



(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 201249830 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：101116659

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61K31/4245(2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/20 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/05/10 日本

2011-105188

(71)申請人：大正製藥股份有限公司 (日本) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：鈴木亮 SUZUKI, RYO (JP)；二村彩 FUTAMURA, AYA (JP)；阿部正人 ABE, MASAHITO (JP)；柏修平 KASHIWA, SHUHEI (JP)；服部信隆 HATTORI, NOBUTAKA (JP)；野澤大 NOZAWA, DAI (JP)；太田裕之 OHTA, HIROSHI (JP)；荒木裕子 ARAKI, YUKO (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 97 頁

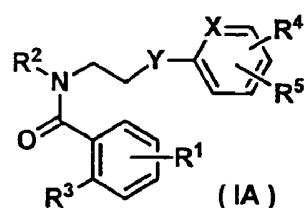
(54)名稱

雜芳香環衍生物

HETEROAROMATIC RING DERIVATIVES

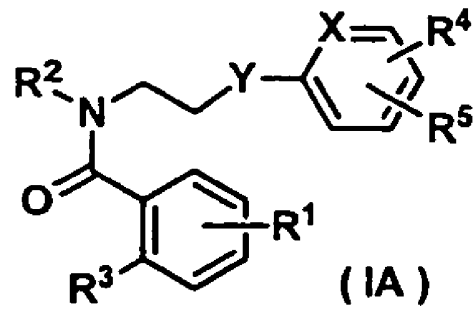
(57)摘要

以式(IA)



所示之化合物或其醫藥上容許之鹽，係有用於基於食欲素(OX)受體拮抗作用之睡眠障礙、憂鬱症、不安障礙、恐慌症、精神分裂症、藥物依賴症、阿茲海默症、巴金森氏症、杭亭頓舞蹈症、攝食障礙、疼痛、消化器疾病、癲癇、發炎、免疫關聯疾病、內分泌關聯疾病、高血壓等疾病之治療或預防。

式 (IA)





(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 201249830 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：101116659

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

A61K31/4245(2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/20 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/05/10 日本

2011-105188

(71)申請人：大正製藥股份有限公司 (日本) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：鈴木亮 SUZUKI, RYO (JP)；二村彩 FUTAMURA, AYA (JP)；阿部正人 ABE, MASAHITO (JP)；柏修平 KASHIWA, SHUHEI (JP)；服部信隆 HATTORI, NOBUTAKA (JP)；野澤大 NOZAWA, DAI (JP)；太田裕之 OHTA, HIROSHI (JP)；荒木裕子 ARAKI, YUKO (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 97 頁

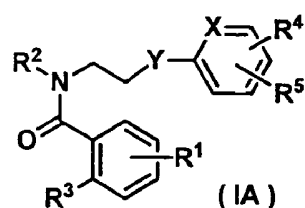
(54)名稱

雜芳香環衍生物

HETEROAROMATIC RING DERIVATIVES

(57)摘要

以式(IA)



所示之化合物或其醫藥上容許之鹽，係有用於基於食欲素(OX)受體拮抗作用之睡眠障礙、憂鬱症、不安障礙、恐慌症、精神分裂症、藥物依賴症、阿茲海默症、巴金森氏症、杭亭頓舞蹈症、攝食障礙、疼痛、消化器疾病、癲癇、發炎、免疫關聯疾病、內分泌關聯疾病、高血壓等疾病之治療或預防。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有食欲素（OX）受體拮抗作用之化合物及其醫藥上容許之鹽、以及含有該等作為有效成分之睡眠障礙、憂鬱症、不安障礙、恐慌症、精神分裂症、藥物依賴症、阿茲海默症、巴金森氏症、杭亭頓舞蹈症、攝食障礙、疼痛、消化器疾病、癲癇、發炎、免疫關聯疾病、內分泌關聯疾病、高血壓等疾病之治療或預防藥。

【先前技術】

食欲素（orexin）係自於下視丘外側區特異地表現的食欲素蛋白前體（prepro-orexin）經剪接（splicing）之神經胜肽。至今為止，由 33 個胺基酸所構成之 OX-A 及由 28 個胺基酸所構成之 OX-B 已被鑑定，該等均與睡眠/清醒模式之調節或攝食之調節有深度相關。

OX-A 及 OX-B 均作用於 OX 受體。至今為止，OX 受體係被選殖出 OX1 及 OX2 受體之 2 個次型（subtype），均已知主要為在腦內表現之 7 次膜穿透 G 蛋白質耦合型受體。OX1 受體係與 G 蛋白質次類型中之 Gq 特異地耦合，另一方面，OX2 受體係與 Gq 及 Gi/o 耦合（參照非專利文獻 1 及非專利文獻 2）。

隨著 OX 受體之次型不同，組織分布相異，OX1 受體於正腎上腺素作用性神經之起始核之藍斑核、OX2 受體於組織胺神經之起始核之結節乳突核有高密度的表現（參照

非專利文獻 3、非專利文獻 4 及非專利文獻 5)。血清素神經之起始核之縫合核、或多巴胺神經之起始核之腹側被蓋區中可見 OX1 受體與 OX2 受體兩者的表現(參照非專利文獻 3)。食欲素神經係投射到腦幹與下視丘之單胺神經系，並對該等神經給予興奮性的影響，進一步地，REM 睡眠控制相關之腦幹的乙醯膽鹼神經中亦可見 OX2 受體的表現，對該等神經核之活性亦有影響(參照非專利文獻 3 及非專利文獻 4)。

近年來，OX1 及 OX2 受體與睡眠/清醒調節的關聯受到注目，研究了具有 OX 受體拮抗作用之化合物的有用性。將 OX-A 投予至大鼠腦室內時，可觀察到自發運動量之亢進(參照非專利文獻 6 及非專利文獻 7)、印板舉動(stereotypy)的亢進(參照非專利文獻 7)、清醒時間之延長(參照非專利文獻 6)等。OX-A 之投予所造成之 REM 睡眠時間的縮短作用，係藉由 OX 受體拮抗物質的前處置而被完全拮抗(參照非專利文獻 8)。進一步地，有報導藉由投予能夠經口投予，且同樣程度地拮抗 OX1 及 OX2 受體的物質，運動量之減少、入眠時間的縮短、non-REM 睡眠量及 REM 睡眠之增加(參照非專利文獻 9 及非專利文獻 10)。

OX 受體拮抗作用化合物，例如一般而言已知有具有如非專利文獻 11 記載之各種構造的化合物。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

[非專利文獻 1] Zhu Y et al., J. Pharmacol. Sci., 92, 259-266, 2003.

[非專利文獻 2] Zeitzer JM et al., Trends Pharmacol. Sci., 27, 368-374, 2006.

[非專利文獻 3] Marcus JN et al., J. Comp. Neurol, 435, 6-25, 2001.

[非專利文獻 4] Trivedi JP et al., FEBS Lett, 438, 71-75, 1998.

[非專利文獻 5] Yamanaka A et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 290, 1237-1245, 2002.

[非專利文獻 6] Hagan JJ et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 10911-10916, 1999.

[非專利文獻 7] Nakamura T et al., Brain Res., 873, 181-187, 2000.

[非專利文獻 8] Smith MI et al., Neurosci. Lett., 341, 256-258, 2003.

[非專利文獻 9] Brisbare-Roch C et al., Nat. Med., 13, 150-155, 2007.

[非專利文獻 10] Cox CD et al., J. Med. Chem., 53, 5320-5332, 2010.

[非專利文獻 11] John G et al., ChemMedChem., 5, 1197-1214, 2010.

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

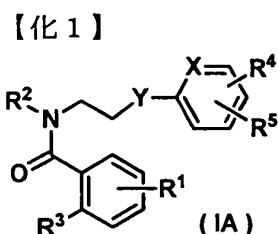
本發明之目的為發現具有 OX 受體拮抗作用之新穎化合物，且提供睡眠障礙、憂鬱症、不安障礙、恐慌症、精神分裂症、藥物依賴症、阿茲海默症、巴金森氏症、杭亭頓舞蹈症、攝食障礙、疼痛、消化器疾病、癲癇、發炎、免疫關聯疾病、內分泌關聯疾病、或高血壓等疾病之治療或預防藥。更詳細而言，係提供具有優良的 OX 受體拮抗作用，而且顯示優良藥物動力學及安全性之新穎化合物。

[用以解決課題之手段]

本發明者等人，關於對食欲素受體具有拮抗作用之新穎骨架的化合物進行努力探討之結果，發現以下述所示之式表示的某種雜芳香環衍生物具有優良的 OX 受體拮抗作用，而完成了本發明。

亦即本發明為：

(1) 一種以式 (IA) 表示之雜芳香環衍生物、或其醫藥上容許之鹽

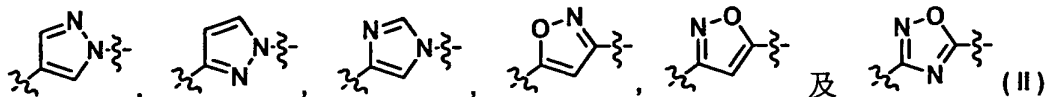


(式中，

X 表示氮原子、或式 CH，

Y 表示下述式群 (II) 之任一者，

【化 2】



R^1 表示氫原子、鹵素原子、或 C_{1-6} 烷基，

R^2 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基（此處，該 C_{1-6} 烷基可經由取代基群 1 中選出之 1~3 個取代基取代）、 C_{3-6} 環烷基、或 4-6 員之環狀醚基，

