胺

[(1S)-2-{{6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基}氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(300mg)、乙酸乙酯(10mL)及4M 氯化氫/乙酸乙酯(10mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。減壓蒸發溶劑，殘餘物溶解於吡啶(3mL)，且對其添加三氟乙酸酐(0.150mL)。混合物於室溫攪拌2小時。對反應混合物進一步添加三氟乙酸酐 (0.301mL)，且混合物於室溫攪拌2小時。對反應混合物添加水及1M鹽酸，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)，以及再結晶(乙酸乙酯)製得標題化合物呈白色晶體(205mg)。

實施例 55

N-[(1S)-2-{{6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基}氧基}-1-甲基乙基]-2,2-二氟乙醯胺

[(1S)-2-{{6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基}氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(300mg)、乙酸乙酯

(5mL)及4M 氯化氫/乙酸乙酯(5mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。減壓蒸發溶劑，且殘餘物與二氟乙酸(105mg)、WSC(209mg)、HOBt(167mg)、三乙基胺(0.506mL)及DMF(3mL)混合。混合物於室溫攪拌3日。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)，以及再結晶(乙酸乙酯)製得標題化合物呈白色晶體(164mg)。

實施例 56

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1-氧基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) [(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1-氧基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(529mg)、間-氯過苯甲酸(602mg)及乙腈(10mL)之混合物於室溫攪拌8小時。對反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和硫代硫酸鈉水溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈淺黃色固體(134mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 456.4.

B) N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1-氧基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1-氧基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 57

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 1-[2-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基]丙-2-酮

於冰冷卻下，對2-[2-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基]-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(3.00g)於THF之溶液(50mL)滴加溴化甲基鎂(19.6mL，1.4M，甲苯-二乙基醚之混合溶液(3/1))。混合物於室溫攪拌3小時，倒入至飽和氯化銨水溶液，且以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色油(1.29 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.20-0.40 (2H, m), 0.46-0.69 (2H, m), 0.99-1.39 (1H, m), 2.14 (3H, s), 3.77-3.87 (4H, m), 6.91 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

B) N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用1-[2-溴-4-(環丙基甲氧基)苯基]丙-2-酮，以與實施例 24之步驟E及G至I相同方式，獲得標題化合物。

實施例 58

N-[(1S)-2-({2-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]嘧啶

-5-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 2-(5-溴嘧啶-2-基)-6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑

使用5-溴嘧啶-2-羧酸及4-胺基苯-1,3-二醇鹽酸鹽，以與實施例2之步驟C至E相同方式，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.29-0.43 (2H, m), 0.51-0.72 (2H, m), 1.15-1.40 (1H, m), 3.93 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.23 (2H, s).

B) 2-[5-(苄基氧基)嘧啶-2-基]-6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑

於氬氛圍下，2-(5-溴嘧啶-2-基)-6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑(260mg)、苄基醇(812mg)、碳酸鉍(368mg)、碘化亞銅(I)(14.3mg)、1,10-啡啉(27.0mg)及甲苯(5mL)之混合物於110°C攪拌3日。濾除沉澱物，減壓濃縮濾液。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈淺黃色固體(205mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.31-0.43 (2H, m), 0.52-0.68 (2H, m), 1.16-1.34 (1H, m), 3.92 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.40 (2H, s), 7.05 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz), 7.32-7.59 (6H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.83 (2H, s).

C) N-[(1S)-2-({2-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]嘧啶-5-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用2-[5-(苄基氧基)嘧啶-2-基]-6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑，以與實施例8之步驟H，實施例2之步驟A及

實施例1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例59

N-{(1S)-2-[4-(5-甲氧基-2H-吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

N-{(1S)-2-[4-(5-甲氧基-2H-吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

使用[4-(苄基氧基)苯基]胍鹽酸鹽(2.0g)及1-溴-2-(溴甲基)-4-甲氧基苯(2.23g)，以與實施例12之步驟A至E相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(75.6mg)。

實施例 60

N-[(1S)-2-({6-[6-(3,3-二氟丁氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 甲烷磺酸3,3-二氟丁基酯

0°C，對3,3-二氟丁烷-1-醇(2.60g)及三乙基胺(6.58mL)於THF(50mL)之溶液滴加甲烷磺醯基氯(2.74mL)，且混合物於室溫攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈淺黃色油(2.69g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.66 (3H, t, J = 19.3 Hz), 2.38 (2H, tt, J = 15.8, 6.4 Hz), 3.21 (3H, s), 4.34 (2H, t, J = 6.4 Hz).

B) [(1S)-2-({6-[6-(3,3-二氟丁氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用[(1S)-2-({6-[6-(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯 and 3,3-二氟丁基甲烷磺酸酯，以與實施例 2之步驟C至D相同方式，獲得標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 496.1.

C) N-[(1S)-2-({6-[6-(3,3-二氟丁氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-({6-[6-(3,3-二氟丁氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 1之步驟D相同方式，獲得標題化合物。

實施例 61

1-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]脲

[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(310mg)及4M 氯化氫/乙酸乙酯(5mL)之混合物於室溫攪拌1小時。對反應混合物添加二乙基醚。過濾收集所得沉澱物，且以乙酸乙酯洗滌而製得(2S)-1-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}丙-2-胺鹽酸鹽(255mg)。(2S)-1-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}丙-2-胺鹽酸鹽 (84mg)、異氰酸(三甲基)矽基酯(78mg)、三乙基胺(68mg)及THF(1mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。減壓蒸發溶劑，殘餘物以乙酸乙酯及THF稀釋，且混合物以水洗滌。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，

減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色晶體(39.5mg)。

實施例 62

1-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]-3-甲基脲

[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(310mg)及4M 氯化氫/乙酸乙酯(5mL)之混合物於室溫攪拌1小時。對反應混合物添加二乙基醚，過濾收集所得沉澱，且以乙酸乙酯洗滌而製得 (2S)-1-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}丙-2-胺鹽酸鹽(255mg)。

(2S)-1-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}丙-2-胺鹽酸鹽(84mg)、異氰酸甲基酯(38.5mg)、三乙基胺(68mg)及THF(1mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。減壓蒸發溶劑，殘餘物以乙酸乙酯稀釋，且混合物以水洗滌。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色晶體(51.9mg)。

實施例 63

3-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]-1,1-二甲基脲

[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(310mg)及4M 氯化氫/

乙酸乙酯(5mL)之混合物於室溫攪拌1小時。對反應混合物添加二乙基醚，過濾收集所得沉澱，且以乙酸乙酯洗滌而製得(2S)-1-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}丙-2-胺鹽酸鹽(255mg)。(2S)-1-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}丙-2-胺鹽酸鹽(84mg)、二甲基胺甲鹽基氯(72.5mg)、三乙基胺(68mg)及THF(1mL)之混合物於50℃攪拌隔夜。減壓蒸發溶劑，殘餘物以乙酸乙酯稀釋，且混合物以水洗滌。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈淺黃色粉末(42.8mg)。

實施例 64

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-7-氟-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 4-(環丙基甲氧基)-2,3-二氟苯甲醛

使用2,3-二氟-4-羥基苯甲醛(316mg)，以與實施例2之步驟E，獲得標題化合物呈棕色油(397mg)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.40 (2H, q), 0.66-0.75 (2H, m), 1.25-1.41 (1H, m), 3.98 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.82 (1H, ddd, $J = 8.8, 6.9, 1.7$ Hz), 7.54-7.65 (1H, m), 10.19 (1H, s).

B) [(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-7-氟-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

之混合物4-(環丙基甲氧基)-2,3-二氟苯甲醛(397mg)，三級丁基[(1S)-2-(4-胺基苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級

丁基酯(498mg)及乙醇(12mL) 迴流攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物，疊氮化鈉(507mg)及DMF(8mL)添加至殘餘物，且混合物於140°C攪拌隔夜。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈黃色固體(74.5mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 456.0.

● C) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-7-氟-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-7-氟-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(75.3mg)，以與實施例25之步驟G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(49mg)。

實施例 65

● N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-4-氟-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用2,6-二氟-4-羥基苯甲醛(316mg)，以與實施例2之步驟E，實施例64之步驟B及實施例25之步驟G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(167mg)。

實施例 66

● N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-5-氟-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用2,5-二氟-4-羥基苯甲醛(316mg)，以與實施例2之

步驟E，實施例64之步驟B及實施例25之步驟G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(33.6mg)。

實施例 67

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 4-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯甲醛

使用4-甲基-3-硝基酚(49.1g)及(溴甲基)環丙烷(47.6 g)，以與實施例25之步驟A至C相同方式，獲得標題化合物呈黃色晶體(20.89 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.37-0.45 (2H, m), 0.66-0.77 (2H, m), 1.22-1.39 (1H, m), 3.95 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.29 (1H, s).

B) [(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用4-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯甲醛(547mg)及 [(1S)-2-(4-胺基-3-氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(703mg)，以與實施例25之步驟F相同方式，獲得標題化合物呈黃色固體(835mg)。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.4.

C) (2S)-1-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}丙-2-胺

[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(544mg)及4M 氯化

氮/乙酸乙酯(5mL)之混合物於室溫攪拌1小時。減壓濃縮反應混合物，對所得殘餘物添加飽和碳酸氫鈉水溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取二次。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑而製得標題化合物呈橙色油(424mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 356.2.

D) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

(2S)-1-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}丙-2-胺(211mg)、乙醯基氯(70mg)、三乙基胺(90mg)及THF(4mL)之混合物於室溫攪拌1小時。減壓蒸發溶劑，殘餘物以乙酸乙酯稀釋，且混合物以水洗滌。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)，以及再結晶(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色晶體(94mg)。

實施例 68

1-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]脲

(2S)-1-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}丙-2-胺(211mg)、異氰酸(三甲基)矽基酯(137mg)及THF(4mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。減壓蒸發溶劑，殘餘物以乙酸乙酯稀釋，且混合物以水洗滌。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水

硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)，以及再結晶(乙醇/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色晶體(117mg)。

實施例 69

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]-2-氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用2-氟-4-硝基酚(471mg)及4-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯甲醛(623mg)，以與實施例25之步驟D至G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(57mg)。

實施例 70

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]-2,5-二氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用2,5-二氟-4-硝基酚(525mg)及4-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯甲醛(231mg)，以與實施例 25之步驟D至G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(59.6mg)。

實施例71

N-[(1S)-2-{4-[7-氯-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 6-(環丙基甲氧基)-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶

於氬氛圍下，三(1-甲基乙基)(4-硝基苯氧基)矽烷(1.50 g)、10% 鈀/碳(含有水(50%)，150mg)及乙酸乙酯(20mL)之混合物於室溫攪拌1小時。經由過濾移除催化劑，且減壓濃縮所得濾液。所得棕色油及4-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯

甲醛(1.12 g)於乙醇(20mL)之溶液於70°C攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物，亞磷酸三乙基酯(5mL)對其添加，且混合物於130°C攪拌4小時。反應混合物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈黃色固體(6.53 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.36-0.44 (2H, m), 0.61-0.73 (2H, m), 1.09-1.16 (18H, m), 1.24-1.39 (4H, m), 3.87 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 6.93-7.02 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.64-7.72 (2H, m), 8.20 (1H, s).

B) 7-氯-6-(環丙基甲氧基)-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶

6-(環丙基甲氧基)-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶(1.23g)、N-氯琥珀醯亞胺(389mg)及乙酸(10mL)之混合物於100°C攪拌隔夜。反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中和，且以乙酸乙酯萃取。分離之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈淺黃色油(1.20 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.35-0.43 (2H, m), 0.58-0.69 (2H, m), 1.10-1.14 (18H, m), 1.25-1.39 (4H, m), 4.01 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.93-7.03 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.68-7.77 (2H, m), 8.29 (1H, s).

C) 4-[7-氯-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]酚

於室溫，對7-氯-6-(環丙基甲氧基)-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶(112mg)於THF(1mL)之溶液

添加四丁基氟化銨之THF溶液(1.0 M, 0.71mL)，且混合物攪拌1小時。減壓蒸發溶劑，添加水至殘餘物，且混合物以乙酸乙酯萃取。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色晶體(44.6mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 315.1.

D) N-[(1S)-2-{4-[7-氯-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用4-[7-氯-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]酚(43mg)，以與實施例25之步驟D及G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(20.4mg)。

實施例 72

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-甲基-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 6-(環丙基甲氧基)-3-甲基-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶

於-78°C，氬氛圍下，對6-(環丙基甲氧基)-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶(218mg)於THF(5mL)之溶液滴加二異丙醯胺鋰之THF溶液(1.11 M, 0.59mL)，且混合物攪拌30分鐘。於-78°C，對反應混合物添加甲基碘(142mg)，且混合物攪拌1.5小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取二次。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽

膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色油(159mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 451.3.

B) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-甲基-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用6-(環丙基甲氧基)-3-甲基-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶(271mg)，以與實施例 71之步驟C，實施例 25之步驟D及步驟G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(156mg)。

實施例 73

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-氟-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 6-(環丙基甲氧基)-3-氟-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶

於-78℃，氬氛圍下，對6-(環丙基甲氧基)-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶(218mg)於THF(2.5mL)之溶液滴加二異丙醯胺鋰之THF溶液(1.11 M, 0.59mL)，且混合物攪拌30分鐘。於-78℃，對反應混合物添加N-氟苯磺醯亞胺(236mg)，且混合物於0℃攪拌 1.5小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取二次。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色晶體(110mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 455.2.

B) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-氟-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 6-(環丙基甲氧基)-3-氟-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶(165mg)，以與實施例71之步驟C及實施例25之步驟D及G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(97mg)。

實施例 74

N-[(1S)-2-{4-[7-溴-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 7-溴-6-(環丙基甲氧基)-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶

對6-(環丙基甲氧基)-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶(1.31g)於乙酸乙酯(15mL)之溶液添加N-溴琥珀醯亞胺(0.56g)及偶氮雙異丁腈(99mg)，且混合物於80°C攪拌3小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取二次。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈橙色油(1.41 g)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.35-0.45 (2H, m), 0.59-0.69 (2H, m), 1.09-1.16 (18H, m), 1.21-1.41 (4H, m), 4.01 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.96-7.03 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.70-7.78 (2H, m), 8.33 (1H, s).

B) N-[(1S)-2-{4-[7-溴-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 7-溴-6-(環丙基甲氧基)-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶(920mg)，以與實施例71之步驟C及實施例25之步驟D及G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(585mg)。

實施例 75

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 6-(環丙基甲氧基)-3-iodo-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶

於-78°C，氬氛圍下，對6-(環丙基甲氧基)-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶(803mg)於THF(6mL)之溶液滴加二異丙醯胺鋰之THF溶液(1.11M, 3.3mL)，且混合物於0°C攪拌2小時。對反應混合物添加碘(933mg)於THF(3mL)之溶液，且混合物於0°C攪拌1小時。對反應混合物添加飽和硫代硫酸鈉溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取二次。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。所得經體由甲醇再結晶而製得標題化合物呈無色晶體(782mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 563.3.

B) 甲基 ({4-[6-(環丙基甲氧基)-3-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}磺醯基)(二氟)乙酸酯

氬氛圍下，6-(環丙基甲氧基)-3-碘-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶(500mg)、碘化亞銅(I)(169mg)、二氟(氟磺醯基)乙酸甲基酯(1.71g)及DMF(4mL)之混合物

於80℃攪拌1小時。反應混合物經由矽藻土過濾，且減壓濃縮濾液。飽和氯化銨水溶液添加至殘餘物，且混合物以乙酸乙酯萃取二次。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色晶體(365mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 521.0.

C) 4-[6-(環丙基甲氧基)-3-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基]酚

於室溫，對({4-[6-(環丙基甲氧基)-3-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}磺醯基)(二氟)乙酸甲基酯(365mg)於甲醇(4mL)之溶液滴加27%甲氧鈉甲醇溶液(1mL)，且混合物攪拌3小時。反應混合物以飽和氯化銨水溶液中中和，且以乙酸乙酯萃取二次。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色粉末(179mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 349.3.

D) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 4-[6-(環丙基甲氧基)-3-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基]酚(179mg)，以與實施例25之步驟D及G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(117mg)。

實施例 76

N-[(1S)-2-{4-[3-cyano-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 6-(環丙基甲氧基)-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯

基)-2H-吡啶-3-甲腈

6-(環丙基甲氧基)-3-碘-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶(281mg)、三(二亞苄基丙酮)二鈮(0)(92mg)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(111mg)、氰化鋅(88mg)、鋅粉(33mg)及N,N-二甲基乙醯胺(3mL)之混合物於120°C攪拌 1.5小時。反應混合物經由矽膠過濾，且減壓濃縮濾液。對殘餘物添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌三次，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色晶體(189mg)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.36-0.45 (2H, m), 0.64-0.75 (2H, m), 1.10-1.16 (18H, m), 1.23-1.38 (4H, m), 3.88 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.99-7.07 (3H, m), 7.07-7.12 (1H, m), 7.63-7.73 (3H, m).

B) N-[(1S)-2-{4-[3-氟基-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用6-(環丙基甲氧基)-2-(4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯基)-2H-吡啶-3-甲腈(187mg)，以與實施例 71之步驟C及實施例 25之步驟D及G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(76.7mg)。

實施例 77

N-[(1S)-2-{4-[7-氟基-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

氬氛圍下，N-[(1S)-2-{4-[7-溴-6-(環丙基甲氧基)-2H-

吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺(150mg)、三(二亞苄基丙酮)二鈾(0)(45mg)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(54.4mg)、氰化鋅(57.7mg)、鋅粉(10.7mg)及N,N-二甲基乙醯胺(3mL)之混合物於120°C攪拌 1.5小時。反應混合物經由矽膠過濾，且減壓濃縮濾液。對殘餘物添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌三次，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色晶體(54.5mg)。

實施例 78

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-7-甲基-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

氮氛圍下，N-[(1S)-2-{4-[7-溴-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺(200mg)、肆(三苯基膦)鈾(0)(101mg)、甲基硼酸(131mg)、碳酸鈉水溶液(2M, 0.66mL)及甲苯(1mL)之混合物於120°C攪拌 1小時。反應混合物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)，且以HPLC分離(C18, 移動相：水/乙腈(含有0.1% TFA))。對所得分液添加飽和碳酸氫鈉水溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取。所得有機層以無水硫酸鎂乾燥，且減壓濃縮而製得標題化合物呈無色晶體(22.5mg)。

實施例 79

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]-2-甲基苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 2-甲基-4-硝基酚(306mg)，以與實施例 25之步

驟D至G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(115mg)。

實施例 80

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]-3-甲基苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 3-甲基-4-硝基酚(306mg)，以與實施例 25之步驟D至G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(137mg)。

實施例 81

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]-3,5-二氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 2,6-二氟-4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯胺

4-胺基-3,5-二氟酚(580mg)、咪唑(354mg)、三異丙基矽烷氯化物(848mg)及DMF(12mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。減壓蒸發溶劑，水添加至殘餘物，且混合物以乙酸乙酯萃取。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈淺棕色油(1.0 g)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.06-1.11 (18H, m), 1.14-1.32 (3H, m), 3.38 (2H, brs), 6.28-6.53 (2H, m).

B) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]-3,5-二氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用2,6-二氟-4-{[三(1-甲基乙基)矽基]氧基}苯胺(1.0g)及4-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯甲醛(734mg)，以與實施例 25之步驟F，實施例 71之步驟C及實施例25之步驟D及G相

同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(27.6mg)。

實施例 82

N-[(1S)-2-{3-氯-4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 4-胺基-3-氯酚鹽酸鹽(580mg)及4-(環丙基甲氧基)-2-硝基苯甲醛(353mg)，以與實施例81之步驟A相同方式，實施例25之步驟F，實施例71之步驟C及實施例25之步驟D及G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(263mg)。

實施例 83

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡啶並[1,2-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 2-溴-5-(環丙基甲氧基)吡啶

使用 6-溴吡啶-3-醇(5.22g)，以與實施例 2之步驟E相同方式，獲得標題化合物呈無色油(6.82 g)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 228.1.

B) 5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-胺

氮氣圍下，2-溴-5-(環丙基甲氧基)吡啶(5.65 g)、三(二亞苄基丙酮)二鈣(0) (454mg)、1,1'-聯萘 -2,2'-二基1雙(二苯基膦)(925mg)、1,1-二苯基甲胺(5.42 g)、三級丁氧鈉(3.33 g)及甲苯(50mL)之混合物於80°C攪拌 3小時。減壓濃縮反應混合物，且殘餘物以THF (15mL)稀釋。對其添加1M鹽酸(15mL)，且混合物於室溫攪拌30分鐘。對其添加6M鹽酸(6mL)，由水層分離有機層。經分離之有機層以1M鹽酸萃取。合併之水層以8M氫氧化鈉水溶液中和，且以乙酸乙酯

萃取二次。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)，以及再結晶(己烷/二乙基醚)製得標題化合物呈無色晶體(3.67 g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 165.1.

C) 4-[6-(環丙基甲氧基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]酚

5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-胺(328mg)、2-溴-1-(4-羥基苯基)乙酮(430mg)及乙醇(10mL)之混合物於80°C攪拌 4小時。使反應混合物冷卻至室溫，且過濾收集所得晶體。所得晶體溶解於飽和碳酸氫鈉溶液及THF，且該溶液以乙酸乙酯萃取二次。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑而製得標題化合物呈棕色固體(561mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 281.2.

D) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用4-[6-(環丙基甲氧基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]酚(561mg)，以與實施例 25之步驟D及G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(39.8mg)。

實施例 84

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)咪唑並[1,5-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) [(1S)-2-(4-碘苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用4-碘酚(5.50g)，以與實施例1之步驟B相同方式，

獲得標題化合物呈無色晶體(4.71g)。

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 278.0.

B) 5-(環丙基甲氧基)-2-[(三甲基矽基)乙炔基]吡啶

於氬氛圍下，2-溴-5-(環丙基甲氧基)吡啶(1.145g)、雙(三苯基膦)鈹(II)二氯化物(175mg)、碘化亞銅(I)(48mg)、三甲基矽基乙炔(737mg)三乙基胺(759mg)及DMF(15mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物，殘餘物以乙酸乙酯及水稀釋，且混合物經由矽藻土過濾。由有機層分離水層。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈黃色油(774mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 246.1.

C) 5-(環丙基甲氧基)-2-乙炔基吡啶

於室溫對5-(環丙基甲氧基)-2-[(三甲基矽基)乙炔基]吡啶(773mg)於THF(15mL)之溶液添加四丁基氟化銨之THF溶液(1.0M, 4.1mL)，且減壓濃縮反應混合物。殘餘物以乙酸乙酯及水稀釋，且由有機層分離水層。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色油(591mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 174.2.

D) [(1S)-2-(4-{[5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-基]乙炔基}苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於氬氛圍下，5-(環丙基甲氧基)-2-乙炔基吡啶(591mg)、[(1S)-2-(4-碘苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(1.67 g)、雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物(120mg)、碘化亞銅(I)(32.5mg)、三乙基胺(518mg)及DMF(10mL)之混合物於60℃攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物，殘餘物以乙酸乙酯及水稀釋，經由矽藻土過濾，且由有機層分離水層。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈黃色固體(1.40 g)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 423.2.

E) [(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

(胺基氧基)(羥基)硫烷二氧化物(679mg)溶解於水(3mL)，且於0℃對其滴加飽和碳酸氫鈉溶液以中和溶液。於室溫，對所得混合物添加[(1S)-2-(4-{[5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-基]乙炔基}苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(845mg)於甲醇(5mL)之溶液，且混合物於60℃攪拌隔夜，且減壓濃縮。對殘餘物添加DMF(8mL)及碳酸鉀(829mg)，且混合物於室溫攪拌4小時。減壓濃縮反應混合物，殘餘物以乙酸乙酯及水稀釋，且由有機層分離水層。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色固體

(134mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 438.2.

F) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(134mg)，以與實施例 25之步驟G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(89.8mg)。

實施例 85

N-[(1S)-2-[4-(6-乙氧基吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 5-乙氧基-2-[(三甲基矽基)乙炔基]吡啶

使用6-溴吡啶-3-醇(3.48g)，以與實施例25之步驟A及實施例84之步驟B相同方式，獲得標題化合物呈黃色油(2.74 g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 220.1.

B) 5-乙氧基-2-乙炔基吡啶

於室溫，對5-乙氧基-2-[(三甲基矽基)乙炔基]吡啶(2.74g)於甲醇(40mL)之溶液添加8M氫氧化鈉水溶液(3.73 mL)，且減壓濃縮反應混合物。殘餘物以乙酸乙酯及水稀釋，且由有機層分離水層。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈淺棕色粉末(1.72g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 148.3.

C) [(1S)-2-{4-[(5-乙氧基吡啶-2-基)乙炔基]苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

使用5-乙氧基-2-乙炔基吡啶(1.63g)，以與實施例 84之步驟D相同方式，獲得標題化合物呈黃色粉末(2.22g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.3.

D) {(1S)-2-[4-(6-乙氧基吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

於室溫，對[(1S)-2-{4-[(5-乙氧基吡啶-2-基)乙炔基]苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(2.25g)於THF(30mL)之溶液添加2-[(胺基氧基)磺醯基]-1,3,5-三甲基苯(1.75g，含有水)，且混合物攪拌1小時後，減壓濃縮。對殘餘物添加DMF(20mL)及碳酸鉀(1.18g)，且混合物於室溫攪拌2小時。減壓濃縮反應混合物，殘餘物以乙酸乙酯及水稀釋，且由有機層分離水層。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色晶體(1.18g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 412.3.

E) N-{(1S)-2-[4-(6-乙氧基吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

使用{(1S)-2-[4-(6-乙氧基吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(200mg)，以與實施例 25之步驟G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(75mg)。

實施例 86

N-{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-3-氟吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

A) {(1S)-2-[4-(6-乙氧基-3-氟吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

{(1S)-2-[4-(6-乙氧基吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(400mg)、1,1'-二氟-2,2'-聯吡啶鎘雙(四氟硼酸鹽)(358mg)及乙腈(3mL)之混合物於室溫攪拌3小時。反應混合物以中和飽和碳酸氫鈉水溶液，且以乙酸乙酯萃取。經分離之水層以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色晶體(129mg)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.41-1.51 (12H, m), 3.92-4.14 (5H, m), 4.78 (1H, brs), 6.88 (1H, dd, $J = 9.6, 2.1$ Hz), 6.95-7.03 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.88-7.95 (2H, m).

B) N-{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-3-氟吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

使用 {(1S)-2-[4-(6-乙氧基-3-氟吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(128mg)，以與實施例 25之步驟G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(66mg)。

實施例 87

1-[(1S)-2-({6-[6-(3,3-二氟丁氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]脲

使用[(1S)-2-({6-[6-(3,3-二氟丁氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯，以與實施例 22相同方式，獲得標題化合物。

實施例 88

N-{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-7-氟吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

A) {(1S)-2-[4-(6-乙氧基-7-氟吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

於-78℃，氬氛圍下，對{(1S)-2-[4-(6-乙氧基吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(580mg)於THF(10mL)之溶液滴加正丁基鋰之己烷溶液(1.6 M, 2.2mL)，且混合物攪拌1.5小時。於-78℃，對反應混合物添加N-氟苯磺醯亞胺(578mg)，且混合物於室溫攪拌1小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取二次。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈淺黃色固體(187mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 430.3.

B) N-{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-7-氟吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

使用{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-7-氟吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(187mg)，以與

實施例25之步驟G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(108mg)。

實施例 89

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 2-[4-(苄基氧基)苯基]-6-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶

(胺基氧基)(羥基)硫烷二氧化物(3.39g)溶解於水(10 mL)，於0°C 對其滴加飽和碳酸氫鈉溶液以中和該溶液。於0°C，對所得混合物添加5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-胺(1.64g)於乙醇(25mL)之溶液，且混合物於70°C攪拌3日。對反應混合物添加4-(苄基氧基)苯甲醛(2.12g)及碳酸鉀(4.15g)，且混合物於70°C攪拌2小時。減壓濃縮反應混合物，殘餘物以乙酸乙酯及水稀釋，且由有機層分離水層。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈黃色固體(134mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 372.2.

B) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 2-[4-(苄基氧基)苯基]-6-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶(453mg)，以與實施例12之步驟C及實施例 25之步驟D及G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(124mg)。

實施例 90

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 甲基 5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)吡啶-2-羧酸甲基酯

使用甲基5-羥基吡啶-2-羧酸甲基酯(2.60g)，以與實施例1之步驟B相同方式，獲得標題化合物呈白色固體(4.78g)。
MS (ESI+): $[M+H]^+$ 311.2.

B) {(1S)-2-[(6-甲醯基吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

於-78°C，對5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)吡啶-2-羧酸甲基酯(4.78g)於THF(75mL)之溶液添加氫化二異丁基鋁之甲苯溶液(1.0M, 30.8mL)，且於氫氛圍下，混合物於-20°C攪拌2小時。於-78°C，對其添加硫酸鈉十水合物(22.7g)，且混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物經由矽藻土過濾，且減壓蒸發濾液之溶劑而製得標題化合物呈淺黃色固體(4.30 g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 281.2.

C) [(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於室溫，對5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-胺(821mg)於THF(30mL)之溶液添加2-[(胺基氧基)磺醯基]-1,3,5-三甲基苯(800mg，含有水)，且混合物攪拌隔夜後，減壓濃縮。對殘餘物添加DMF(20mL)、{(1S)-2-[(6-甲醯基吡啶-3-基)氧基]}

-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(1.40g)及碳酸鉀(1.04 g)，且混合物於60℃攪拌3日。減壓濃縮反應混合物，殘餘物以乙酸乙酯及水稀釋，且由有機層分離水層。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色固體(700 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 440.2.

D) (2S)-1-({6-[6-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)丙-2-胺

使用[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(700mg)，以與實施例 67之步驟C相同方式，獲得標題化合物呈黃色膠狀物(491mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 340.1.