取代基群 1 係由鹵素原子、 C_{3-6} 環烷基、及 C_{1-6} 烷氧基所構成之群組，

R^3 表示三唑基、吡啶基、或噻啶基，

該三唑基、吡啶基及噻啶基可經 1~3 個鹵素原子取代，

R^4 及 R^5 係相同或相異地表示氫原子、鹵素原子、或 C_{1-6} 烷基（該 C_{1-6} 烷基可經 1~3 個鹵素原子取代））。

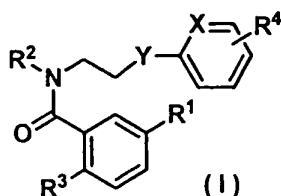
（2）如（1）之雜芳香環衍生物、或其醫藥上容許之鹽，其中

R^4 為鹵素原子，

R^5 為氫原子或鹵素原子。

（3）一種以式（I）表示之雜芳香環衍生物、或其醫藥上容許之鹽

【化 3】

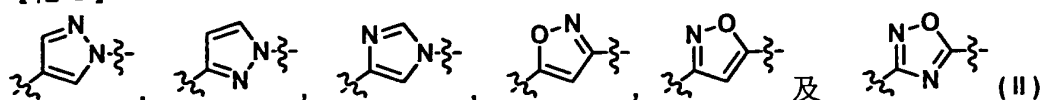


（式中，

X 表示氮原子、或式 CH，

Y 表示下述式群（II）之任一者，

【化4】



R^1 表示氫原子、鹵素原子、或 C_{1-6} 烷基，

R^2 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基（該 C_{1-6} 烷基可經由取代基群 1 中選出之 1~3 個取代基取代）、 C_{3-6} 環烷基、或 4-6 員之環狀醚基，

取代基群 1 係由鹵素原子、 C_{3-6} 環烷基、及 C_{1-6} 烷氧基所構成之群組，

R^3 表示三唑基、吡啶基、或嘧啶基，

該三唑基、吡啶基及嘧啶基可經由 1~3 個鹵素原子取代，

R^4 表示氫原子、鹵素原子、或 C_{1-6} 烷基）。

（4）如（1）~（3）中任一項之雜芳香環衍生物、或其醫藥上容許之鹽，其中

X 為氮原子，

R^2 為 C_{1-6} 烷基，

R^3 為三唑基、或嘧啶基，

R^4 為鹵素原子。

（5）如（1）~（4）中任一項之雜芳香環衍生物、或其醫藥上容許之鹽，其中

R^2 為甲基、或乙基。

（6）一種醫藥組成物，其係含有上述（1）~（5）中任一項之雜芳香環衍生物、或其醫藥上容許之鹽作為有效成分。及

（7）一種睡眠障礙、憂鬱症、不安障礙、恐慌症、

精神分裂症、藥物依賴症、阿茲海默症、巴金森氏症、杭亭頓舞蹈症、攝食障礙、疼痛、消化器疾病、癲癇、發炎、免疫關聯疾病、內分泌關聯疾病、或高血壓等疾病之治療或預防藥，其特徵係含有上述（1）～（5）中任一項之雜芳香環衍生物、或其醫藥上容許之鹽作為有效成分。

[發明之效果]

本發明之雜芳香環衍生物，明顯地對 OX 受體顯示親和性，而且對於生理上的配位體對受體之刺激，顯示拮抗作用。

【實施方式】

本說明書中所用之用語，具有以下的意思。

「鹵素原子」為氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

「C₁₋₆ 烷基」意指直鏈狀或支鏈狀之碳數 1~6 個的烷基，可列舉例如甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、n-戊基、異戊基、新戊基、tert-戊基、1-乙基丙基、n-己基、異己基、新己基等。

「C₃₋₆ 環烷基」係指環丙基、環丁基、環戊基、環己基。

「4-6 員之環狀醚基」係指氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基。

「C₁₋₆ 烷氧基」意指直鏈狀或支鏈狀之碳數 1~6 個的烷氧基，可列舉例如甲氧基、乙氧基、n-丙氧基、異丙氧

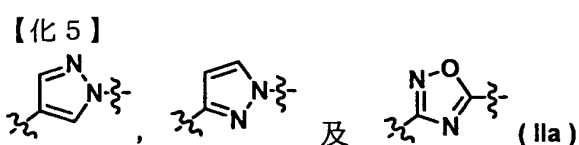
基、*n*-丁氧基、異丁氧基、*sec*-丁氧基、*tert*-丁氧基、*n*-戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、*tert*-戊氧基、1-乙基丙氧基、*n*-己氧基等。

本說明書中之「醫藥上容許之鹽」意指藥劑上可容許的酸加成鹽，作為所用之酸，包含與硫酸、鹽酸、溴化氫酸、磷酸、或硝酸等無機酸的鹽、或與乙酸、安息香酸、草酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、富馬酸、馬來酸、檸檬酸、丙二酸、苦杏仁酸、葡萄糖酸、黏酸、葡萄糖庚酸、乙醇酸、麩胺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、*p*-甲苯磺酸、樟腦磺酸、或萘-2-磺酸等有機酸之鹽。由遊離體轉換為該鹽，可藉由習知之方法進行。

本發明化合物中，較佳態樣為如以下所列舉。

X 較佳為氮原子之化合物。

Y 較佳為下述式群 (IIa) 之任一者的化合物。



R^1 較佳為氫原子、碘以外之鹵素原子或 C_{1-6} 烷基之化合物；更佳為氫原子、氟原子、氯原子或甲基之化合物。

R^2 較佳為 C_{1-6} 烷基之化合物、更佳為甲基或乙基之化合物。

R^3 較佳為三唑基或嘧啶基之化合物、更佳為 1,2,3-三唑-2-基或嘧啶-2-基。

R^4 較佳為鹵素原子之化合物、更佳為碘以外之化合物、又更佳為氟原子或氯原子之化合物、最佳為氟原子之化合

物。

R⁵ 較佳為氫原子或鹵素原子之化合物、更佳為氫原子或氟原子之化合物。

本發明化合物中之較佳化合物的例子，可列舉

N-乙基-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺、

N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基]乙基}-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺、

N-乙基-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺、

N-乙基-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺、

N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺、

N-乙基-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-5-甲基-2-(噻啶-2-基)苯甲醯胺、

N-乙基-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺、

N-乙基-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺、

N-乙基-N-{2-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺、

N-乙基-N-{2-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺、

5-氟-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺、

N-乙基-4-氟-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺、

N-乙基-2-氟-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺、

N-乙基-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺、

N-乙基-5-氟-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺、

N-乙基-2-氟-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-6-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺、

N-乙基-N-{2-[1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺、

N-乙基-N-{2-[1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺、

N-乙基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(2-{1-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡啶-3-基}乙基)苯甲酰胺、

N-{2-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-N-乙基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺、

N-乙基-5-氟-N-{2-[1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺、

N-乙基-5-氟-N-{2-[1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺、

N-{2-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-N-乙基-5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺、

N-乙基-N-{2-[1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺、

N-{2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺、

N-{2-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-3-基)苯甲醯胺、

N-乙基-N-{2-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺、

N-乙基-N-{2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺、

N-乙基-N-{2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺、

N-乙基-5-氟-N-{2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-2-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺、

N-乙基-N-{2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺、及、

N-乙基-N-{2-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺。

再者，本發明化合物形成水合物或溶劑合物時，該等亦包含在本發明的範圍內。同樣地，本發明化合物之水合物或溶劑合物之在醫藥上容許之鹽亦包含在本發明之範圍內。

本發明之化合物，包含鏡像異構物、非鏡像異構物、平衡化合物、該等以任意比例之混合物、消旋體等全部。

本發明之化合物，亦包含一個以上之氫原子、碳原子、氮原子、氧原子、氟原子經放射性同位素或穩定同位素取代之化合物。該等之標記化合物係有用於作為代謝或藥物動力學研究、受體之配位體等之生物學的分析等。

本發明之化合物能夠經口或非經口投予。其投予劑型為錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、粉劑、片劑、軟膏劑、乳油劑、皮膚貼附劑、乳劑、懸濁劑、栓劑、注射劑等，均可藉由慣用之製劑技術（例如第 15 次改訂之日本藥典所規定的方法等）來製造。該等投予劑型可依照患者之症狀、年齡、體重、及治療目的來作適當選擇。

該等之製劑能夠於含有本發明化合物之組成物中摻合藥理學上容許的載體，亦即，賦形劑（例如，結晶纖維素、澱粉、乳糖、甘露醇）、結合劑（例如，羥基丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮）、潤滑劑（例如，硬脂酸鎂、滑石）、崩解劑（例如，羧基甲基纖維素鈣）、其他藥理學上容許之各種添加劑來製造。

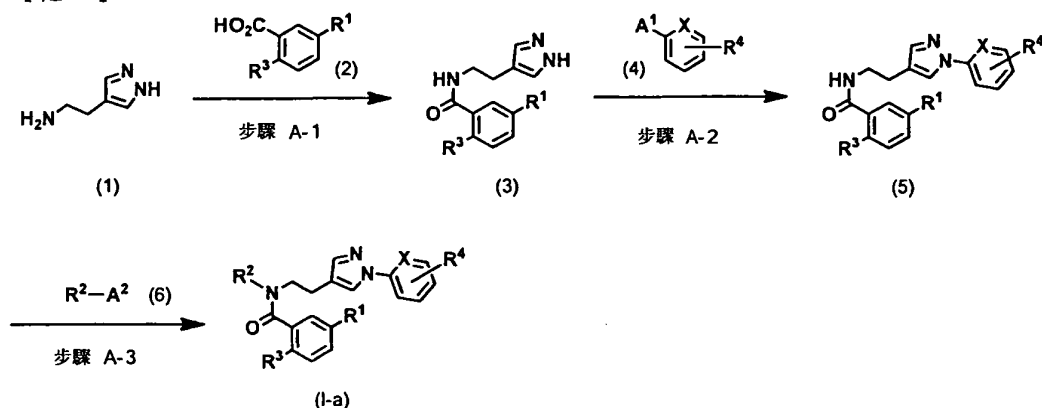
本發明之化合物能夠對成人患者以作為 1 次投予量的 0.001~500mg，1 日 1 回或分成數次來經口或非經口投予。再者，此投予量可依治療對象之疾病的種類、患者年齡、體重、症狀等來適當增減。

本發明之化合物（I）及（IA）之代表性的製造法係如以下之流程 A~L 所示。以下方法係為本發明化合物之

製造法例示，並不限定於此。再者，以下之製造法例示中，化合物亦可形成不阻礙反應的鹽。

流程A

【化 6】



(式中，A¹及A²表示鹵素原子、甲烷磺醯氧基、p-甲苯磺醯氧基或三氟甲烷磺醯氧基，其他記號係與前述同義)。

步驟 A-1：化合物 (3) 可藉由化合物 (1) 與化合物 (2) 之縮合反應而得到。步驟 A-1 中之反應可藉由一般之羧酸的醯胺化方法來實施。例如，可列舉將羧酸轉變成羧酸氯化物或羧酸溴化物等羧酸鹵化物後，與胺反應的方法；將羧酸在脫水縮合劑存在下，與胺反應的方法等。該等反應全部可在鹼存在下或非存在下，於溶劑中進行。本反應中所用的鹵化劑，可列舉氯化亞硫醯基、氯化草醯基、氧氯化磷或氧溴化磷等。又，本反應中所用的脫水縮合劑，可列舉 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳二醯亞胺、鹽酸鹽、丙烷膦酸酐、二環己基碳二醯亞胺、二苯基膦醯基疊氮、羰基二咪唑等，可依照需要使用 1-羟基苯并三

唑、羥基琥珀鹽亞胺等活化劑。本反應中所用的溶劑，可列舉四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺、乙腈等非質子性極性溶劑；二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑；甲苯等芳香族烴系溶劑；乙酸乙酯；或該等之混合溶劑。本反應中所用的鹼，可列舉吡啶、三乙基胺、二異丙基乙基胺等有機胺類；碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉等無機鹼等。本反應通常可在 0℃~150℃、較佳為 25℃~80℃ 進行。

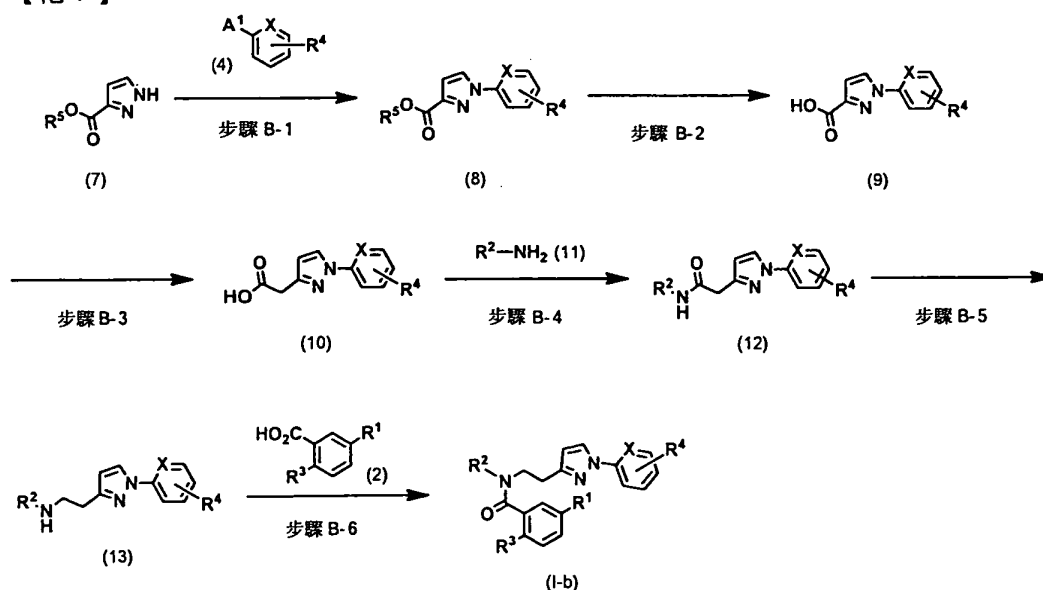
步驟 A-2：化合物（5）可藉由化合物（3）與化合物（4）的偶合反應而得到。步驟 A-2 中之反應，可在鹼存在下，使用觸媒及配位體進行對唑化合物之氮原子的芳香環取代之一般的方法來實施。例如可列舉 Synlett, 2003, 15, 2428-2439. 所記載之方法或根據其之方法。本反應中所用之觸媒可列舉銅（0）、碘化銅（I）、氯化銅（I）、氧化銅（I）等銅觸媒。本反應中所用的配位體，可列舉 N,N'-二甲基乙烯二胺、N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺、2-胺基吡啶、1,10-啡啉、2-羥基苯甲醛肟等。本反應中所用的鹼可列舉碳酸鉀、磷酸鉀、氫氧化鉀、tert-丁氧基鉀、碳酸銨、碳酸鈉、碳酸氫鈉、乙酸鈉、甲氧化鈉、氫氧化四丁基銨等。本反應中所用的溶劑可列舉甲醇、乙醇等醇系溶劑；四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、乙腈等非質子性極性溶劑；二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑；甲苯等芳香族烴系溶劑；水或該等之混合溶劑。本反應通常可在 0℃~150℃、較佳為

25℃~100℃進行。

步驟 A-3：本發明化合物（I-a），可藉由化合物（5）之烷化反應而得到。步驟 A-3 中之反應可藉由一般之醯胺的烷化方法來實施。本反應中所用的鹼可列舉氫化鈉、氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等無機鹼；乙氧化鈉、*tert*-丁氧基鉀等金屬低級烷氧化物；三乙基胺、二異丙基乙基胺等有機鹼。本反應中所用的溶劑可列舉甲醇、乙醇等醇系溶劑；四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、乙腈等非質子性極性溶劑；二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑；甲苯等芳香族烴系溶劑；水或該等之混合溶劑。本反應通常可在 0℃~150℃、較佳為 20℃~100℃進行。

流程B

【化 7】



（式中， R^5 為羧酸之一般的保護基，係表示例如 J. F. W.

McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry、及 T. W. Greene 及 P.G.M. Wuts 著、Protective Groups in Organic Synthesis.等所記載之基，例如係表示 C₁₋₆ 烷基、苯甲基等。其他記號係與前述同義）。

本發明化合物（I-b）可藉由流程 B 所示之方法製造。

步驟 B-1：化合物（8）可藉由化合物（7）與化合物（4）的偶合反應而得到。步驟 B-1 中之反應可遵照與步驟 A-2 同樣的反應條件進行。

步驟 B-2：化合物（9）可藉由化合物（8）之水解反應、或氫化分解反應而得到。步驟 B-2 中之反應可依照 J. F. W. McOmie 著、Protective Groups in Organic Chemistry、及 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts 著、Protective Groups in Organic Synthesis.等所記載的反應條件來實施。例如可列舉使用鹽酸、硫酸等無機酸；或氫氧化鈉、氫氧化鉀等無機鹼來水解的方法；或使用鈀或鉑等金屬觸媒，在氫源存在下氫化分解的方法等。本反應中所用的溶劑可列舉甲醇、乙醇等醇系溶劑；四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑；水或該等之混合溶劑。本反應可在 0℃~100℃進行。

步驟 B-3：化合物（10）可藉由化合物（9）之阿恩特-艾斯特爾特（Arndt-Eistert）型增碳反應而得到。步驟 B-3 中之反應，最初係將羧酸於二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑或甲苯等芳香族烴系溶劑中，以氯化亞硫醯基、氯化

草醯基等處理，藉以轉換為羧酸氯化物後，在乙腈或四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑中，以重氮甲烷或三甲基矽烷基重氮甲烷等處理，藉以轉換為 α -重氮甲基酮體，最後能夠以在四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑與水的混合溶劑中，與氧化銀或乙酸銀等反應的條件而來實施。