E) N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用(2S)-1-({6-[6-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)丙-2-胺(245mg)，以與實施例67之步驟D相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(224mg)。

實施例 91

1-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]脲

使用(2S)-1-({6-[6-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]

吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)丙-2-胺(245mg)，以與實施例 68相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(157mg)。

實施例 92

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-氟咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 4-[6-(環丙基甲氧基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]苯基 乙酸酯

使用 4-[6-(環丙基甲氧基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]酚(487mg)，以與相同方式實施例 67之步驟D，獲得標題化合物呈淺棕色粉末(494mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 323.2.

B) 4-[6-(環丙基甲氧基)-3-氟咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]酚

4-[6-(環丙基甲氧基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]苯基乙酸酯(425mg)，2,6-二氯-1-氟吡啶鎗三氟甲烷磺酸鹽(1.25 g)及乙腈(6mL)之混合物於室溫攪拌4小時。對反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取二次。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)，且所得化合物溶解於甲醇(6mL)。於室溫添加1M 氫氧化鈉水溶液(0.66mL)，且混合物攪拌1小時後，減壓濃縮。殘餘物以乙酸乙酯及水稀釋，且混合物以1M鹽酸中和，且由有機層分離水層。經分離之水層以乙酸乙酯再次萃取。合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以鹼性矽膠管柱純化(己烷/乙

酸乙酯)製得標題化合物呈淺棕色粉末(54mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 299.2.

C) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-氟咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 4-[6-(環丙基甲氧基)-3-氟咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]酚(53.6mg)，以與實施例 25之步驟D及G相同方式，獲得標題化合物呈暗黃色固體(9.4mg)。

實施例 93

N-[(1S)-2-[4-(6-乙氧基吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基)-3-氟苯氧基]-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 4-溴-3-氟酚(5.0g)及 2-溴-5-乙氧基吡啶(2.74g)，以與實施例1之步驟B相同方式，實施例84之步驟B相同方式，實施例85之步驟B相同方式，實施例84之步驟D，實施例85之步驟D及實施例25之步驟G相同方式，獲得標題化合物呈淺粉色晶體(91.4mg)。

實施例 94

N-[(1S)-2-({6-[7-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺

使用 4-(苄基氧基)吡啶-2-胺(360mg)，以與實施例 90之步驟C，實施例12之步驟C，實施例2之步驟E及實施例 25之步驟G相同方式，獲得標題化合物 呈無色晶體(42.9mg)。

實施例 95

N-[(1S)-2-{4-[7-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) 4-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)苯甲酸
甲基酯

使用4-羥基苯甲酸甲基酯(1.52 g)，以與實施例 1之步驟B相同方式，獲得標題化合物呈無色固體(2.36 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.45 (9H, s), 3.89 (3H, s), 3.98 (2H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.07 (1H, brs), 4.71 (1H, brs), 6.78-7.01 (2H, m), 7.84-8.14 (2H, m).

B) [(1S)-2-(4-甲醯基苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基
酯

於 -78°C ，對甲基 4-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)苯甲酸酯(816mg)於THF(10mL)之溶液添加氫化二異丁基鋁之甲苯溶液(1.0 M, 5.28mL)，且混合物於氬氛圍下於室溫攪拌30分中。於 -78°C 對其添加硫酸鈉十水合物(22.7g)，且混合物於室溫攪拌3小時。反應混合物經由矽藻土過濾，且減壓蒸發濾液之溶劑而製得{(1S)-2-[4-(羥基甲基)苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯甲基 4-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)苯甲酸甲基酯之混合物呈淺黃色油813mg)。前述{(1S)-2-[4-(羥基甲基)苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯及4-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)苯甲酸甲基酯，三氧化硫吡啶錯合物(657mg)、DMSO(7mL)及三乙基胺(3mL)之混合物(813mg)於室溫攪拌2小時。添加水至反應混合物，且混合物以乙酸乙酯萃取二次。合併之有機層以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸發溶劑。殘餘物以矽膠

管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物呈無色油(504mg)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 3.95-4.13 (3H, m), 4.70 (1H, brs), 6.97-7.08 (2H, m), 7.79-7.88 (2H, m), 9.89 (1H, s).

C) N-[(1S)-2-{4-[7-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

使用[(1S)-2-(4-甲醯基苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(502mg)及4-(苄基氧基)吡啶-2-胺 (360mg)，以與實施例 90之步驟C，實施例 12之步驟C，實施例 2之步驟E及實施例 25之步驟G相同方式，獲得標題化合物呈無色晶體(53.6mg)。

實施例 96

N-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

A) 甲烷磺酸(2,2-二氟環丙基)甲基酯

於 0°C ，甲烷磺醯基氯(1.43mL)滴加至(2,2-二氟環丙基)甲醇(1.00 g)及三乙基胺(2.58mL)於THF(10mL)之溶液。混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後真空濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(1.47 g)呈無色油。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.43 (1H, m), 1.57-1.79 (1H, m), 1.96-2.24 (1H, m), 3.05 (3H, s), 4.16-4.45 (2H, m).

B) {(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

於室溫，三乙基胺(14.1mL)添加至六氯乙烷(7.46 g)及三苯基膦(9.91 g)於乙腈(50mL)之溶液，且混合物於室溫攪拌10分鐘。然後添加[(1S)-2-({6-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(5.31 g)及乙腈(50mL)之混合物，且混合物於室溫攪拌2小時。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)而製得 [(1S)-2-{[5-氟-6-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(10.7g)呈與雜質之混合物。[(1S)-2-{[5-氟-6-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(4.28 g，與雜質之混合物)、甲烷磺酸(2,2-二氟環丙基)甲基酯(0.494g)、碳酸鉀(0.367g)及DMF (30mL)之混合物於60℃攪拌1小時。然後添加額外的甲烷磺酸(2,2-二氟環丙基)甲基酯(0.494 g)及碳酸鉀(0.367 g)，且混合物於60℃攪拌 1小時。然後添加額外的甲烷磺酸(2,2-二氟環丙基)甲基酯(0.494g)及碳酸鉀(0.367g)，且混合物於60℃攪拌1小時。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。分離有機層，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(1.39g)呈淺黃色固體。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 494.2.

C) N-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯 (690mg)、4M 氯化氫/乙酸乙酯 (10mL) 及乙酸乙酯 (10mL) 之混合物於室溫攪拌隔夜。減壓濃縮混合物。殘餘物與吡啶 (10mL) 及乙酸酐 (5mL) 混合。混合物於室溫攪拌隔夜。添加 1M 鹽酸，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷/乙酸乙酯) 及再結晶 (乙酸乙酯) 製得標題化合物 (496mg) 呈白色晶體。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.40-1.60 (1H, m), 1.66-1.81 (1H, m), 1.82 (3H, s), 2.18-2.41 (1H, m), 3.95-4.33 (5H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69-7.82 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.34-8.43 (1H, m).

mp 163 - 164°C

實施例 97

1-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}脲

之混合物 {(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯 (690mg)、4M 氯化氫/乙酸乙酯 (10mL) 及乙

酸乙酯(10mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。減壓濃縮混合物。殘餘物與THF(10mL)及三乙基胺(1.559mL)混合，然後添加異氰酸三甲基矽基酯(193mg)。混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯/甲醇)及再結晶(乙酸乙酯)製得標題化合物(315mg)呈淺黃色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10-1.19 (3H, m), 1.43-1.61 (1H, m), 1.65-1.87 (1H, m), 2.15-2.38 (1H, m), 3.76-4.43 (5H, m), 5.50 (2H, s), 6.12 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.67-7.87 (2H, m), 8.32-8.46 (1H, m).

實施例 98

N-{(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

A) 甲烷磺酸2-(2,2-二氟環丙基)乙基酯

於0°C，甲烷磺醯基氯(1.35mL)滴加至對2-(2,2-二氟環丙基)乙醇(1.42g)及三乙基胺(3.24mL)於THF(20mL)之溶液。混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(1.31g)呈淺黃色油。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17-1.30 (1H, m), 1.44-1.98 (4H, m), 3.19 (3H, s), 4.16-4.36 (2H, m).

B) {(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

於室溫，三乙基胺(14.1mL)添加至六氯乙烷(7.46 g)及三苯基膦(9.91g)於乙腈(50mL)之溶液，且混合物於室溫攪拌10分鐘。然後添加[(1S)-2-({6-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(5.31g)及乙腈(50mL)之混合物，且混合物於室溫攪拌2小時。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)而製得 [(1S)-2-{[5-氟-6-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(10.7g)呈與雜質之混合物。[(1S)-2-{[5-氟-6-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(4.28g，與雜質之混合物)、甲烷磺酸2-(2,2-二氟環丙基)乙基酯(0.531g)、碳酸鉀(0.367g)及DMF (30mL)之混合物於60℃攪拌 1小時。然後添加額外的甲烷磺酸2-(2,2-二氟環丙基)乙基酯(0.531g)及碳酸鉀(0.367g)，且混合物於60℃攪拌 1小時。然後添加額外的甲烷磺酸2-(2,2-二氟環丙基)乙基酯(1.06g)及碳酸鉀(0.733g)，且混合物於60℃攪拌 1小時。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。分離有機層，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(1.83 g)呈無色油。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 508.1.

C) N- $\{(1S)-2-[(6-\{6-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基\}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基\}$ 乙醯胺

$\{(1S)-2-[(6-\{6-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基\}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基\}$ 胺甲酸三級丁基酯(910mg)、4M氯化氫/乙酸乙酯(10mL)及乙酸乙酯(10mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。減壓濃縮混合物。殘餘物與吡啶(10mL) and 乙酸酐(5mL)混合。混合物於室溫攪拌隔夜。添加1M鹽酸，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)及再結晶(乙酸乙酯/己烷)製得標題化合物(475mg)呈白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13-1.39 (4H, m), 1.48-1.69 (1H, m), 1.73-2.10 (6H, m), 3.94-4.27 (5H, m), 7.05 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.67-7.86 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.33-8.44 (1H, m).

實施例 99

1- $\{(1S)-2-[(6-\{6-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基\}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基\}$ 脲

$\{(1S)-2-[(6-\{6-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基\}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基\}$ 胺甲酸三級丁基酯(910mg)、4M氯化氫/乙酸乙酯(10mL)及EtOAc (10mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。減壓濃縮混合物。殘餘物與THF (10mL)及三乙基胺(1.999mL)混合，然後添加異氰酸三甲基

矽基酯(248mg)。混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯/甲醇)及再結晶(乙酸乙酯)製得標題化合物(145mg)呈淺黃色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.07-2.01 (8H, m), 3.86-4.26 (5H, m), 5.51 (2H, s), 6.14 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.69-7.86 (2H, m), 8.30-8.48 (1H, m).

實施例 100

N-{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-3-氟吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基)-3-氟苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

A) [(1S)-2-(4-溴-3-氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於 0°C ，偶氮二羧酸二異丙基酯(於甲苯之1.9 M溶液，83mL)滴加至之混合物4-溴-3-氟酚(25.0g)、[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(25.2 g)、三苯基磷(41.2 g)及THF(250mL)之混合物。混合物於 0°C 攪拌 30分鐘後，於室溫攪拌3小時。減壓濃縮混合物。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(33.7 g)呈淺黃色固體。
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.37 (9H, s), 3.64-3.99 (3H, m), 6.78 (1H, ddd, $J = 8.9, 2.8, 0.9$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 11.1, 2.8$ Hz), 7.50-7.69 (1H, m).

B) 2-溴-5-乙氧基吡啶

6-溴吡啶-3-醇(7.58 g)、碘乙烷(5.23mL)、碳酸鉀(9.03 g)及DMF(80mL)之混合物於60°C攪拌 3小時。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(7.58 g)呈淺黃色固體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.7, 3.2$ Hz), 7.47-7.62 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

C) [(1S)-2-(4-乙炔基-3-氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於氮中，[(1S)-2-(4-溴-3-氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(23.3g)、乙炔基(三甲基)矽烷(13.1g)、雙(三苯基膦)鈹(II)二氯化物(4.70g)、碘化亞銅(1.27g)、三乙基胺(14.0mL)及甲苯(20mL)之混合物於100°C攪拌隔夜過濾沉澱物，且減壓濃縮濾液。殘餘物溶解於THF(200mL)且於室溫滴加氟化四丁基銨(於THF之1.0 M溶液，201mL)。混合物於室溫攪拌2小時。添加1M鹽酸，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)及以己烷洗滌而製得標題化合物(12.2 g)呈亮棕色固體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.37 (9H, s), 3.72-4.00 (3H, m), 4.30 (1H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.83-7.00 (2H, m), 7.39-7.54 (1H, m).

D) [(1S)-2-{4-[(5-乙氧基吡啶-2-基)乙炔基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於氮中，[(1S)-2-(4-乙炔基-3-氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(9.36g)、2-溴-5-乙氧基吡啶(5.86g)、雙(三苯基膦)鈹(II)二氯化物(2.04g)、碘化亞銅(0.552g)、三乙基胺(6.06mL)及甲苯(20mL)之混合物於100°C攪拌隔夜。過濾沉澱物，且減壓濃縮濾液。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(7.00g)呈黃色固體。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 415.1.

E) {(1S)-2-[4-(6-乙氧基吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基)-3-氟苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

於0°C，將過氯酸(6.39mL)滴加至N-{[(2,4,6-三甲基苯基)磺醯基]氧基}乙醯胺乙酯(10.60g)於THF(10mL)之溶液。混合物於0°C攪拌20分鐘。混合物倒入至冰水。過濾沉澱物且以水洗滌。於室溫，殘餘物添加至[(1S)-2-{4-[(5-乙氧基吡啶-2-基)乙炔基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(7.00g)於THF(70mL)之溶液。混合物於室溫攪拌30分鐘。減壓濃縮溶劑，且殘餘物溶解於DMF (70mL)。於室溫添加碳酸鉀(4.67g)，且混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(4.12 g)呈亮棕色油。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 430.1.

F) {(1S)-2-[4-(6-乙氧基-3-氟吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基)-3-氟

苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

於室溫，1-氟-4-羥基-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(0.975g) 添加至 {(1S)-2-[4-(6-乙氧基吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基)-3-氟苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(1.37g)於乙腈(20mL)之溶液。混合物於室溫攪拌30分鐘。添加額外的1-氟-4-羥基-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(0.975g)，且混合物於室溫攪拌30分鐘。添加飽和碳酸氫鈉溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(0.105 g)呈無色油。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 448.1.

G) N-{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-3-氟吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基)-3-氟苯氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-3-氟吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基)-3-氟苯氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(52mg)、4 M 氯化氫/乙酸乙酯(2mL)及乙酸乙酯(1mL)之混合物於室溫攪拌6小時。減壓濃縮混合物。殘餘物與吡啶(1mL)及乙酸酐(1mL) 混合。混合物於室溫攪拌隔夜。添加1 M鹽酸，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(18.7mg)呈白色晶體。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.82 (3H, s), 3.74-4.22 (5H, m),

6.88-7.16 (3H, m), 7.53-7.74 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.34 (1H, s).