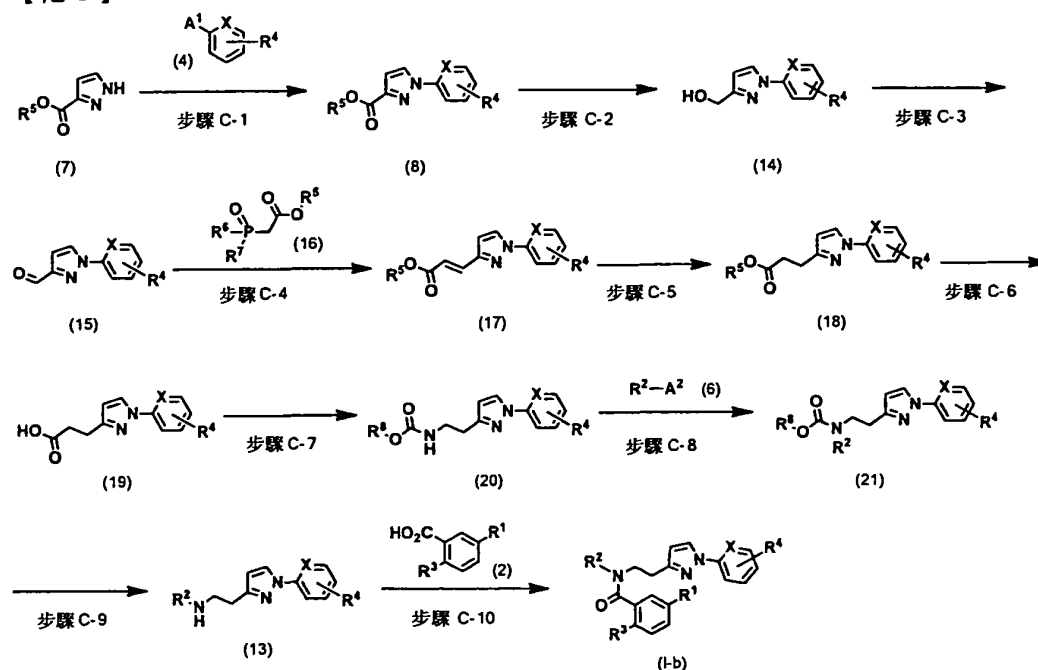
步驟 B-4：化合物（12）能夠藉由化合物（10）與化合物（11）之縮合反應而得到。步驟 B-4 中之反應可遵照與步驟 A-1 同樣的反應條件來實施。

步驟 B-5：化合物（13）能夠藉由化合物（12）之醯胺的還原反應而得到。步驟 B-5 中之反應，能夠以在甲醇、乙醇等醇系溶劑；四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑或甲苯等芳香族烴系溶劑或該等之混合溶劑中，與氫化鋰鋁、二硼烷、硼烷二甲基硫化物錯合物、硼烷四氫呋喃錯合物、氫化硼鈉、氫化硼鋰、氫化氰基硼鈉、三乙醯氧基氫化硼鈉等還原劑反應的條件來實施。本反應可在 0℃~150℃ 進行。

步驟 B-6：本發明化合物（I-b）能夠藉由化合物（13）與化合物（2）之縮合反應而得到。步驟 B-6 中之反應可遵照與步驟 A-1 同樣的反應條件來實施。

流程C

【化 8】



(式中， R^6 及 R^7 表示 C_{1-6} 烷氧基、 R^8 表示 C_{1-6} 烷基或苯甲基、其他記號係與前述同義)。

作為其他方法，本發明化合物 (I-b) 亦能夠以流程 C 所示方法來製造。

步驟 C-1：化合物 (8) 能夠藉由化合物 (7) 與化合物 (4) 之偶合反應而得到。步驟 C-1 中之反應可遵照與步驟 A-2 同樣的反應條件來進行。

步驟 C-2：化合物 (14) 能夠藉由化合物 (8) 之酯的還原反應而得到。步驟 C-2 中之反應能夠以在甲醇、乙醇等醇系溶劑；四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑或甲苯等芳香族烴系溶劑或該等之混合溶劑中，與氫化鋰鋁、氫化二異丁基鋁、氫化硼鈉、氫化硼鋰等還原劑反應的條件來實施。本反應可在 $-80^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、較佳為 $0^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ 進行。

步驟 C-3：化合物（15）能夠藉由化合物（14）之羥基的氧化反應而得到。步驟 C-3 中之反應能夠以在二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑；二甲基亞砷或乙腈中，與戴斯馬丁（Dess-Martin）試藥、2-二氧碘基安息香酸等超原子價碘化合物；氯鉻酸吡啶鎘、二鉻酸吡啶鎘等鉻酸鹽；過釕酸四丙基銨、二氧化錳等氧化劑反應之條件來實施。本反應能夠在 0℃~150℃、較佳為 25℃~80℃ 進行。

步驟 C-4：化合物（17）可藉由化合物（15）之 Horner-Wadsworth-Emmons 反應而得到。步驟 C-4 中之反應，能夠以將膦酸酯（16）在四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑或甲苯等芳香族烴系溶劑或該等之混合溶劑中，以氫化鈉、氫化鉀、tert-丁氧基鉀、鈉雙（三甲基矽烷基）醯胺、鋰雙（三甲基矽烷基）醯胺等的鹼來處理後，與醛反應之條件來實施。本反應可在 0℃~120℃ 進行。

步驟 C-5：化合物（18）可藉由化合物（17）之雙鍵的還原反應而得到。步驟 C-5 中之反應，能夠以在甲醇、乙醇等醇系溶劑；四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑；乙酸乙酯或該等之混合溶劑中，在鈀或鉑等金屬觸媒存在下氫化的條件來實施。本反應可在 25℃~80℃ 進行。

步驟 C-6：化合物（19）可藉由化合物（18）之水解反應而得到。步驟 C-6 中之反應可遵照與步驟 B-2 同樣的反應條件來進行。

步驟 C-7：化合物（20）能夠藉由從化合物（19）經由庫爾提斯重排（Curtius rearrangement）的反應而得到

。步驟 C-7 中之反應，能夠以最初將羧酸於甲苯等芳香族烴系溶劑中，以二苯基磷酸疊氮處理、進而加熱藉此轉換為異氰酸酯後，與甲醇、乙醇、tert-丁基醇、苯甲基醇等反應的條件來實施。

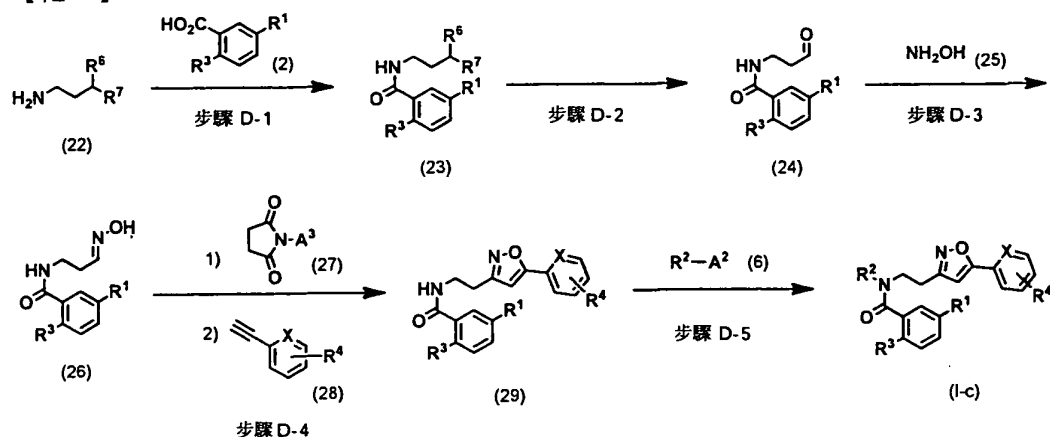
步驟 C-8：化合物（21）能夠藉由化合物（20）之烷化反應而得到。步驟 C-8 中之反應可遵照與步驟 A-3 同樣的反應條件來實施。

步驟 C-9：化合物（13）可藉由化合物（21）之脫保護而得到。步驟 C-9 中之反應能夠以在甲醇、乙醇等醇系溶劑；四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑；二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑；水或該等之混合溶劑中，以鹽酸、三氟乙酸等處理的條件來實施。本反應可在 0℃~80℃進行。或在甲醇、乙醇等醇系溶劑；四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑；乙酸乙酯、水或該等之混合溶劑中，使用鈮或鉑等金屬觸媒，在氫源存在下氫化分解的條件來實施。本反應可在 0℃~100℃進行。

步驟 C-10：本發明化合物（I-b），可藉由化合物（13）與化合物（2）之縮合反應而得到。步驟 C-10 中之反應可遵照與步驟 A-1 同樣的反應條件實施。

流程D

【化 9】



(式中， A^3 表示鹵素原子、其他記號係與前述同義)。

步驟 D-1：化合物 (23) 可藉由化合物 (22) 與化合物 (2) 之縮合反應而得到。步驟 D-1 中之反應可遵照與步驟 A-1 同樣的反應條件來實施。

步驟 D-2：化合物 (24) 可藉由化合物 (23) 之脫縮醛化反應而得到之。步驟 D-2 中之反應，能夠以在甲醇、乙醇等醇系溶劑；四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑；二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑；丙酮；水或該等之混合溶劑中，與鹽酸、三氟乙酸、p-甲苯磺酸等酸反應的條件來實施。本反應可在 $0^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ 進行。

步驟 D-3：化合物 (26) 可藉由化合物 (24) 與羥胺 (25) 之縮合反應而得到。步驟 D-3 中之反應，能夠以在鹼存在下或非存在下，溶劑中，與羥胺或其鹽酸鹽反應的條件來實施。本反應中所用的鹼可列舉吡啶、三乙基胺、二異丙基乙基胺等有機胺類；氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸氫鈉等無機鹼；乙酸鈉、乙酸鉀等乙酸鹽等。本反應中所

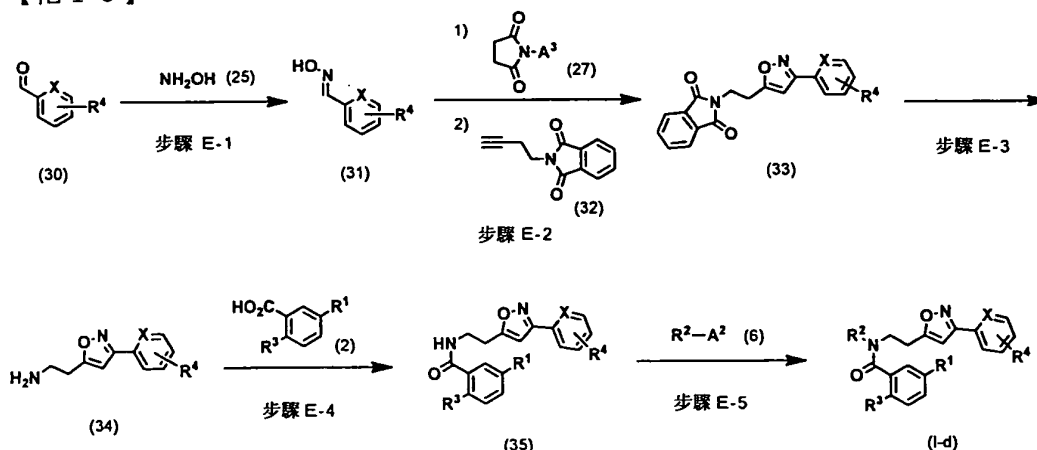
用之溶劑可列舉甲醇、乙醇等醇系溶劑；水或該等之混合溶劑。本反應可在 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 進行。

步驟 D-4：化合物 (29) 可藉由在化合物 (26) 之鹵化反應後進行異噁唑環化反應而得到。步驟 D-4 中之反應，最初將腓體在甲醇、乙醇等醇系溶劑；四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺等非質子性極性溶劑；二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑；甲苯等芳香族烴系溶劑；水或乙腈中，以 N-溴琥珀醯亞胺或 N-氯琥珀醯亞胺等鹵化醯亞胺化合物 (27) 處理藉以鹵化後，能夠以在四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑中，於三乙基胺、氫氧化鈉等鹼的存在下，與炔基化合物 (28) 反應的條件來實施。

步驟 D-5：本發明化合物 (I-c)，可藉由化合物 (29) 之烷化反應而得到。步驟 D-5 中之反應可遵照與步驟 A-3 同樣的反應條件來實施。

流程E

【化 10】



(式中，記號係與前述同義)。

步驟 E-1：化合物（31）可藉由化合物（30）與羥胺（25）之縮合反應而得到。步驟 E-1 中之反應可遵照與步驟 D-3 同樣的反應條件來實施。

步驟 E-2：化合物（33）可在化合物（31）之鹵化反應後，藉由異噁唑環化反應而得到。步驟 E-2 中之反應可遵照與步驟 D-4 同樣的反應條件來實施。

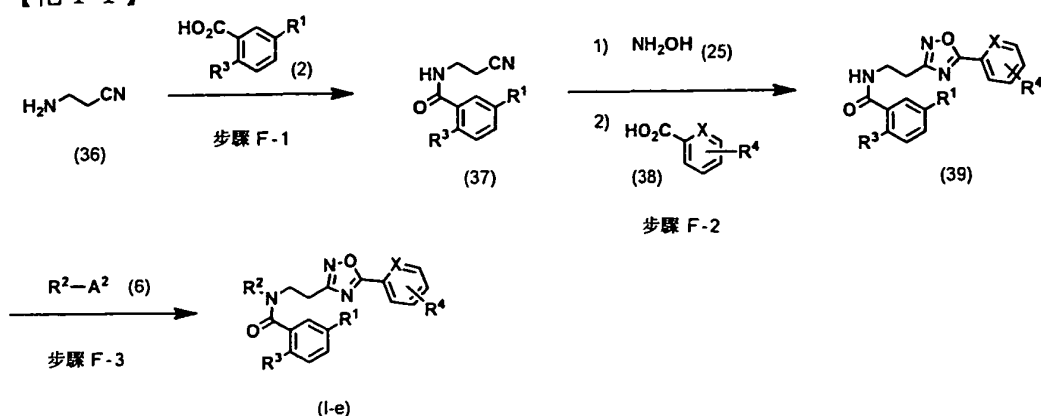
步驟 E-3：化合物（34）可藉由化合物（33）之脫保護而得到。步驟 E-3 中之反應能夠以在甲醇、乙醇等醇系溶劑；四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑；二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑、水或該等之混合溶劑中，與胼一水合物反應的條件來實施。本反應可在 25℃~100℃ 進行。

步驟 E-4：化合物（35）可藉由化合物（34）與化合物（2）之縮合反應而得到。步驟 E-4 中之反應可遵照與步驟 A-1 同樣的反應條件來實施。

步驟 E-5：本發明化合物（I-d）能夠藉由化合物（35）之烷化反應而得到。步驟 E-5 中之反應可遵照與步驟 A-3 同樣的反應條件來實施。

流程F

【化 1 1】



(式中，記號係與前述同義)。

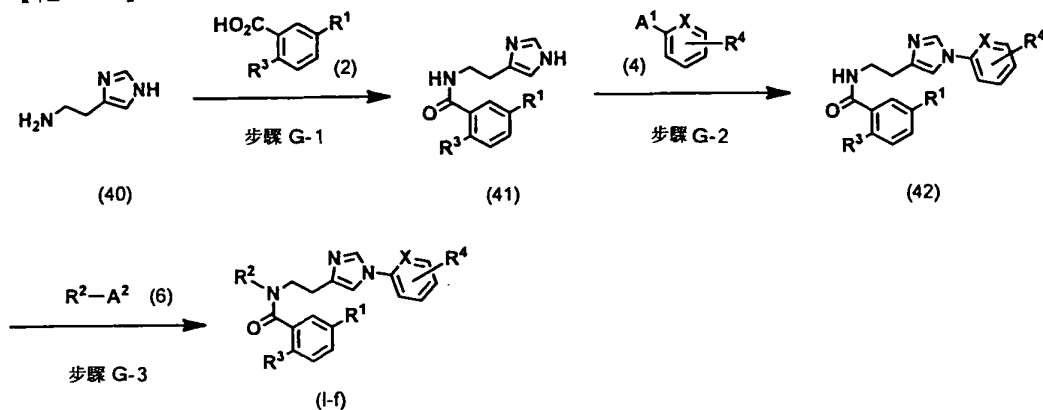
步驟 F-1：化合物 (37) 能夠藉由化合物 (36) 與化合物 (2) 之縮合反應而得到。步驟 F-1 中之反應可遵照與步驟 A-1 同樣的反應條件來實施。

步驟 F-2：化合物 (39) 能夠於化合物 (37) 之醯胺肟化反應後，藉由噁二唑環化反應而得到。步驟 F-2 中之反應，最初係將腈體 (37) 以甲醇、乙醇等醇系溶劑；羥胺 (25) 或其鹽酸鹽處理藉以醯胺肟化後，能夠以在四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺等非質子性極性溶劑；二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑；甲苯等芳香族烴系溶劑；乙酸乙酯；乙腈；或該等之混合溶劑中，與羧酸 (38) 及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳二醯亞胺·鹽酸鹽、二環己基碳二醯亞胺、羰基二咪唑等脫水縮合劑反應的條件來實施。

步驟 F-3：本發明化合物 (I-e) 能夠藉由化合物 (39) 之烷化反應而得到。步驟 F-3 中之反應能夠遵照與步驟 A-3 同樣的反應條件來實施。

流程G

【化 1 2】



(式中，記號係與前述同義)。

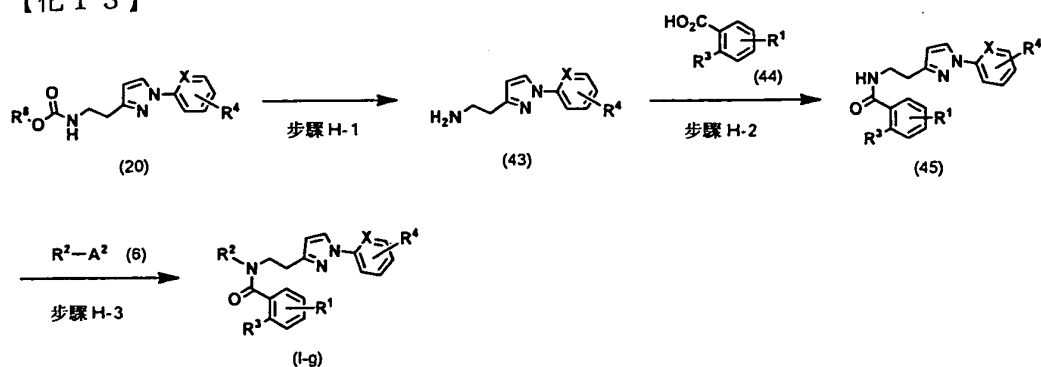
步驟 G-1：化合物 (41) 可藉由化合物 (40) 與化合物 (2) 之縮合反應而得到。步驟 G-1 中之反應能夠遵照與步驟 A-1 同樣的反應條件來實施。