實施例 101

1-((1S)-2-[4-(6-乙氧基-3-氟吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基)-3-氟苯氧基]-1-甲基乙基)脲

((1S)-2-[4-(6-乙氧基-3-氟吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基)-3-氟苯氧基]-1-甲基乙基)胺甲酸三級丁基酯(52mg)、4M氯化氫/乙酸乙酯(2mL)及乙酸乙酯(1mL)之混合物於室溫攪拌6小時。減壓濃縮混合物。殘餘物與THF(1mL)及三乙基胺(0.130mL)混合後，添加異氰酸三甲基矽基酯(16.1mg)。混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(NH，己烷/乙酸乙酯/甲醇)及製備型HPLC(C18，水/乙腈(含有0.1%三氟乙酸))純化。所期望之分液以飽和碳酸氫鈉溶液中中和且以乙酸乙酯萃取。分離有機層，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮而製得標題化合物(4.00mg)呈白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.15 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.36 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.76-4.17 (5H, m), 5.49 (2H, s), 5.93-6.17 (1H, m), 6.88-7.18 (3H, m), 7.56-7.70 (2H, m), 8.34 (1H, s).

實施例 102

N-((1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-氟吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基)乙醯胺

A) 2-溴-5-(環丙基甲氧基)吡啶

6-溴吡啶-3-醇(10.0g)、(溴甲基)環丙烷(7.76 g)、碳酸鉀(11.9g)、及DMF(100mL)之混合物於60℃攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(12.0 g)呈無色油。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.25-0.40 (2H, m), 0.52-0.68 (2H, m), 1.02-1.40 (1H, m), 3.89 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.7, 3.2$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

B) [(1S)-2-(4-{[5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-基]乙炔基}-3-氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於氮中，2-溴-5-(環丙基甲氧基)吡啶(3.11g)、[(1S)-2-(4-乙炔基-3-氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(4.00g)、雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物(0.957g)、碘化亞銅(0.260g)、三乙基胺(2.85mL)及甲苯(10mL)之混合物於100℃攪拌隔夜。過濾沉澱物，且減壓濃縮濾液。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(5.13g)呈亮棕色油。

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.2.

C) [(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於0℃，滴加過氯酸(4.40mL)至N-{[(2,4,6-三甲基苯基)磺醯基]氧基}乙醯胺乙酯(7.31g)於THF(7mL)之溶液。混合

物於0℃攪拌 20分鐘。混合物倒入至冰水。過濾沉澱物且以水洗滌。於室溫，殘餘物添加至[(1S)-2-(4-{[5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-基]乙炔基}-3-氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(5.13g)於THF(50mL)之溶液。混合物於室溫攪拌30分鐘。減壓移除溶劑，殘餘物溶解於DMF(50mL)。於室溫添加碳酸鉀(3.22g)，且混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(2.05g)呈亮棕色固體。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 456.2.

D) [(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-氟吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於室溫，1-氟-4-羥基-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(0.919g)添加至之溶液三級丁基[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(1.37g)於乙腈(20mL)之溶液。混合物於室溫攪拌30分鐘。然後添加額外的1-氟-4-羥基-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(0.919g)，且混合物於室溫攪拌30分鐘。添加飽和碳酸氫鈉溶液，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(0.134 g)呈無色油。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 474.2.

E) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-氟吡啶並[1,5-a]吡啶

-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-氟吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(67mg)、4M氯化氫/乙酸乙酯(2mL)及乙酸乙酯(1mL)之混合物於室溫攪拌6小時。減壓濃縮混合物。殘餘物與吡啶(1mL)及乙酸酐(1mL)混合。混合物於室溫攪拌隔夜。添加1 M鹽酸，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(33.4mg)呈白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.25-0.41 (2H, m), 0.52-0.70 (2H, m), 1.16 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.21-1.32 (1H, m), 1.82 (3H, s), 3.76-4.33 (5H, m), 6.89-7.15 (3H, m), 7.57-7.70 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.29 (1H, s).

實施例 103

1-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-氟吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]脲

[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-氟吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(67mg)、4M氯化氫/乙酸乙酯(2mL)及乙酸乙酯(1mL)之混合物於室溫攪拌6小時。減壓濃縮混合物。殘餘物與THF(1mL)及三乙基胺(0.158mL)混合後，添加異氰酸三甲基矽基酯(19.6 mg)。混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(NH，己烷/乙酸乙酯/

甲醇)製得標題化合物(4.40mg)呈白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.28-0.39 (2H, m), 0.60 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 1.10-1.32 (4H, m), 3.77-4.09 (5H, m), 5.49 (2H, s), 6.00-6.16 (1H, m), 6.92-7.16 (3H, m), 7.56-7.72 (2H, m), 8.30 (1H, s).

實施例 104

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(200mg)、4 M 氯化氫/乙酸乙酯(2mL)及乙酸乙酯(2mL)之混合物於室溫攪拌2小時。減壓濃縮混合。殘餘物與吡啶(2mL)及乙酸酐(2mL)混合。混合物於室溫攪拌隔夜。添加1M鹽酸，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)及製備型HPLC(C18, 水/乙腈(含有0.1%三氟乙酸))純化。所期望之分液以飽和碳酸氫鈉溶液中和且以乙酸乙酯萃取。分離有機層，以無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮而製得標題化合物(60.6mg)呈灰白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.24-0.40 (2H, m), 0.54-0.68 (2H, m), 1.16 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.19-1.35 (1H, m), 1.82 (3H, s), 3.79-4.22 (5H, m), 6.83 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.87-7.11 (3H, m), 7.62 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.87-8.03 (2H, m), 8.36 (1H, s).

實施例 105

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]脲

[1054]

[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(200mg)、4 M 氯化氫/乙酸乙酯(2mL)及乙酸乙酯(2mL)之混合物於室溫攪拌2小時。減壓濃縮混合物。殘餘物與THF (2mL)及三乙基胺(0.490mL)混合後，添加異氰酸三甲基矽基酯(76mg)。混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(NH，己烷/乙酸乙酯/甲醇)及製備型HPLC(C18，水/乙腈(含有0.1%三氟乙酸))純化。所期望之分液以飽和碳酸氫鈉溶液中中和且以乙酸乙酯萃取。分離有機層，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。殘餘物再結晶(乙酸乙酯)製得標題化合物(56.9mg)呈灰白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.27-0.41 (2H, m), 0.52-0.66 (2H, m), 1.15 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.19-1.33 (1H, m), 3.72-4.11 (5H, m), 5.48 (2H, s), 6.05 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.86-7.16 (3H, m), 7.62 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.85-8.03 (1H, m), 8.36 (1H, s).

實施例 106

1-[(1S)-2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶

-3-基}氧基)-1-甲基乙基]脲

A) [(1S)-2-({6-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於0°C，偶氮二羧酸二異丙基酯(甲苯之1.9M溶液，9.52mL)滴加至之混合物5-羥基吡啶-2-羧酸甲基酯(5.00 g)、[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(8.58 g)、三苯基磷(12.9 g)與THF(50mL)。混合物於室溫攪拌3日。減壓濃縮混合物。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)吡啶-2-羧酸甲基酯(810mg)呈與雜質之混合物。5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)吡啶-2-羧酸甲基酯(810mg，與雜質之混合物)、THF(8mL)、甲醇(8mL)及1 M氫氧化鈉(8mL)之混合物於室溫攪拌4小時。混合物於0°C以1 M鹽酸中和，且添加鹽水。混合物以乙酸乙酯萃取。分離有機層，以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮而製得5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)吡啶-2-羧酸(765mg)呈與雜質之混合物。5-({(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基}氧基)吡啶-2-羧酸(765mg，與雜質之混合物)、4-胺基苯-1,3-二醇鹽酸鹽(417mg)、HATU(982mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.902mL)及DMF(7mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。分離有機層，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(442mg)呈淺黃色油。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 404.2.

B) [(1S)-2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於室溫，三乙基胺(1.22mL)添加至六氯乙烷(648mg)及三苯基膦(862mg)於乙腈(5mL)之溶液。混合物於室溫攪拌10分鐘。然後添加[(1S)-2-({6-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(442mg)及乙腈(5mL)之混合物，且混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。分離有機層，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)而製得[(1S)-2-{{6-[(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯及[(1S)-2-({6-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯之混合物。於室溫，三乙基胺(1.22 ml)添加至六氯乙烷(648mg)及三苯基膦(862mg)於乙腈(5mL)之溶液。混合物於室溫攪拌10分鐘。然後[(1S)-2-{{6-[(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯及[(1S)-2-({6-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯之混合物，添加乙腈(5mL)，且混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。分離有機層，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)而製得 [(1S)-2-{{6-[(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙

基]胺甲酸三級丁基酯(640mg)呈與雜質之混合物。 [(1S)-2-{{6-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基}氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(640mg, 與雜質之混合物)、1-溴丙烷-2-酮(455mg)、碳酸鉀(459mg)及DMF(10mL)之混合物於60℃攪拌 1小時。添加水, 且混合物以乙酸乙酯萃取。分離有機層, 以鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得 [(1S)-1-甲基-2-({6-[6-(2-側氧基丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)乙基]胺甲酸三級丁基酯(630mg)呈與雜質之混合物。於室溫, 雙(2-甲氧基乙基)胺基硫三氟化物(0.789mL)添加至[(1S)-1-甲基-2-({6-[6-(2-側氧基丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)乙基]胺甲酸三級丁基酯(630mg, 與雜質之混合物)及甲苯(10mL)之混合物。混合物於80℃攪拌 2小時。添加飽和碳酸氫鈉溶液, 且混合物以乙酸乙酯萃取。分離有機層, 以鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(111mg)呈白色固體。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 464.2.

C) 1-[(1S)-2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]脲

[(1S)-2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(111mg)、4 M 氯化氫/乙酸乙酯(1mL)及乙酸乙酯(2mL)之混合物於室溫攪拌4小時。減壓濃縮混合物。殘餘物與THF (2mL)及三

乙基胺(0.267mL)混合後，添加異氰酸三甲基矽基酯(27.6 mg)。混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯/甲醇)及再結晶(乙酸乙酯)製得標題化合物(38.8mg)呈白色晶體。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.78 (3H, t, J = 19.3 Hz), 3.86-4.23 (3H, m), 4.40 (2H, t, J = 12.7 Hz), 5.49 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.7 Hz).

實施例 107

N-{(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺

A) [(1S)-2-{[5-氟-6-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

5-((2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基)氧基)-3-氟吡啶-2-羧酸(5.00g)、4-胺基苯-1,3-二醇鹽酸鹽(2.57g)、HATU(6.05g)、N,N-二異丙基乙基胺(5.56mL)及DMF(50mL)之混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。分離有機層，以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得[(1S)-2-((6-[(2,4-二羥基苯基)胺甲酯基]-5-氟吡啶-3-基)氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(2.51g)呈與雜質之混合

物。於室溫，三乙基胺(6.64mL)添加至六氯乙烷(3.53 g)及三苯基膦(4.69 g)於乙腈(25mL)之溶液。混合物於室溫攪拌10分鐘。然後，添加[(1S)-2-({6-[(2,4-二羥基苯基)胺甲醯基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(2.51g，與雜質之混合物)及乙腈(25mL)之混合物，且混合物於室溫攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(0.770 g)呈淺黃色固體。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 404.2.

B) {(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯

[(1S)-2-{[5-氟-6-(6-羥基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(770mg)、甲烷磺酸(3,3-二氟環丁基)甲基酯(459mg)、碳酸鉀(317mg)及DMF(10mL)之混合物於60℃攪拌2小時。然後添加額外的甲烷磺酸(3,3-二氟環丁基)甲基酯(459mg)及碳酸鉀(317mg)，且混合物於60℃攪拌隔夜。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(780mg)呈白色固體。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 508.1.

C) N-{(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,3-苯並噁

唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}乙鹽胺

{(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(390mg)、4M氯化氫/乙酸乙酯(3mL)及乙酸乙酯(3mL)之混合物於室溫攪拌4小時。減壓濃縮混合物。殘餘物與吡啶(3mL)及乙酸酐(1mL)混合。混合物於室溫攪拌3日。添加1M鹽酸，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯/甲醇)及再結晶(乙酸乙酯)製得標題化合物(218mg)呈白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.82 (3H, s), 2.35-2.86 (5H, m), 3.94-4.24 (5H, m), 7.05 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.65-7.81 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.34-8.44 (1H, m).

實施例 108

1-{(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}脲

{(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}胺甲酸三級丁基酯(390mg)、4M氯化氫/乙酸乙酯(3mL)及乙酸乙酯(3mL)之混合物於室溫攪拌4小時。減壓濃縮混合物。殘餘物與THF (3mL)及三乙基胺(0.857mL)混合後，添加異氰酸三甲基矽基酯(89mg)。混合物於室溫攪拌3日。添加水，且混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾

燥且減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯/甲醇)及再結晶(乙酸乙酯)製得標題化合物(227mg)呈白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13-1.20 (3H, m), 2.40-2.90 (5H, m), 3.80-4.23 (5H, m), 5.51 (2H, s), 6.13 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.69-7.86 (2H, m), 8.36-8.45 (1H, m).

實施例 109

N-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺之非鏡像異構物(滯留時間:短)

實施例 96 獲得之標題化合物的非鏡像異構混合物(186mg)藉由製備型HPLC解析(CHIRALPAK AD, 50mmID 500mmL, Daicel Corporation製造, 移動相: 甲醇=100%)。殘餘物經再結晶(乙酸乙酯)製得標題化合物(47.4mg, >99.9% de, 滯留時間: 短)呈白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.42-1.59 (1H, m), 1.65-1.89 (4H, m), 2.16-2.39 (1H, m), 3.96-4.33 (5H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.69-7.81 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.34-8.42 (1H, m).

實施例 110

之非鏡像異構物N-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}

乙醯胺(滯留時間：長)

實施例 96 獲得之標題化合物的非鏡像異構混合物 (186mg) 藉由製備型 HPLC 解析 (CHIRALPAK AD, 50 mmID 500mmL, Daicel Corporation 製造, 移動相：甲醇 = 100%)。殘餘物經再結晶 (乙酸乙酯) 製得標題化合物 (45.8mg, 99.7% de, 滯留時間：長) 呈白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.42-1.59 (1H, m), 1.67-1.88 (4H, m), 2.16-2.39 (1H, m), 4.00-4.33 (5H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.70-7.82 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 8.35-8.41 (1H, m).

實施例 111

1-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}脲之非鏡像異構物(滯留時間：短)

實施例 97 獲得之標題化合物的非鏡像異構混合物 (200mg) 藉由製備型 HPLC 解析 (CHIRALPAK AD, 50 mmID 500 mmL, Daicel Corporation 製造, 移動相：乙醇/2-丙醇 = 500/500)。殘餘物經再結晶 (乙酸乙酯) 製得標題化合物 (81.4mg, >99.9% de, 滯留時間：短) 呈黃色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.38-1.61 (1H, m), 1.67-1.85 (1H, m), 2.11-2.40 (1H, m), 3.83-4.41 (5H, m), 5.50 (2H, s), 6.11 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.3$ Hz),

7.66-7.89 (2H, m), 8.32-8.47 (1H, m).