步驟 G-2：化合物 (42) 可藉由化合物 (41) 與化合物 (4) 之偶合反應而得到。步驟 G-2 中之反應能夠遵照與步驟 A-2 同樣的反應條件來實施。

步驟 G-3：本發明化合物 (I-f) 可藉由化合物 (42) 之烷化反應而得到。步驟 G-3 中之反應能夠遵照與步驟 A-3 同樣的反應條件來實施。

流程H

【化 1 3】



(式中，記號係與前述同義)。

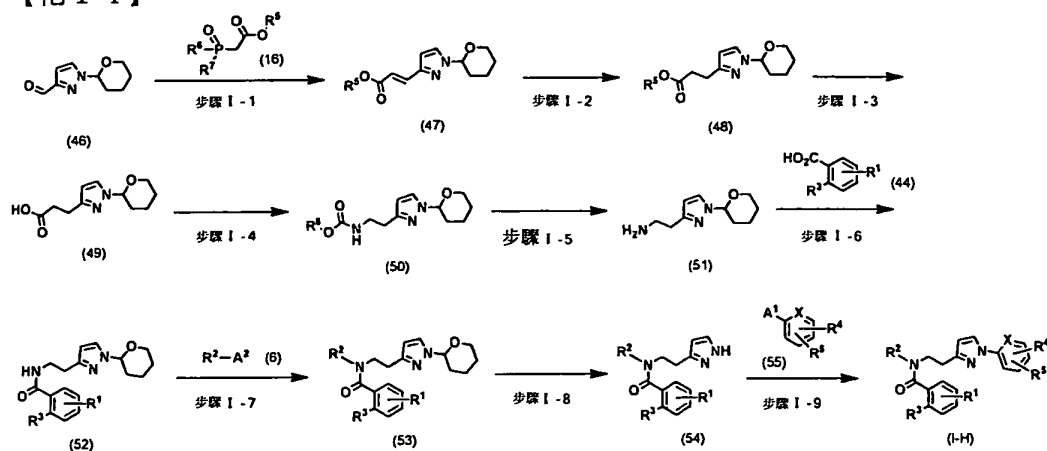
步驟 H-1：化合物 (43) 可藉由化合物 (20) 之脫保護而得到。步驟 H-1 中之反應能夠遵照與步驟 C-9 同樣的反應條件來實施。

步驟 H-2：化合物 (45) 可藉由化合物 (43) 與化合物 (44) 之縮合反應而得到。步驟 H-2 中之反應能夠遵照與步驟 A-1 同樣的反應條件來實施。

步驟 H-3：本發明化合物 (I-g) 可藉由化合物 (45) 之烷化反應而得到。步驟 H-3 中之反應能夠遵照與步驟 A-3 同樣的反應條件來實施。

流程I

【化 1 4】



(式中，記號係與前述同義)。

步驟 I-1：化合物 (47) 可藉由化合物 (46) 之 Horner-Wadsworth-Emmons 反應而得到。步驟 I-1 中之反應能夠遵照與步驟 C-4 同樣的反應條件來實施。

步驟 I-2：化合物 (48) 可藉由化合物 (47) 之雙鍵的還原反應而得到。步驟 I-2 中之反應能夠遵照與步驟 C-5 同樣的反應條件來實施。

步驟 I-3：化合物 (49) 可藉由化合物 (48) 之水解反應而得到。步驟 I-3 中之反應能夠遵照與步驟 B-2 同樣的反應條件來實施。

步驟 I-4：化合物 (50) 能夠藉由從化合物 (49) 經由庫爾提斯重排的反應而得到。步驟 I-4 中之反應能夠遵照與步驟 C-7 同樣的反應條件來實施。

步驟 I-5：化合物 (51) 可藉由化合物 (50) 之脫保護而得到。步驟 I-5 中之反應能夠遵照與步驟 C-9 同樣的反應條件來實施。

步驟 I-6：化合物 (52) 可藉由化合物 (51) 與化

物 (44) 之縮合反應而得到。步驟 I-6 中之反應能夠遵照與步驟 A-1 同樣的反應條件來實施。

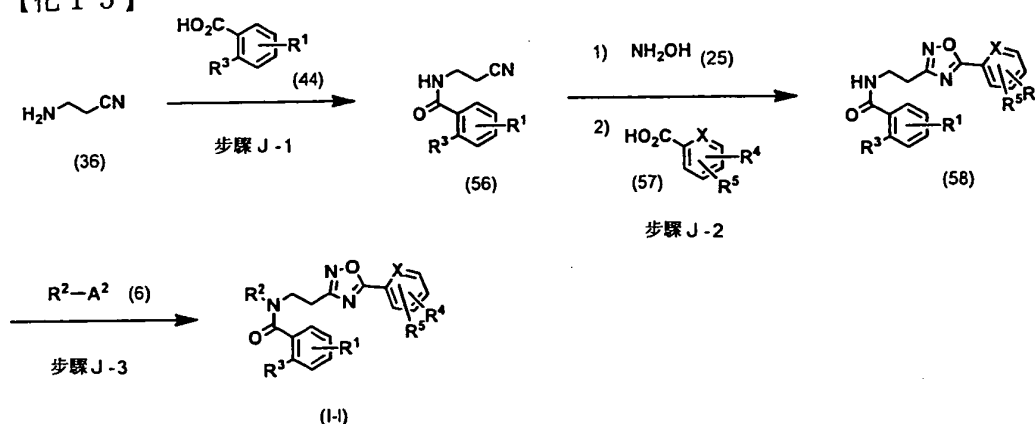
步驟 I-7：化合物 (53) 可藉由化合物 (52) 之烷化反應而得到。步驟 I-7 中之反應能夠遵照與步驟 A-3 同樣的反應條件來實施。

步驟 I-8：化合物 (54) 可藉由化合物 (53) 之脫保護而得到。步驟 I-8 中之反應能夠以在甲醇、乙醇等醇系溶劑；四氫呋喃或 1,4-二噁烷等醚系溶劑；二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑；水或該等之混合溶劑中，以鹽酸、三氟乙酸等處理的條件來實施。又，本反應可在 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 進行。

步驟 I-9：本發明化合物 (I-H) 可藉由化合物 (54) 與化合物 (55) 之偶合反應而得到。步驟 I-9 中之反應能夠遵照與步驟 A-2 同樣的反應條件來實施。

流程J

【化 15】



(式中，記號係與前述同義)。

步驟 J-1：化合物 (56) 可藉由化合物 (36) 與化合

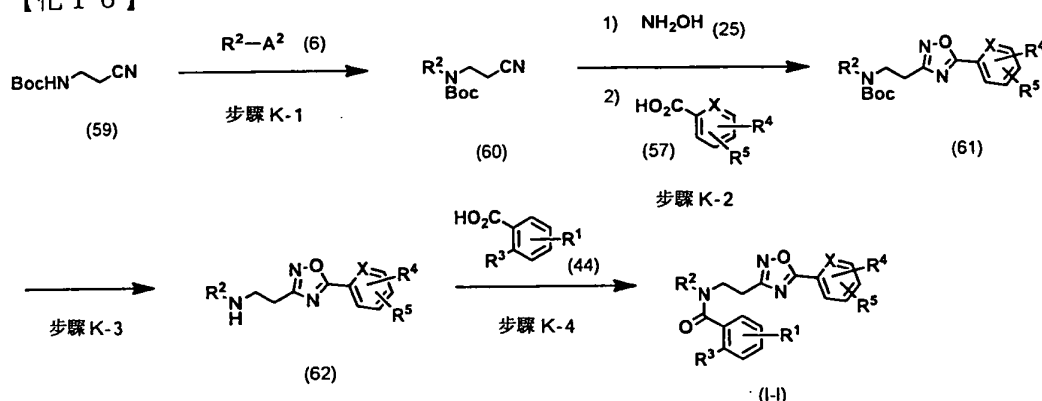
物 (44) 之縮合反應而得到。步驟 J-1 中之反應能夠遵照與步驟 A-1 同樣的反應條件來實施。

步驟 J-2：化合物 (58) 可於化合物 (56) 之醯胺肟化反應後，藉由噁二唑環化反應而得到。步驟 J-2 中之反應能夠遵照與步驟 F-2 同樣的反應條件來實施。

步驟 J-3：本發明化合物 (I-I) 可藉由化合物 (58) 之烷化反應而得到。步驟 J-3 中之反應能夠遵照與步驟 A-3 同樣的反應條件來實施。

流程K

【化 16】



(式中，記號係與前述同義)。

作為其他方法，本發明化合物 (I-I) 亦可藉由流程 K 所示之方法來製造。

步驟 K-1：化合物 (60) 可藉由化合物 (59) 之烷化反應而得到。步驟 K-1 中之反應能夠遵照與步驟 A-3 同樣的反應條件來實施。

步驟 K-2：化合物 (61) 可在化合物 (60) 之醯胺肟化反應後，藉由噁二唑環化反應而得到。步驟 K-2 中之反

5

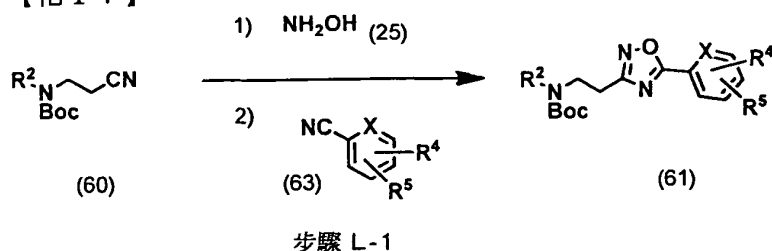
應能夠遵照與步驟 F-2 同樣的反應條件來實施。

步驟 K-3：化合物（62）可藉由化合物（61）之脫保護反應而得到。步驟 K-3 中之反應能夠遵照與於步驟 C-9 之酸性條件下的脫保護同樣的反應條件來實施。

步驟 K-4：本發明化合物（I-I）可藉由化合物（62）與化合物（44）之縮合反應而得到。步驟 K-4 中之反應能夠遵照與步驟 A-1 同樣的反應條件來實施。

流程L

【化 1 7】



（式中，記號係與前述同義）。

作為其他方法，化合物（61）亦可藉由流程 L 所示之方法來製造。

步驟 L-1：化合物（61）可在化合物（60）之醯胺肟化反應後，藉由噁二唑環化反應而得到。步驟 L-1 中之反應最初係將腈體（60）以甲醇、乙醇等醇系溶劑；羥胺（25）或其鹽酸鹽處理，藉以醯胺肟化後，能夠以在 N,N-二甲基甲醯胺等非質子性極性溶劑中，於 p-甲苯磺酸 1 水合物、氯化鋅存在下，與苯甲腈（63）反應的條件來實施。本反應可在 80℃~120℃ 進行。

[實施例]

以下，列舉參考例、實施例及試驗例進一步詳細地說明本發明，但該等並非用以限定本發明，且亦可在不脫離本發明範圍之範圍內變化。

以下之參考例及實施例中使用管柱層析法精製後之「KP-Sil」係使用 Biotage 公司 SNAPCartridge KP-Sil、「HP-Sil」係使用 Biotage 公司 SNAPCartridge HP-Sil、「KP-NH」係使用 Biotage 公司 SNAPCartridge KP-NH。

以下之參考例及實施例的後處理操作時的「ISOLUTE Phase Separator」係使用 Biotage 公司 ISOLUTE Phase Separator。

以下之參考例及實施例中，分離高速液體層析法（HPLC）之精製係以以下 2 種條件進行。惟具有鹼性官能基之化合物的情況，本操作中使用三氟乙酸時，有時會進行用以得到自由體之中和操作等。

條件 1

機械：Gilson 公司 preparative HPLC system

管柱：資生堂 Capcell Pak C18 MGII 5 μ m 20x150mm

溶劑：A 液；含有 0.1% 三氟乙酸之水、B 液；含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈

梯度：0 分（A 液/B 液=90/10）、22 分（A 液/B 液=20/80）、25 分（A 液/B 液=10/90）

流速：20mL/min、檢測法：UV 254nm

條件 2

機械：Gilson 公司 TrilutionLC

管柱：Waters 公司 SunFire prep C18 OBD 5.0 μ m
30x50mm 或 YMC 公司 YMC-Actus Triant C18 5.0 μ m
30x50mm

溶劑：A 液；含有 0.1% 三氟乙酸之水、B 液；含有
0.1% 三氟乙酸之乙腈

梯度：0 分（A 液/B 液=90/10）、11 分（A 液/B 液
=20/80）、12~13.5 分（A 液/B 液=5/95）

流速：40mL/min、檢測法：UV 254nm

以下之參考例及實施例中，高速液體層析法質譜（
LCMS）係以以下 3 種條件之任一者來測定。

條件 1

測定機械：MicroMass 公司 Platform LC 及 Agilent
公司 Agilent1100

管柱：Waters 公司 SunFire C18 2.5 μ m
4.6mmI.D.x50mm

溶劑：A 液；含有 0.1% 三氟乙酸之水、B 液；含有
0.1% 三氟乙酸之乙腈

梯度：0 分（A 液/B 液=90/10）、0.5 分（A 液/B 液
=90/10）、5.5 分（A 液/B 液=20/80）、6.0 分（A 液/B
液=1/99）、6.3 分（A 液/B 液=1/99）

流速：1mL/min、檢測法：UV 254nm

離子化法：電噴灑法（ESI：Electron Spray Ionization）

條件 2

測定機械：SHIMADZU 公司 LCMS-2010EV

管柱：SHIMADZU 公司 Shim-pack XR-ODS 2.2 μ m
2.0mmI.D.x30mm

溶劑：A 液；含有 0.1% 甲酸之水、B 液；含有 0.1% 甲酸之乙腈

梯度：0 分（A 液/B 液=90/10）、1 分（A 液/B 液=60/40）、2 分（A 液/B 液=0/100）、2.5 分（A 液/B 液=0/100）

流速：0.6mL/min、檢測法：UV 254nm

離子化法：電噴灑法（ESI：Electron Spray Ionization）及大氣壓化學離子法（APCI：Atomospheric Pressure Chemical Ionization）

條件 3

測定機械：Agilent 公司 Agilent2900 及 Agilent6150

管柱：Waters 公司 Acquity CSH C18 1.7 μ m 2.1x
50mm

溶劑：A 液；含有 0.1% 甲酸之水、B 液；含有 0.1% 甲酸之乙腈

梯度：0 分（A 液/B 液=80/20）、1.2~1.4 分（A 液/B 液=1/99）

流速：0.8mL/min、檢測法：UV 254nm

離子化法：電噴灑法（ESI：Electron Spray Ionization）

以下之參考例及實施例中，質譜（MS）係以以下條件測定。

MS 測定機器：SHIMADZU 公司 LCMS-2010EV 或 micromass 公司 Platform LC

以下之參考例及實施例中，化合物名係依照 ACD/Name（ACD/Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.）來命名。

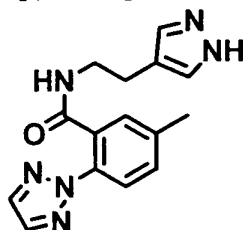
參考例及實施例中、以下之用語及試藥係如下述表述。

Na₂SO₄（無水硫酸鈉）、NaHCO₃（碳酸氫鈉）、NaOH（氫氧化鈉）、NH₄Cl（氯化銨）、MeOH（甲醇）、EtOH（乙醇）、Et₂O（二乙基醚）、THF（四氫呋喃）、DMF（N,N-二甲基甲醯胺）、MeCN（乙腈）、EtOAc（乙酸乙酯）、CHCl₃（氯仿）、HOBt·H₂O（1-羥基苯并三唑·一水合物）、EDC·HCl[1-（3-二甲基胺基丙基）-3-乙基碳二醯亞胺·一鹽酸鹽]、HATU[O-（7-氮雜苯并三唑-1-基）-N,N,N',N'-四甲基脲陽離子 六氟磷酸酯]、brine（飽和食鹽水）、Boc（tert-丁氧基羰基）、Et₃N（三乙基胺）、DIPEA（N,N-二異丙基乙基胺）、MeI（碘甲烷）

)、EtI (碘乙烷) 、NaH (氫化鈉) 、HCl (氯化氫) 、DIBAL-H (氫化二異丁基鋁) 、MnO₂ (二氧化錳) 。

參考例 1 5-甲基-N-[2-(1H-吡啶-4-基)乙基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化18】

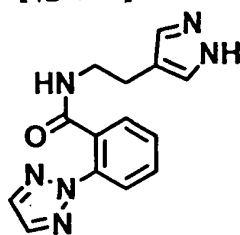


於 2-(1H-吡啶-4-基)乙胺二鹽酸鹽 (0.30g 、 1.6mmol) 之 DMF 溶液 (5mL) 中，於室溫添加 Et₃N (0.45mL 、 3.3mmol) 並攪拌。於反應溶液中添加 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸 (0.36g 、 1.8mmol) 、 HOBt · H₂O (0.37g 、 2.4mmol) 及 EDC · HCl (0.47g 、 2.4mmol) ，於室溫攪拌 3 小時。於反應混合物中添加 NaHCO₃ 水溶液，使用 EtOAc 萃取。將有機層以水、brine 洗淨，以 Na₂SO₄ 乾燥後，濾除乾燥劑，於減壓下餾除溶劑。將所得到之殘渣以管柱層析法 (KP-NH 28g 、 CHCl₃/MeOH=100/0~97/3) 精製，藉以得到標題化合物 (0.43g) (無色非晶質) 。

MS (ESI pos.) m/z : 297 [M+H]⁺

參考例 2 N-[2-(1H-吡啶-4-基)乙基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 19】

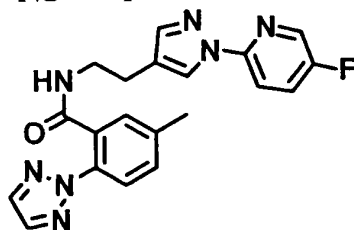


以 2- (1H-吡 啶 -4-基) 乙 胺 二 鹽 酸 鹽 (0.30 g 、 1.6mmol) 及 2- (2H-1,2,3-三 唑 -2-基) 安 息 香 酸 (0.34 g 、 1.8mmol) 作 為 原 料 ， 藉 由 與 參 考 例 1 同 樣 的 手 法 ， 得 到 標 題 化 合 物 (0.34 g) (無 色 非 晶 質) 。

MS (ESI pos.) m/z : 283 [M+H]⁺

參 考 例 3 N- { 2- [1- (5-氟 吡 啶 -2-基) -1H-吡 啶 -4-基] 乙 基 } -5-甲 基 -2- (2H-1,2,3-三 唑 -2-基) 苯 甲 醯 胺

【化 20】



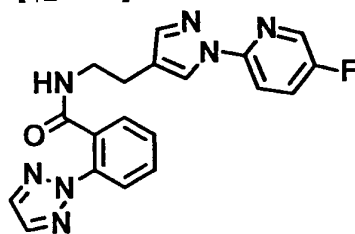
於 參 考 例 1 中 所 得 到 之 5-甲 基 -N- [2- (1H-吡 啶 -4-基) 乙 基] -2- (2H-1,2,3-三 唑 -2-基) 苯 甲 醯 胺 (0.43 g 、 1.5mmol) 及 2-溴 -5-氟 吡 啶 (0.31 g 、 1.7mmol) 之 DMF 溶 液 (1.5mL) 中 添 加 碘 化 銅 (I) (0.13 g 、 0.4mmol) 、 rac-trans-N,N'-二 甲 基 環 己 烷 -1,2-二 胺 (0.25 g 、 1.5mmol) 及 碳 酸 鈉 (0.99 g 、 3.1mmol) ， 於 80℃ 攪 拌 15 小 時 。 於 室 溫 放 冷 後 ， 於 反 應 混 合 物 中 添 加 brine ， 使 用 EtOAc 萃 取 。 將 有 機 層 以 水 、 brine 洗 淨 ， 以 Na₂SO₄ 乾 燥 後 ， 濾