實施例 112

之非鏡像異構物 1-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}脲 (滯留時間：長)

實施例 97 獲得之標題化合物的非鏡像異構混合物 (200mg) 藉由製備型 HPLC 解析 (CHIRALPAK AD, 50 mmID 500 mmL, Daicel Corporation 製造, 移動相：乙醇/2-丙醇 = 500/500)。殘餘物經再結晶 (乙酸乙酯) 製得標題化合物 (66.1mg, >99.9% de, 滯留時間：長) 呈白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.40-1.58 (1H, m), 1.66-1.85 (1H, m), 2.15-2.42 (1H, m), 3.74-4.36 (5H, m), 5.50 (2H, s), 6.11 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.67-7.86 (2H, m), 8.34-8.46 (1H, m).

實施例 113

N-{(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺之非鏡像異構物 (滯留時間：短)

實施例 98 獲得之標題化合物的非鏡像異構混合物 (200mg) 藉由製備型 HPLC 解析 (CHIRALPAK AD, 50 mmID 500mmL, Daicel Corporation 製造, 移動相：甲醇 = 100%)。殘餘物經再結晶 (乙酸乙酯) 製得標題化合物 (57.2mg, >99.9% de, 滯留時間：短) 呈白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11-1.35 (4H, m), 1.45-2.11 (7H, m), 3.94-4.23 (5H, m), 7.05 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.67-7.82 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.33-8.45 (1H, m).

實施例 114

N-{(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺之非鏡像異構物(滯留時間：長)

實施例 98 獲得之標題化合物的非鏡像異構混合物 (200mg) 藉由製備型 HPLC 解析 (CHIRALPAK AD, 50 mmID 500mmL, Daicel Corporation 製造, 移動相：甲醇 = 100%)。殘餘物經再結晶 (乙酸乙酯) 製得標題化合物 (57.4mg, >99.9% de, 滯留時間：長) 呈白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11-1.35 (4H, m), 1.47-2.14 (7H, m), 3.96-4.27 (5H, m), 7.05 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.69-7.87 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.31-8.45 (1H, m).

實施例 115

1-{(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}脲之非鏡像異構物(滯留時間：短)

實施例 99 獲得之標題化合物的非鏡像異構混合物 (100mg) 藉由製備型 HPLC 解析 (CHIRALPAK AD, 50 mmID 500 mmL, Daicel Corporation 製造, 移動相：乙醇 = 100%).

殘餘物經再結晶(乙酸乙酯)製得標題化合物(44.0mg, >99.9% de, 滯留時間：短)呈白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10-2.03 (8H, m), 3.81-4.27 (5H, m), 5.52 (2H, s), 6.13 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.97-7.12 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.63-7.84 (2H, m), 8.36-8.45 (1H, m).

實施例 116

1-{(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}脲之非鏡像異構物(滯留時間：長)

實施例 99 獲得之標題化合物的非鏡像異構混合物(100mg)藉由製備型HPLC解析(CHIRALPAK AD, 50 mmID 500 mmL, Daicel Corporation製造, 移動相：乙醇 = 100%). 殘餘物經再結晶(乙酸乙酯)製得標題化合物(24.5mg, >99.9% de, 滯留時間：長)呈白色晶體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.05-2.15 (8H, m), 3.87-4.23 (5H, m), 5.51 (2H, s), 6.13 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.66-7.83 (2H, m), 8.35-8.44 (1H, m).

實施例 117

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非鏡像異構物

A) 2-(2-溴-4-羥基苯基)乙酸

於室溫，對(2-溴-4-甲氧基苯基)乙酸(0.49g)於二氯甲烷(5mL)之溶液滴加三溴硼烷之溶液(5mL)。混合物迴流3小時。冷卻至室溫後，混合物倒入至冰水。分離有機層，水層以乙酸乙酯萃取(30mL×3)。合併之有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後蒸發至乾。殘餘物以洗滌ether 製得標題化合物(0.45 g)。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 230.9

B) 2-(2-溴-4-羥基苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺

2-(2-溴-4-羥基苯基)乙酸(0.67g)、HATU(1.33 g)、三乙基胺(0.35g)及N,O-二甲基羥基一胺鹽酸鹽(0.34g)於二氯甲烷(30mL)之混合物攪拌隔夜後，對其添加水(30mL)。分離有機層。水層以乙酸乙酯萃取(20mL×3)。合併之有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後蒸發至乾。殘餘物以矽膠管柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯)以獲得標題化合物(773mg)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 3.27 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.77 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

C) 2-(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺

於0°C，2-(2-溴-4-羥基苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(1.37g)於THF(5mL)之溶液緩慢添加至氫化鈉(0.22g)於THF(30mL)之懸浮液。攪拌10分鐘後，於0°C滴加溴(甲氧基)甲烷(1.25 g)。混合物於0°C攪拌 2小時。混合物倒入水中且以乙酸乙酯萃取(30mL×3)。合併之有機層以無水硫酸

鈉乾燥，過濾後蒸發至乾。殘餘物以矽膠管柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯)以獲得標題化合物(1.34 g)。

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 3.12 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.00 (1H, q), 7.26 (2H, q).

D) 1-(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙-2-酮

於 0°C ，對2-(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(4.30g)於醚(93mL)之混合物滴加溴化甲基鎂(3M於醚中, 63mL)。添加後，溶液於 0°C 攪拌 1.5小時。混合物倒入至飽和氯化銨水溶液，且以乙酸乙酯萃取(100mL $\times$ 2)。有機相以無水硫酸鈉乾燥。減壓移除溶劑，殘餘物以矽膠管柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯)以獲得標題化合物(23 g)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.13 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.73 (2H, s), 5.07 (2H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

E) 1-(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-(5-(三異丙基矽基氧基)吡啶-2-基)丙-2-醇

於 -78°C ，對2-溴-5-(三異丙基矽基氧基)吡啶(26.6g)於醚(80mL)之溶液滴加正丁基鋰(2.5M於己烷中, 32.2mL)。於相同溫度攪拌10分鐘後，滴加1-(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙-2-酮(11 g)於乙醚(40mL)之溶液。混合物於 -78°C 攪拌 5小時後，倒入至冰的飽和氯化銨且以乙酸乙酯萃取。合併之有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃

縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯)以獲得標題化合物(9.6 g)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.07-1.10 (18H, d, $J = 8.8$ Hz), 1.23-1.31 (6H, m), 3.12-3.27 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.45 (3H, s), 4.89 (1H, s), 5.11 (2H, s), 6.83 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz and 2.4 Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.16-7.22 (3H, m), 8.10-8.12 (1H, m).

F) 2-(6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫苯並呋喃-2-基)-5-(三異丙基矽基氧基)吡啶

1-(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-(5-(三異丙基矽基氧基)吡啶-2-基)丙-2-醇(9.6 g)、碘化亞銅(I)(3.5 g)、碳酸鉍(5.1g)於甲苯(60mL, 含有約0.6mL DMF)之混合物加熱迴流隔夜。過濾混合物且固體乙酸乙酯洗滌。減壓濃縮濾液且殘餘物以矽膠管柱層析純化(石油醚/乙酸乙酯)以獲得標題化合物(8 g)。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.2

G) 6-(6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇

2-(6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫苯並呋喃-2-基)-5-(三異丙基矽基氧基)吡啶(8g)及氟化四丁基銨(5.66 g)於THF(30mL)之混合物於環境溫度攪拌30分鐘。減壓濃縮混合物。殘餘物以矽膠管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇)以獲得標題化合物(4.66 g)。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.0

H) 6-(6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物

6-(6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物藉由製備型HPLC分離(管柱：CHIRALPAK AD-H, 4.6×250 mm, 5 μ m, 移動相：甲醇)以提供較高極性之異構物(較短滯留時間)。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 288.0.

100%de

I) [(1S)-2-({6-[6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯之非鏡像異構物

於環境溫度，偶氮二羧酸二異丙基酯之溶液(1.9M於甲苯中, 2.20mL)滴加至6-(6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇(較短滯留時間, 800mg)、(1-羥基丙-2-基)胺甲酸(S)-三級丁基酯(976mg)及三苯基膦(1100 mg)於甲苯(20mL) 之非鏡像異構物之溶液。混合物於室溫攪拌2小時。減壓濃縮混合物。殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。分離之有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。殘餘物以管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(1100mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.37 (9H, s), 1.68 (3H, s), 3.07-3.22 (2H, m), 3.26-3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.37-3.60 (2H, m), 5.12 (2H, s), 6.40-6.58 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.6, 2.8

Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

J) 2-(5-{[(2S)-2-胺基丙基]氧基}吡啶-2-基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-6-醇二氯化氫之非鏡像異構物

於室溫，4 M氯化氫/乙酸乙酯(10mL)之溶液滴加至之溶液三級丁基[(1S)-2-({6-[6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(1000mg)於乙酸乙酯(20mL)之非鏡像異構物之溶液。混合物於室溫攪拌3小時。藉由過濾收集所得沉澱物而製得標題化合物(650mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.72 (3H, s), 3.20 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 3.47 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.53-3.71 (1H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 6.25 (1H, dd, $J = 7.9, 2.2$ Hz), 6.33 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.43-7.65 (2H, m), 8.24-8.48 (4H, m).

K) N-[(1S)-2-{{6-(6-羥基-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)吡啶-3-基}氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺之非鏡像異構物

於環境溫度，乙酸酐(0.126mL)之溶液滴加至之溶液之非鏡像異構物2-(5-{[(2S)-2-胺基丙基]氧基}吡啶-2-基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-6-醇 (500mg)於吡啶(15mL)之非鏡像異構物之溶液。於環境溫度攪拌2小時後，混合物以甲醇 (15mL)及4M氫氧化鈉(10mL)稀釋。混合物於環境溫度攪拌15小時。減壓移除有機溶劑，且水層以4 M鹽酸酸化後以乙酸乙酯萃取。分離有機層，以水及鹽水洗滌，以

無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(350mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 343.1

L) N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非鏡像異構物

(溴甲基)環丙烷(177mg)、N-[(1S)-2-{[6-(6-羥基-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺之非鏡像異構物(150mg)及碳酸鉀(72.7mg)於DMF(3mL)之混合物於80℃攪拌3小時。冷卻至室溫後，減壓濃縮混合物。殘餘物分配於乙酸乙酯及水之間。分離之有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(NH, 己烷/乙酸乙酯)製得標題化合物(150mg)。

實施例 118

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非鏡像異構物

A) 6-(6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物

6-(6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物混合物藉由製備型HPLC分離(管柱:CHIRALPAK AD-H, 4.6×250 mm, 5 μm, 移動相: 甲醇)以提供較低極性之異構物(較長滯留時間)。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 288.0.

100%de

B) N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非鏡像異構物

藉由類似於實施例 117之步驟I、J、K及L的方式，使用6-(6-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物(較長滯留時間)，獲得標題化合物。

實施例 119

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-乙基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非鏡像異構物

A) 1-(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丁-2-酮

藉由類似於實施例 117之步驟D之方式，使用溴化乙基鎂取代溴化甲基鎂，獲得標題化合物。

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) : δ 0.95 (3H, t), 2.38 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.84 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.22 (2H, s).

B) 6-(2-乙基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇

藉由類似於實施例 117之步驟E至G之方式，使用1-(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丁-2-酮，獲得標題化合物。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 302.1.

C) 6-(2-乙基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)

吡啶-3-醇之非鏡像異構物

6-(2-乙基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物混合物藉由製備型HPLC分離(管柱:CHIRALPAK AD-H, 4.6×250mm, 5 μ m, 移動相:乙醇)以提供更高極性之異構物(較短滯留時間)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 302.0.

100%de

D) N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-乙基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非鏡像異構物

藉由類似於實施例 117之步驟I、J、K及L之方式，使用6-(2-乙基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物(較短滯留時間)，獲得標題化合物。

實施例 120

N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-乙基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非鏡像異構物

A) 6-(2-乙基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物

6-(2-乙基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物混合物藉由製備型HPLC分離(管柱:CHIRALPAK AD-H, 4.6×250 mm, 5 μ m, 移動相:乙醇)以提供更低極性之異構物(較長滯留時間)。

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺ 302.0.

100%de

B) N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-乙基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非鏡像異構物

藉由類似於實施例 117之步驟I、J、K及L之方式，使用6-(2-乙基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物(較長滯留時間)，獲得標題化合物。

實施例 121

N-[(1S)-2-({6-[2-環丙基-6-(環丙基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非鏡像異構物

A) 2-(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-環丙基乙酮

藉由類似於實施例 117之步驟D之方式，使用溴化乙基鎂取代溴化環丙基甲基鎂，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺ 298.9.

B) 6-(2-環丙基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇

藉由類似於實施例 117之步驟E至G之方式，使用2-(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-1-環丙基乙酮，獲得標題化合物。

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺ 314.1.

C) 6-(2-環丙基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-

基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物

6-(2-環丙基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物混合物藉由製備型HPLC分離(管柱:CHIRALPAK AD-H, 4.6×250 mm, 5 μ m, 移動相: 乙醇)以提供較高極性之異構物(較短滯留時間)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 314.0.

100%de

D) N-[(1S)-2-({6-[2-環丙基-6-(環丙基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非鏡像異構物

藉由類似於實施例 117之步驟I、J、K及L之方式，使用6-(2-環丙基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物(較短滯留時間)，獲得標題化合物。

實施例 122

N-[(1S)-2-({6-[2-環丙基-6-(環丙基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非鏡像異構物

A) 6-(2-環丙基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物

6-(2-環丙基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物混合物藉由製備型HPLC分離(管柱:CHIRALPAK AD-H, 4.6×250mm, 5 μ m, 移動相: 乙醇)以提供較低極性之異構物(較長滯留時間)。

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺ 314.0.

100%de

B) N-[(1S)-2-({6-[2-環丙基-6-(環丙基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非鏡像異構物

藉由類似於實施例 117之步驟I、J、K及L之方式，使用6-(2-環丙基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基)吡啶-3-醇之非鏡像異構物(較長滯留時間)，獲得標題化合物。

實施例 123

N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基]-3,5-二氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

A) [(1S)-2-(4-溴-3,5-二氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於室溫，對4-溴-3,5-二氟酚(5.0g)、[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(5g)及三苯基膦(7.5g)於THF(50mL)之溶液滴加偶氮二羧酸二異丙基酯(1.9M於甲苯中，14mL)。反應混合物於60℃攪拌隔夜，減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)以獲得標題化合物(5.1 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.33-1.42 (9H, m), 3.71-3.99 (3H, m), 6.80-7.03 (3H, m).

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺ 266.9.

B) [(1S)-2-(4-乙炔基-3,5-二氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸

三級丁基酯

於Ar氛圍中，[(1S)-2-(4-溴-3,5-二氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(5.1g)、乙炔基(三甲基)矽烷(3.9mL)、碘化亞銅(I)(0.26 g)、二氯鉍-三苯基膦(1:2) (0.98 g)及三乙基胺(3.9mL)於甲苯(50mL)之混合物於100 °C攪拌隔夜。冷卻至室溫後，混合物經由矽藻土墊過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物溶解於THF(50mL)且氟化四丁基銨(1.0M in THF, 28mL)添加至混合物。於室溫攪拌1小時後，混合物以乙酸乙酯及水萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)以獲得標題化合物(2.5 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.37 (9H, s), 3.68-3.99 (3H, m), 4.59 (1H, s), 6.78-7.03 (3H, m).

C) [(1S)-2-(4-{[5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-基]乙炔基}-3,5-二氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

於氬氛圍中，[(1S)-2-(4-乙炔基-3,5-二氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(2.5g)、2-溴-5-(環丙基甲氧基)吡啶(1.8g)、碘化亞銅(I)(0.15g)、二氯鉍-三苯基膦(1:2) (0.56g)及三乙基胺(2.2mL)於甲苯(20mL)之混合物於100 °C攪拌隔夜。冷卻至室溫後，混合物經由矽藻土墊過濾。減壓濃縮濾液。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)以獲得標題化合物(1.3 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.29-0.42 (2H, m), 0.53-

0.66 (2H, m), 1.11 (3H, dd, $J = 6.7, 1.7$ Hz), 1.21-1.30 (1H, m), 1.37 (9H, d, $J = 1.4$ Hz), 3.77-3.99 (5H, m), 6.85-7.02 (3H, m), 7.35-7.48 (1H, m), 7.51-7.64 (1H, m), 8.22-8.38 (1H, m).

MS (ESI⁺): $[M+H]^+$ 459.2.

D) [(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基]-3,5-二氟苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯

對N-((均三甲苯基磺醯基)氧基)乙醯胺乙基酯(1.794 g)於THF(2mL)之冰冷卻攪拌溶液滴加過氯酸(0.759 ml)。於0℃攪拌20分鐘後，混合物倒入至冰水中。藉由過濾收集沉澱物且以水洗滌。於室溫，該固體添加至 [(1S)-2-(4-{[5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-基]乙炔基}-3,5-二氟苯氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯(1.31g)於THF(13mL)之溶液。混合物於室溫攪拌30分鐘。減壓濃縮混合物，殘餘物溶解於DMF(13mL)。於室溫，碳酸鉀(0.790g)添加至混合物，且反應混合物於室溫攪拌隔夜。混合物以乙酸乙酯及水草取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯)以獲得標題化合物(130mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.24-0.41 (2H, m), 0.52-0.67 (2H, m), 1.12 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.19-1.31 (1H, m), 1.39 (9H, s), 3.76-4.06 (5H, m), 6.69-6.78 (1H, m), 6.80-6.99 (3H, m), 7.01-7.13 (1H, m), 7.58-7.70 (1H, m), 8.34-8.42 (1H, m).

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺ 474.2.

E) N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基]-3,5-二氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺

[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基]-3,5-二氟苯氧基}-1-甲基乙基]胺甲酸三級丁基酯 (130mg)及4M氯化氫-乙酸乙酯(2mL)之混合物於室溫攪拌30分鐘。減壓濃縮混合物。對殘餘物添加吡啶(2mL)及乙酸酐(0.26mL)。混合物於室溫攪拌30分鐘，減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(NH, 己烷/乙酸乙酯)以獲得標題化合物(40mg)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.29-0.39 (2H, m), 0.53-0.64 (2H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.20-1.33 (1H, m), 1.82 (3H, s), 3.83-3.94 (3H, m), 3.96-4.16 (2H, m), 6.70-6.78 (1H, m), 6.89 (2H, d, J = 10.5 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 9.6, 2.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.33-8.43 (1H, m).

元素分析計算值 C₂₂H₂₃N₃O₃F₂: C, 63.60; H, 5.58; N, 10.11. 測量值: C, 63.47; H, 5.59; N, 9.95.

表 1-1 至表 1-16 示明各實施例化合物之名稱，結構式和 MS 之測定數值。

MS 之測定數值通常列示其正離子模式(ESI⁺)，而在 [M-H]⁻則列示其負離子模式(ESI⁻)。又，當片段尖峰中之分子離子峰含鈉離子(⁺Na)時，其正離子模式(ESI⁺)亦將列示其 [M⁺Na]⁺。

表 1-1

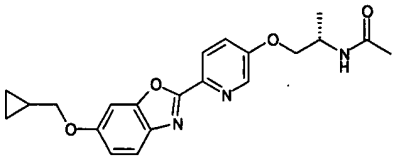
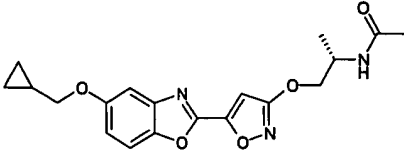
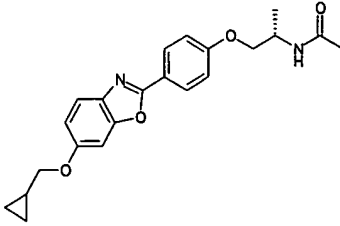
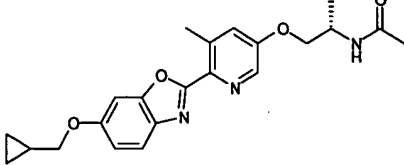
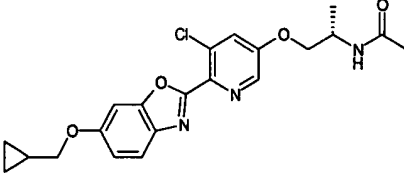
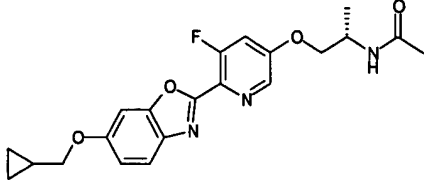
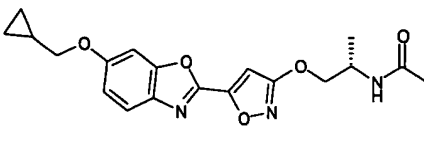
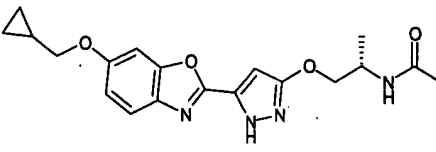
實施例 No.	化合物名	結構式	MS
1	N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基 甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2- 基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲 基乙基]乙醯胺		382.3
2	N-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基 甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2- 基]異噁唑-3-基}氧基)-1- 甲基乙基]乙醯胺		372.1
3	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲 氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基] 苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯 胺		381.1
4	N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基 甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2- 基]-5-甲基吡啶-3-基}氧 基)-1-甲基乙基]乙醯胺		396.1
5	N-[(1S)-2-({5-氯-6-[6-(環 丙基甲氧基)-1,3-苯並噁 唑-2-基]吡啶-3-基}氧 基)-1-甲基乙基]乙醯胺		416.3
6	N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基 甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2- 基]-5-氟吡啶-3-基}氧 基)-1-甲基乙基]乙醯胺		400.1
7	N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基 甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2- 基]異噁唑-3-基}氧基)-1- 甲基乙基]乙醯胺		372.4
8	N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基 甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2- 基]-1H-吡唑-3-基}氧 基)-1-甲基乙基]乙醯胺		371.2

表 1-2

實施例 No.	化合物名	結構式	MS
9	N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基 甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2- 基]-4-氟-1H-吡唑-3-基}氧 基)-1-甲基乙基]乙醯胺		389.3
10	N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基 甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2- 基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基} 氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		385.1
11	N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基 甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2- 基]-4-氟-甲基-1H-吡唑-3- 基}氧基)-1-甲基乙基]乙 醯胺		403.1
12	N-[(1S)-2-{4-[5-(環丙基甲 氧基)-2H-吡唑-2-基]苯氧 基}-1-甲基乙基]乙醯胺		380.2
13	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲 氧基)-2H-吡唑-2-基]苯氧 基}-1-甲基乙基]乙醯胺		380.2
14	N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基 甲氧基)-2H-吡唑-2-基]吡 啶-3-基}氧基)-1-甲基乙 基]乙醯胺		381.1
15	1-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基 甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2- 基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲 基乙基]脲		383.2
16	1-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基 甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2- 基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲 基乙基]-3-甲基脲		397.1

表 1-4

實施例 No.	化合物名	結構式	MS
25	N-[(1S)-2-[4-(6-乙氧基-2H- 吲唑-2-基)-3-氟苯氧基]-1-甲 基乙基]乙醯胺一水化物		372.2
26	N-[(1S)-2-[4-(6-乙氧基-2H- 吲唑-2-基)苯氧基]-1-甲基乙 基]乙醯胺		354.2
27	N-[(1S)-2-{4-[5-(環丙基甲氧 基)-1,3-苯並噁唑-2-基]苯氧 基}-1-甲基乙基]乙醯胺		381.1
28	N-[(1S)-2-{[6-(6-乙氧基-1,3- 苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基}氧 基]-1-甲基乙基]乙醯胺		356.2
29	N-[(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-二氟 環丁基)甲氧基]-1,3-苯並噁 唑-2-基}吡啶-3-基}氧基)-1- 甲基乙基]乙醯胺		432.1
30	N-[(1S)-2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧 基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3- 基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		406.1
31	N-[(1S)-2-({6-[5-(環丙基甲 氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡 啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基] 乙醯胺		382.4
32	N-[(1S)-2-({6-[5-(2-環丙基乙 氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡 啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基] 乙醯胺		396.2
33	N-[(1S)-1-甲基-2-({5-[5-(1-甲 基乙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基] 異噁唑-3-基}氧基)乙基]乙醯胺		360.2
34	N-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲 氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4- 氟異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基 乙基]乙醯胺		390.1

表 1-5

實施例 No.	化合物名	結構式	MS
35	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噻唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		NT
36	N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噻唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		388.1
37	N-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噻唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		388.1
38	N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噻唑-2-基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		385.2
39	N-[(1S)-2-({1-苯甲基-5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噻唑-2-基]-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		461.5
40	N-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噻唑-2-基]-1H-吡唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		371.3
41	N-[(1S)-2-({5-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噻唑-2-基]-4-甲基異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		386.2
42	N-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噻唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基)-1-(氟甲基)乙基]乙醯胺		390.1

表 1-6

實施例 No.	化合物名	結構式	MS
43	N-{1-[(5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基)氧基]甲基}-2,2-二氟乙基}乙醯胺		408.1
44	1-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基]-3-甲基脲		401.3
45	1-[(1S)-2-({5-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-4-甲基異噁唑-3-基}氧基)-1-甲基乙基)脲		387.2
46	N-[(1S)-2-{{5-[5-(乙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]異噁唑-3-基}氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		346.2
47	N-(3-{6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}-1-甲基-3-側氧基丙基)乙醯胺		394.1
48	[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]胺甲酸甲酯		416.1
49	N-[(1S)-3-{6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}-1-甲基丙基]乙醯胺		380.2
50	N-[(1S)-2-({6-[5-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		400.3

表 1-7

實施例 No.	化合物名	結構式	MS
51	N-[(1S)-2-{{6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)-5-吡啶-3-基}氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		374.3
52	N-[(1S)-2-({6-[6-(2-氟丙氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		388.1
53	N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		412.4
54	N-[(1S)-2-{{6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基}氧基}-1-甲基乙基]-2,2,2-三氟乙醯胺		410.2
55	N-[(1S)-2-{{6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基}氧基}-1-甲基乙基]-2,2-二氟乙醯胺		392.3
56	N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-1-氧吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		398
57	N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		397.3
58	N-[(1S)-2-({2-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-5-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		383.2

表 1-8

實施例 No.	化合物名	結構式	MS
59	N-[(1S)-2-[4-(5-甲氧基-2H-吡唑-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基]乙醯胺		340.1
60	N-[(1S)-2-({6-[6-(3,3-二氟丁氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		438.2
61	1-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]脲		381.2
62	1-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]-3-甲基脲		395.2
63	3-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]-1,1-二甲基脲		409.3
64	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-7-氟-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		398.2
65	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-4-氟-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		398.2
66	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-5-氟-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		398.2

表 1-9

實施例 No.	化合物名	結構式	MS
67	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		398.2
68	1-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]脲		399.2
69	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]-2-氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		398.2
70	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]-2,5-二氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		416.2
71	N-[(1S)-2-{4-[7-氯-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		414.1
72	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-甲基-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		394.3
73	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-氟-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		398.2
74	N-[(1S)-2-{4-[7-溴-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		458

表 1-10

實施例 No.	化合物名	結構式	MS
75	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-3-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		448.1
76	N-[(1S)-2-{4-[3-氰基-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		405.2
77	N-[(1S)-2-{4-[7-氰基-6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		405.2
78	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-7-甲基-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		394.1
79	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]-2-甲基苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		394.1
80	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]-3-甲基苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		394.3
81	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]-3,5-二氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		416.2
82	N-[(1S)-2-{3-氯-4-[6-(環丙基甲氧基)-2H-吡唑-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		414.2

表 1-11

實施例 No.	化合物名	結構式	MS
83	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		380.2
84	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		380.2
85	N-[(1S)-2-[4-(6-乙氧基吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基]乙醯胺		354.2
86	N-[(1S)-2-[4-(6-乙氧基-3-氟吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基]乙醯胺		372.2
87	1-[(1S)-2-({6-[6-(3,3-二氟丁氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]脲		439.1
88	N-[(1S)-2-[4-(6-乙氧基-7-氟吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基)苯氧基]-1-甲基乙基]乙醯胺		372.2
89	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		381.2
90	N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		382.3

表 1-12

實施例 No.	化合物名	結構式	MS
91	1-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基 甲氧基)[1,2,4]三唑並 [1,5-a]吡啶-2-基]吡啶-3- 基}氧基)-1-甲基乙基)脲		383.2
92	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲 氧基)-3-氟咪唑並[1,2-a] 吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲 基乙基]乙醯胺		398.2
93	N-{(1S)-2-[4-(6-乙氧基吡 唑並[1,5-a]吡啶-2-基)-3- 氟苯氧基]-1-甲基乙基]乙 醯胺		372.2
94	N-[(1S)-2-({6-[7-(環丙基 甲氧基)[1,2,4]三唑並 [1,5-a]吡啶-2-基]吡啶-3- 基}氧基)-1-甲基乙基]乙 醯胺		382.1
95	N-[(1S)-2-{4-[7-(環丙基甲 氧基)[1,2,4]三唑並[1,5-a] 吡啶-2-基]苯氧基}-1-甲 基乙基]乙醯胺		381.2

表 1-13

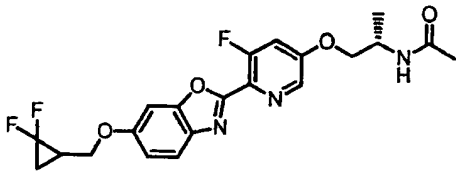
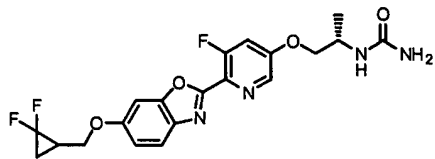
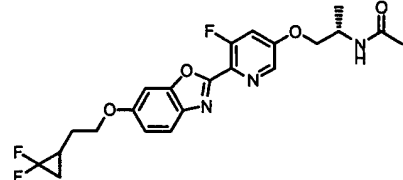
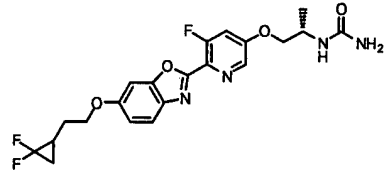
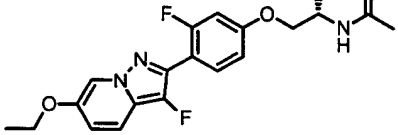
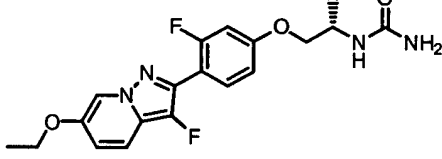
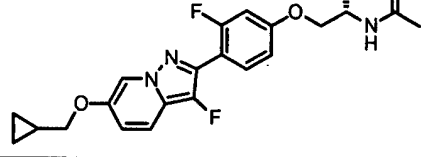
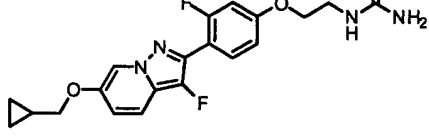
實施例 No.	化合物名	結構式	MS
96	N-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二 氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯 並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3- 基)氧基]-1-甲基乙基}乙 醯胺		436.1
97	1-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二 氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯 並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3- 基)氧基]-1-甲基乙基}脲		437.2
98	N-{(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2- 二氟環丙基)乙氧基]-1,3- 苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶 -3-基)氧基]-1-甲基乙基] 乙醯胺		450.2
99	1-{(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-二 氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯 並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3- 基)氧基]-1-甲基乙基}脲		451.1
100	N-{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-3- 氟吡啶並[1,5-a]吡啶-2- 基)-3-氟苯氧基]-1-甲基乙 基}乙醯胺		390.2
101	1-{(1S)-2-[4-(6-乙氧基-3- 氟吡啶並[1,5-a]吡啶-2- 基)-3-氟苯氧基]-1-甲基乙 基}脲		391.1
102	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲 氧基)-3-氟吡啶並[1,5-a] 吡啶-2-基]-3-氟苯氧 基}-1-甲基乙基]乙醯胺		416.2
103	1-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲 氧基)-3-氟吡啶並[1,5-a] 吡啶-2-基]-3-氟苯氧 基}-1-甲基乙基]脲		417.2

表 1-14

實施例 No.	化合物名	結構式	MS
104	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		398.2
105	1-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡唑並[1,5-a]吡啶-2-基]-3-氟苯氧基}-1-甲基乙基]脲		399.2
106	1-[(1S)-2-({6-[6-(2,2-二氟苯氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]脲		407.2
107	N-[(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺		450.2
108	1-[(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基]脲		451.1
109	N-[(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非對映異構體(滯留時間：短)		436.1
110	N-[(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非對映異構體(滯留時間：長)		436.1
111	1-[(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基]脲之非對映異構體(滯留時間：短)		437.2

表 1-15

實施例 No.	化合物名	結構式	MS
112	1-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}脲之非對映異構體(滯留時間：長)		437.2
113	N-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺之非對映異構體(滯留時間：短)		450.1
114	N-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}乙醯胺之非對映異構體(滯留時間：長)		450.1
115	1-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}脲之非對映異構體(滯留時間：短)		451.1
116	1-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1,3-苯並噁唑-2-基}-5-氟吡啶-3-基)氧基]-1-甲基乙基}脲之非對映異構體(滯留時間：長)		451.1
117	N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非對映異構體		397.1
118	N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-甲基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非對映異構體		397.3
119	N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-乙基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非對映異構體		411.2

表 1-16

實施例 No.	化合物名	結構式	MS
120	N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-2-乙基-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非對映異構體		411.2
121	N-[(1S)-2-({6-[2-環丙基-6-(環丙基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非對映異構體		423.2
122	N-[(1S)-2-({6-[2-環丙基-6-(環丙基甲氧基)-2,3-二氫-1-苯並呋喃-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺之非對映異構體		423.2
123	N-[(1S)-2-{4-[6-(環丙基甲氧基)吡啶並[1,5-a]吡啶-2-基]-3,5-二氟苯氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺		416.1

試驗實施例 1

本發明之化合物具有的 ACC 抑制活性係依下述方法評估。

(1) 人類 ACC2 基因之選殖和重組桿狀病毒之製備

人類 ACC2 基因之選殖，係使用如下述之人類骨骼肌 cDNA 庫(Clontech)，作為模版和引子 1 及引子 2，以 PCR 進行選殖。引子 1 及引子 2 則依人類 ACC2 基因(Genbank 序號 U89344)之資訊，加入 SalI、XbaI 限制酶切點得者。

引子 1：

5'-AAAAGTCGACCCACCATGGTCTTGCTTCTTTGTCTAT
CTTG-3' (SEQ ID NO:1)

引子 2 :

5'-TTTTTCTAGATCAGGTAGAGGCCGGGCTGTCCATG-3'
(SEQ ID NO:2)

PCR 係使用 Pyrobest DNA 聚合酶(TAKARA BIO 公司)。
將得到之 PCR 產物選殖入 pT7 藍宿主(Novagen)，在確認
其鹼基序列後，以限制酶 SalI 及 XbaI 切之。將得到之 DNA
片段插入到已被限制酶 SalI 及 XbaI 切過之 pFAST-BacHTa
(Invitrogen)，而得到表現質體 ACC2/pFAST-BacHTa。

用以表現 ACC2 而不具線粒體定位序列之質體，係使
用表現質體作為模版，和引子 3 (已加入 SalI 限制酶切點)，
和引子 4，其係參考人類 ACC2 基因之鹼基序列(Genbank
Accession U89344)，以 PCR 製備。

引子 3 :

5'-CCAGGTCGACCCGCCAACGGGACTGGGACACAAGG
-3' (SEQ ID NO:3)

引子 4 : 5'-CGCACTCTCAGTTTCCCGGATTCCC-3' (SEQ
ID NO:4)

PCR 係使用 Pyrobest DNA 聚合酶(TAKARA BIO 公司)。
將得到之 PCR 產物選殖入 pT7 藍宿主(Novagen)，在確認
其鹼基序列後，以限制酶 SalI 及 AflII 切之。將得到之 DNA
片段插入到已被限制酶 Sal 及 AflII 切過之 ACC2/pFAST-
BacHTa，而得到表現質體 ACC2mito7/pFAST-BacHTa。

使用表現質體 ACC2mito7/pFAST-BacHTa 及 BAC-TO-BAC 重組桿狀病毒表現系統(Invitrogen)，以製備重組桿狀病毒之病毒懸液 BAC-ACC2(N 端刪除(之後稱 Nd))。

(2) ACC2 (Nd)蛋白質之製備

將 SF-9 細胞(Invitrogen)接種至用於昆蟲細胞之培養基(2L)(Sf-900IISFM 培養基(Invitrogen)含有 10%胎牛血清(微量)，50mg/L 見大黴素(Invitrogen)，0.1%非離子界面活性劑 Pluronic F-68 (Invitrogen))施用量 0.5×10^6 cells/mL，以 Wave Bioreactor (Wave)，27°C，20 rpm，搖擺角 6°，氧氣量 30%進行振盪培養。

對第 4 天培養株，加入 3 L 昆蟲細胞之培養基，搖擺角設為 8°，再培養細胞。對第 5 天培養株，加入 100mL 重組桿狀病毒 BAC-ACC2 (Nd)，再加入 5 L 昆蟲細胞之培養基再培養，搖擺角設為 11°，再培養細胞 3 天。培養基以 $1000 \times g$ 離心 10 min 得到病毒-感染之細胞。細胞以磷酸緩衝之鹽水(Invitrogen)洗滌，再以相同條件離心。得到的細胞在 -80°C 凍存。

凍存細胞在冰中解凍並懸浮於 900mL 之 25mM HEPES 緩衝液(pH 7.5)含 10%甘油，0.13M NaCl，1 mM EDTA，25 mM β -甘油磷酸鈉及 1mM 正鈳酸鈉，及添補完全蛋白酶抑制劑(Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.)。將得到的懸浮液在 polytron 均質機(Kinematica) 20,000rpm 均質化 30 sec。得到的細胞崩解液以 $31000 \times g$ 離心 60 min 澄清化，再以 $0.45 \mu m$ 濾膜過濾。濾液以 5mL/min 流速通經填充

60mL 之 Ni-NTA 親和層析膠體(QUIAGEN)管柱。管柱再以緩衝液 A (50 mM HEPES (pH 7.5)含 0.3 M NaCl)洗滌，再以含 20 mM 咪唑之緩衝液 A 洗滌，終以含 100 mM 咪唑之緩衝液 A 溶離。溶離物以 Vivaspin 20(Vivascience)以分子量 30K 為分劃進行濃縮。得到的濃縮物以含 10 mM MgCl_2 ，2 mM 二硫蘇糖醇，10 mM 檸檬酸三鉀及 0.3 M NaCl_2 之 50 mM HEPES (pH 7.5)作透析。內透析物經 $0.22 \mu\text{m}$ 濾膜得到 ACC2(Nd)。得到的 ACC2 (Nd)在 -80°C 凍存。

(3) ACC2 抑制活性測定

由上述(2)得到的 ACC2(Nd)(1.1mg/mL) 以酵素反應緩衝液(含 10 mM MgCl_2 ，10 mM 檸檬酸三鉀 2 mM 二硫蘇糖醇及 0.75mg/mL 無脂肪酸之 BSA 之 50mM HEPES (pH 7.5))稀釋至濃度為 $6.4 \mu\text{g/mL}$ ，再將混合物加到有 384 孔洞分析盤 (Nunc 265196)之每一孔洞 $10 \mu\text{L}$ 。將試驗化合物溶於二甲基亞砷(DMSO)，再以酵素反應緩衝液稀釋，每一孔洞加入所得到的溶液($5 \mu\text{L}$)。混合物在 30°C 培育 20 min。然後加入基質溶液(50 mM KHCO_3 ， $200 \mu\text{M}$ ATP， $200 \mu\text{M}$ 乙醯輔酶 A) 每一孔洞加 $5 \mu\text{L}$ ，混合物在 30°C 反應 20 min (加入試驗化合物組)。

另外，依上述相同方法進行反應，但未加試驗化合物(未加試驗化合物組)。

另外，依上述相同方法進行反應，但未加試驗化合物及乙醯輔酶 A (對照組)。

對所得反應混合物之各者加入 $5 \mu\text{L}$ 孔雀石綠溶液且

攪拌混合物進行淬息反應。得到的反應混合物置於室溫下 20 min，再以 wallac1420(PerkinElmer Japan Co., Ltd.)測吸光值(620nm)。上述之孔雀石綠溶液係混合溶液 A(0.12% 以 5N H₂SO₄ 配製之孔雀石綠溶液，在 4°C 遮光儲存)，溶液 B (7.5%鉬酸銨溶液，使用前配製)及溶液 C(11% Tween 20 水溶液，在室溫儲存)配製比例為溶液 A：溶液 B：溶液 C=100：25：2 (體積比)。

ACC2 抑制率(%)依下列計算公式決定。

$$(1 - (\text{加入試驗化合物組之吸光值} - \text{對照組之吸光值}) \div (\text{未加試驗化合物組之吸光值} - \text{對照組之吸光值})) \times 100$$

針對在 10 μ M 試驗化合物之 ACC2 抑制率(%) 示於表 2-1 及表 2-2.

表 2-1

實施例 No.	10 μ M 之 ACC2 抑制率(%)
1	101
2	92
3	99
6	95
9	98
12	103
13	94
15	92
16	93
17	90
24	90
25	90
26	95
28	83
30	100
33	85

表 2-2

實施例 No.	10 μ M 之 ACC2 抑制率(%)
63	93
70	93
73	99
85	93
89	94
92	93
95	94
97	95
100	90
102	99
104	102
109	95
110	91
111	100
112	100
119	97

試驗實施例 2

雄性 F344/Jcl 大鼠(CLEA Japan, Inc., Tokyo)購入五週大，經飼養環境馴化，於 10 週大時進行丙二醯輔酶 A 含量測定。在丙二醯輔酶 A 含量測定試驗中，於投藥試驗化合物 3 天前之上午(8:00-11:00)量體重，大鼠之試驗分組間無體重分散差。試驗化合物經製備成 0.5% 甲基纖維素(Wako)懸浮液，劑量為 5mL/kg，於投藥試驗化合物 1 天前之下午(12:00-17:00)強制餵飼，投藥試驗化合物當天，依體重強制餵飼。對照溶液組係以溶劑(0.5% 甲基纖維素)單

獨強制餵飼，並於試驗化合物投藥 2 hr 後迅即取下大腿肌肉，切成薄片(80 至 150mg)，置於 eppendorf 微量離心管，馬上置入-80°C 直到取出進行丙二醯輔酶 A 含量測定。

進行丙二醯輔酶 A 含量測定之樣品均質物，係將一定重量之冰凍組織以多珠擊碎器(MB400U，安井機械公司)破壞，加入萃取劑(6%過氯酸：液二-正-丁基醋酸銨水溶液(IPC-DBAA, 0.5 mol/L, TOKYO CHEMICAL INDUSTRY 有限公司)=1000:1, 500 μ L)，包含一個內部標準物質($[^{13}\text{C}_3]$ 丙二醯輔酶 A 鋰鹽(100 pmol/mL, Sigma-Aldrich 公司))，再次使用多珠擊碎器處理混合物。將萃取物重量進行離心(13,000 rpm, 2 min)，且上清物加入到固相萃取柱(OASIS HLB 1 cc/30mg, WAT05882, Waters)進行固相萃取。固相萃取柱使用前先以溶液 A(500 μ L, 50% 乙腈)進行活化，並進一步以溶液 B 進行兩次平衡(1mL, 6% 過氯酸：IPC-DBAA=1000:1)。樣品加到固相卡匣，以超純水(1mL)洗兩次，並以溶液 A(500 μ L)進行溶離。這溶離液直接用於 LC/MS/MS 分析。以已知濃度之丙二醯輔酶 A 鋰鹽(Sigma-Aldrich 公司)添加進行分析曲線樣品，而以對 100mg 組織加入 100 μ L 之 4%(W/V)BSA，添加內部標準物質，作為組織樣本 100 毫克加入內部標準物質進行固相萃取。

使用 Prominence(島津公司)進行 LC/MS/MS 之 HPLC 分析，分離管柱為 CAPCELL PAK C18 AQ(粒徑 3 μ m，內徑 2.0mm，長度 35mm，資生堂有限公司)，以流動相梯度模式(A)10 mmol/L 的醋酸銨/ IPC-DBAA(100:1, V/V,

pH9.0)，流動相(B)乙腈。梯度的方案包括流動相(B)線性增加，從 0 min(開始分析)的 5% 濃度，在 2 min 增加到 35%，此後 2.1 min 增加到 100%，100% 的液體供應，一直到 6 min，在 6.1 min 減少到 5%，此後液體依同等條件供應，直到最終分析(10 min)。使用一個開關閥，將分析時間 2.0 至 6.0 min 間之溶離液引入 MS / MS。進行分析的管柱溫為 40°C 和進樣量為 10 μ L。使用質譜儀 API5000(AB Sciex)，並使用渦輪增壓離子噴塗作為電離模式，離子在負離子模式下選擇反應監測(SRM)進行檢測。離子噴塗，使用零空氣，在 4.5 kV 進行電離。以氮作為離子的碰撞誘導分解。作為顯示器離子，將母離子和碎片離子分別置入丙二醯輔酶 A；m/z 852.0→m/z 808.0 及 [$^{13}\text{C}_3$]丙二醯輔酶 A；m / z855.0→m / z 810.0 Da。定量計算，使用一個內部標準([$^{13}\text{C}_3$]-丙二醯輔酶 A)和丙二醯輔酶 A 的峰面積比，每個樣品之丙二醯輔酶 A 濃度係由每個濃度(1/濃度)之標準分析曲線的回歸公式計算。所有數值的顯示為平均值±標準偏差，並以 Steel 試驗進行統計分析。結果示於表 3。

表 3

在給藥 2 小時後大腿肌肉丙二醯輔酶 A 含量

化合物	劑量	丙二醯輔酶 A(nmol/g-組織)	動物數量
對照溶液	0	1.955±0.496	6
實施例 6	10mg/kg	0.513±0.048 *	4
實施例 28	10mg/kg	0.663±0.119 *	4

平均值±S.D., N=4 至 6, * P≤0.05 (Steel 試驗)

配方實施例 1 (膠囊製備)

1) 實施例 1 化合物	30mg
2) 精細的粉狀纖維素	10mg
3) 乳糖	19mg
4) 硬脂酸鎂	1mg
	總共 60mg

1), 2), 3) 及 4) 混合填充在膠囊。

配方實施例 2 (片劑製備)

1) 實施例 1 化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) 玉米澱粉	15 g
4) 鈣羧甲基纖維素	44 g
5) 硬脂酸鎂	1 g
1000 片	總共 140 g

將 1), 2), 3) 及 4)(30g)之總量經水揉捏合，真空乾燥，過篩。再將上述篩粉與 4)(14 克)，5)(1 克)混合，混合物以壓片機壓片，據此得到 1000 片，每片含有 30mg 實施例 1 化合物。

工業應用性

本發明之化合物具有 ACC (乙醯輔酶 A 羧化酶) 抑制活性，可作為預防或治療肥胖，糖尿病，高血壓，高血脂症，心臟衰竭，糖尿病併發症，代謝症候群，肌肉萎縮症，癌症等。

此申請乃依據在日本申請之專利申請號 266097/2010

之 175330/2011 為基礎，並在此將該等案全部納入參考。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

序 列 表

<110> 武田藥品工業股份有限公司

<120> 雙環化合物

<130> 091778

<150> JP2010-266097

<151> 2010-11-30

<150> JP2011-175330

<151> 2011-8-10

<160> 4

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 41

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> hACC2基因選殖用 PCR 引子

<400> 1

aaaagtcgac ccaccatggc cttgcttctt tgtctatctt g

41

<210> 2

<211> 35

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> hACC2基因選殖用 PCR 引子

<400> 2

tttttctaga tcaggtagag gccgggctgt ccatg 35

<210> 3

<211> 35

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ACC2-表現質體構築用PCR引子

<400> 3

ccaggtcgac ccgccaacgg gactgggaca caagg 35

<210> 4

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> ACC2-表現質體構築用PCR引子

<400> 4

cgcactctca gtttcccgga ttccc 25

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100143674

※ 申請日：100. 11. 29

※IPC 分類：

C07D 231/56 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
C07D 249/20 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
C07D 263/57 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 277/66 (2006.01) A61K 31/416 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4192 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

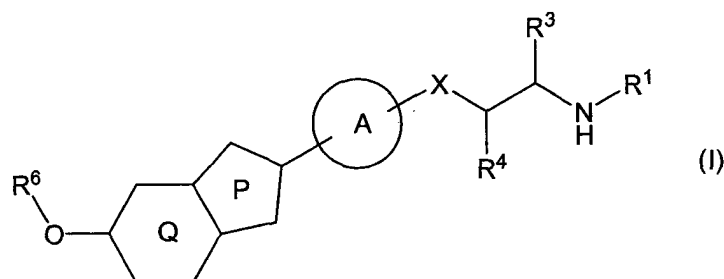
雙環化合物

BICYCLIC COMPOUND

二、中文發明摘要：

本發明提供一種具有乙醯輔酶 A 羧化酶(ACC)抑制活性之化合物，其有用於作為預防或治療肥胖、糖尿病等之藥劑且具有優越功效。

本發明係有關於如式(I)所示之化合物或其鹽：

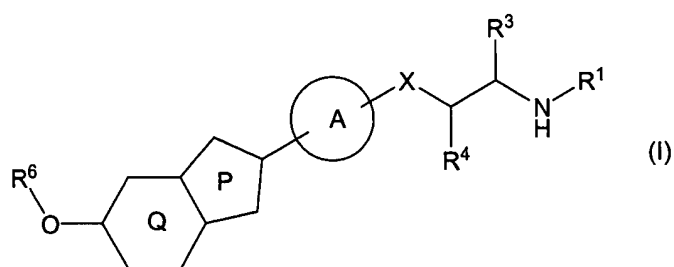


其中各符號之定義如說明書所述。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a compound having an ACC inhibitory action, which is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of obesity, diabetes and the like, and having superior efficacy.

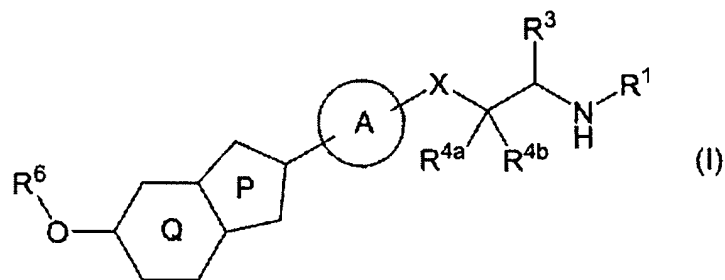
The present invention relates to a compound represented by the formula (I):



wherein each symbol is as defined in the specification,
or a salt thereof.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)所示化合物或其鹽：



其中，

R^1 為式： $-\text{COR}^2$ 所示基團：其中 R^2 為氫原子或取代基，或視需要經取代之 5-或 6-員芳族環基團；

R^3 為視需要經鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，或視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基；

R^{4a} 及 R^{4b} 分別獨立為氫原子或取代基；

X 為 O 、 CO 、 $\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}$ (其中 R^{5a} 及 R^{5b} 分別獨立為氫原子或取代基)、 NR^{5c} (其中 R^{5c} 為氫原子或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基)、 S 、 SO 或 $\text{S}(\text{O})_2$ ；

環 A 為視需要再經取代之 5-或 6-員芳族環；

對於環 P 及環 Q ，

(1) 環 P 為視需要再經取代之 5-員芳族環，環 Q 為視需要再經取代之 6-員環，且環 P 與環 Q 融合形成視需要再經取代之雙環芳族環，或

(2) 環 P 為視需要再經取代之 5-員非芳族環，環 Q 為視需要再經取代之 6-員芳族環，且環 P 與環 Q 融合形成視需要再經取代之雙環非-芳族環；以及

R^6 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基或視需要經取代之 C_{3-6}

環烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽，其中 R^1 為式： $-\text{COR}^2$ 所示基團，

其中

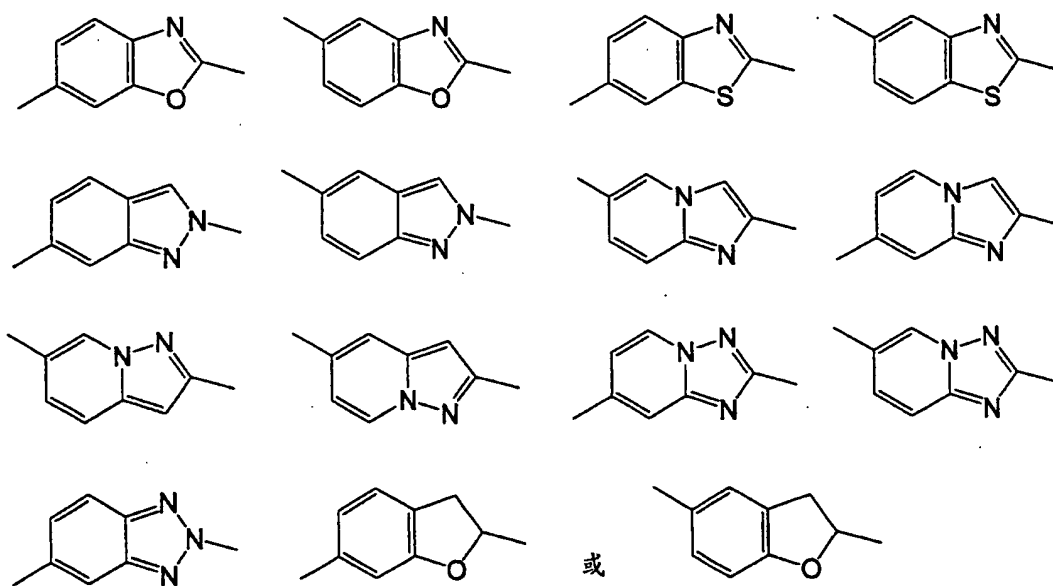
R^2 為

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基；

(b) C_{1-6} 烷氧基；或

(c) 視需要經 C_{1-6} 烷基單-或二-取代之胺基。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽，其中由環 P 與環 Q 融合形成之該“視需要再經取代之雙環芳族環”或“視需要再經取代之雙環非-芳族環”為



其各者視需要再經選自下列之 1 至 4 個取代基所取代

(1) 鹵素原子，

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，

(3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基，以

及

(4) 腓基。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽，其中 R^3 為視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，以及 R^{4a} 及 R^{4b} 各為氫原子。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽，其中 X 為 O、CO 或 CH_2 。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽，其中 R^6 為視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{1-6} 烷基

(a) 鹵素原子，及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽，其中環 A 為苯、視需要經氧化之吡啶、嘧啶、吡唑或異噁唑，其各者視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基所取代

(1) 鹵素原子，

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，

(3) C_{1-6} 烷氧基，及

(4) C_{7-13} 芳烷基。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或鹽，其中 R^1 為式： $-COR^2$ 所示基團，

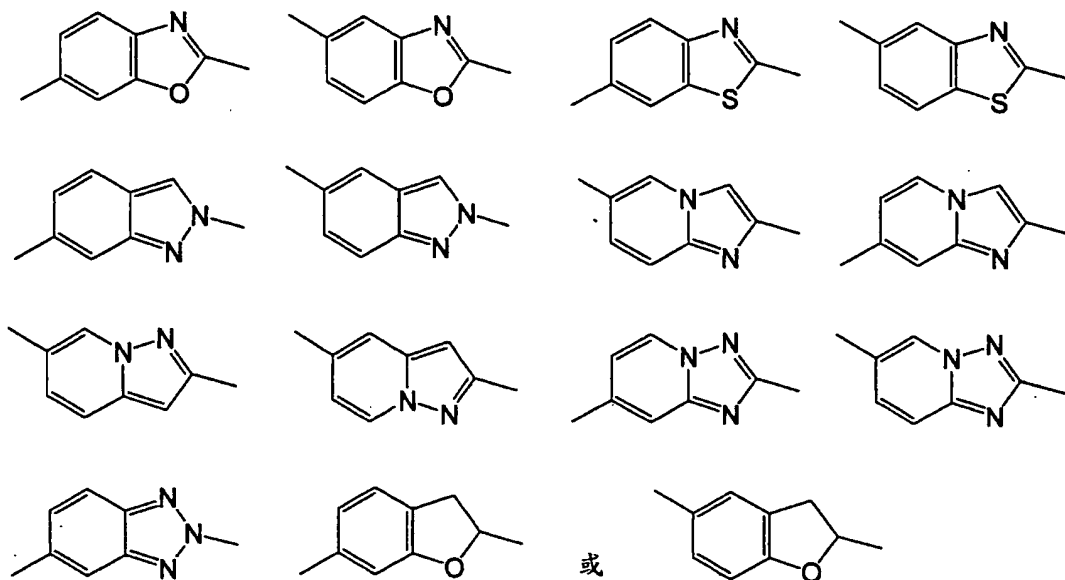
其中

R^2 為

(a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基；

(b) C_{1-6} 烷氧基；或

(c) 視需要經 C_{1-6} 烷基單-或二-取代之胺基，
 由環 P 與環 Q 融合形成之該“視需要再經取代之雙環芳
 族環”或“視需要再經取代之雙環非-芳族環”為



其各者視需要再經選自下列之 1 至 4 個取代基所取代

- (1) 鹵素原子，
- (2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，
- (3) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基，以
及
- (4) 腈基，

R^3 為視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基，

R^{4a} 及 R^{4b} 分別為氫原子，

X 為 O、CO 或 CH_2 ，

R^6 為視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基所取代之 C_{1-6}
 烷基

(a) 鹵素原子，及

(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{3-6} 環烷基，

環 A 為苯、視需要經氧化之吡啶、嘧啶、吡唑或異噁唑，其各者視需要經選自下列之 1 至 3 個取代基所取代

(1) 鹵素原子，——

(2) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基，

(3) C₁₋₆ 烷氧基，及

(4) C₇₋₁₃ 芳烷基。

9. N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺或其鹽。

10. N-[(1S)-2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-1,3-苯並噁唑-2-基]-5-氟吡啶-3-基}氧基)-1-甲基乙基]乙醯胺或其鹽。

11. N-[(1S)-2-{[6-(6-乙氧基-1,3-苯並噁唑-2-基)吡啶-3-基]氧基}-1-甲基乙基]乙醯胺或其鹽。

12. 一種藥劑，其包含申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之藥劑，其為乙醯輔酶 A 羧化酶抑制劑。

14. 如申請專利範圍第 12 項所述之藥劑，其係作為預防或治療肥胖或糖尿病的藥劑。

15. 一種抑制哺乳動物之乙醯輔酶 A 羧化酶的方法，其包含以有效量之申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽投予至該哺乳動物。

16. 一種對哺乳動物預防或治療肥胖或糖尿病的方法，其包含以有效量之申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽投予至該哺乳動物。

17. 一種申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽之用途，
係用於製備預防或治療肥胖或糖尿病的藥劑。
18. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其係用於
預防或治療肥胖或糖尿病。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(本案無圖式)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