除乾燥劑，於減壓下餾除溶劑。將所得之殘渣以管柱層析法（HP-Sil 50g、hexane/EtOAc=70/30~0/100~CHCl₃/MeOH=80/20）精製。將所得之固體在EtOAc中攪拌洗淨後，濾取，得到標題化合物（0.14g）（褐色固體）。

MS (ESI pos.) m/z: 392 [M+H]⁺

參考例 4 N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 2 1】

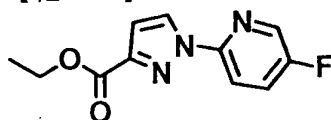


以參考例 2 中所得之 N-[2-(1H-吡啶-4-基)乙基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺（0.34g、1.2mmol）及 2-溴-5-氟吡啶（0.30g、1.7mmol）作為原料，藉由與參考例 3 同樣的手法，得到標題化合物（0.053g）（無色固體）。

MS (ESI pos.) m/z: 378 [M+H]⁺

參考例 5 乙基-1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸酯

【化 2 2】

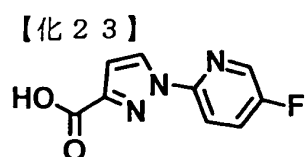


以乙基-1H-吡啶-3-羧酸酯（18.3g、130.4mmol）及 2-溴-5-氟吡啶（16.1mL、156.4mmol）作為原料，藉由與

參考例 3 同樣的手法，得到標題化合物（21.1g）（無色固體）。

MS (ESI pos.) m/z : 236 [M+H]⁺

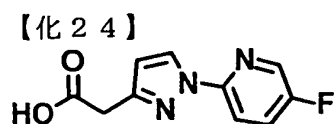
參考例 6 1-（5-氟吡啶-2-基）-1H-吡啶-3-羧酸



於參考例 5 中所得之乙基-1-（5-氟吡啶-2-基）-1H-吡啶-3-羧酸酯（10.4g、44.0mmol）之 EtOH（52mL）、H₂O（52mL）混合溶液中添加 NaOH（3.52g、88.0mmol），於 90℃ 攪拌 2 小時。於室溫放冷後，於減壓下餾除溶劑。冰浴下，於所得之殘渣中添加 1mol/L HCl 水溶液，藉由將析出之固體濾取、洗淨、乾燥，得到標題化合物（5.96g）（無色固體）。

MS (ESI pos.) m/z : 206 [M-H]⁻

參考例 7 [1-（5-氟吡啶-2-基）-1H-吡啶-3-基]乙酸

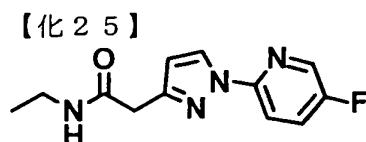


於參考例 6 中所得之 1-（5-氟吡啶-2-基）-1H-吡啶-3-羧酸（2.79g、13.4mmol）之 CHCl₃（56mL）溶液中添加氯化草醯基（2.3mL、26.8mmol）、DMF（5 滴），於室溫攪拌 1 小時。於減壓下餾除溶劑後，將殘渣溶解於 THF（28mL）、CH₃CN（28mL），冰浴下，添加三甲基

矽烷基重氮甲烷 (2mol/L 二乙基醚溶液、13.4mL、26.8mmol)，昇溫至室溫後，攪拌 1 小時。於減壓下餾除溶劑後，將殘渣溶解於 1,4-二噁烷 (42mL)、水 (42mL)，添加乙酸銀 (0.67g、4.03mmol)，於 130℃ 攪拌 11 小時。於室溫放冷後，以矽藻土 (Celite，註冊商標) 過濾，將濾液於減壓下濃縮。於所得之殘渣中添加 EtOAc、NaHCO₃ 水溶液，僅取出水層。於所得到之水層中添加 1mol/L HCl 水溶液，以 CHCl₃ 萃取，於減壓下餾除溶劑，乾燥，藉以得到標題化合物 (0.84g) (黃色固體)。

MS (ESI pos.) m/z : 220 [M-H]-

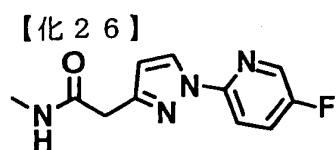
參考例 8 N-乙基-2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙醯胺



以參考例 7 中所得之 [1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙酸 (0.39g、1.78mmol) 及乙基胺 (2mol/L THF 溶液、1.8mL、3.6mmol) 作為原料，藉由與參考例 1 同樣的手法，得到標題化合物 (0.26g) (黃色固體)。

MS (ESI pos.) m/z : 249 [M+H]+

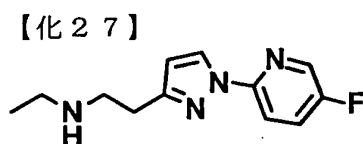
參考例 9 N-甲基-2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙醯胺



以參考例 7 中所得之 [1- (5-氟吡啶 -2-基) -1H-吡唑 -3-基] 乙酸 (0.42g、1.90mmol) 及甲基胺 (2mol/L THF 溶液、1.9mL、3.80mmol) 作為原料，藉由與參考例 1 同樣的手法，得到標題化合物 (0.27g) (黃色固體)。

MS (ESI pos.) m/z : 235 [M+H]⁺

參考例 10 N-乙基-2-[1- (5-氟吡啶 -2-基) -1H-吡唑 -3-基] 乙胺

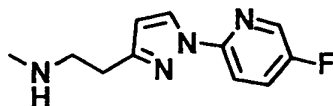


於參考例 8 中所得之 N-乙基-2-[1- (5-氟吡啶 -2-基) -1H-吡唑 -3-基] 乙醯胺 (1.13g、4.59mmol) 之 THF (11.4mL) 溶液中添加硼烷四氫呋喃錯合物 (1.06mol/L THF 溶液、8.7mL、9.17mmol)，於 70℃ 攪拌 2 小時。之後，添加 2mol/L HCl 水溶液，於 70℃ 攪拌 1 小時。於室溫放冷後，添加氯仿與 HCl 水溶液，僅取出水層。於水層中添加氫氧化鈉水溶液，以氯仿萃取，於減壓下餾除溶劑。將所得之殘渣以 HPLC 精製 (條件 1) 藉以得到標題化合物 (0.27g) (無色油狀)。

MS (ESI pos.) m/z : 235 [M+H]⁺

參考例 11 N-甲基-2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙胺

【化 28】

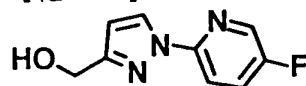


以參考例 9 中所得之 N-甲基-2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙醯胺 (1.04g、4.43mmol) 作為原料，藉由與參考例 10 同樣的手法，得到標題化合物 (0.13g) (無色油狀)。

MS (ESI pos.) m/z : 221 [M+H]⁺

參考例 12 [1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]甲醇

【化 29】

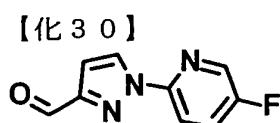


於參考例 5 中所得之乙基-1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸酯 (14.9g、64.3mmol) 之 THF 溶液 (150mL) 中，冰浴下添加 DIBAL-H (1.02mol/L hexane 溶液、137mL、139mmol)，於冰浴下攪拌 1.5 小時。於反應混合物中，冰浴下添加 2mol/L HCl 水溶液 (45mL)，於同溫度攪拌 25 分鐘。將 THF 及 hexane 在減壓下餾除，冰浴下添加 MeOH (75mL)、CHCl₃ (150mL) 及 2mol/L HCl 水溶液 (250mL)，於同溫度攪拌 20 分鐘、室溫攪拌 50 分鐘。於混合物中，冰浴下添加 2mol/L NaOH 水溶液 (300mL) 及酒石酸鉀鈉 (羅謝耳鹽，Rochelle salt) (39.3g、139mmol)，於室溫攪拌 20 分

鐘。分離有機層與水層，將水層以 CHCl_3 (150mL) /MeOH (75mL) 萃取。於水層中添加羅謝耳鹽 (39.3g、139mmol)，於室溫攪拌 2 小時，以 CHCl_3 (150mL) /MeOH (75mL) 萃取 3 次。合併有機層，通過 ISOLUTE Phase Separator，於減壓下濃縮。將所得到之殘渣以管柱層析法 (HP-Sil 340g、 CHCl_3 /MeOH=100/0~95/5) 精製，得到標題化合物 (11.6g) (無色固體)。

MS (ESI/APCI pos.) m/z: 194 [M+H]⁺

參考例 13 1- (5-氟吡啶-2-基) -1H-吡唑-3-羧醛 (carbaldehyde)

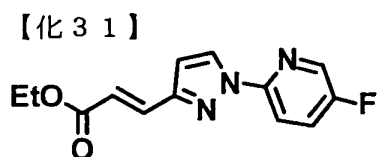


於參考例 12 中所得之 [1- (5-氟吡啶-2-基) -1H-吡唑-3-基] 甲醇 (0.76g、3.93mmol) 之 CHCl_3 懸濁液 (15mL) 中，冰浴下添加 85% MnO_2 (6.04g、59.0mmol)，於室溫攪拌 1.5 小時、油浴溫度 50℃ 攪拌 45 分鐘。於反應混合物中添加 85% MnO_2 (10.1g、98.4mmol) 及 CHCl_3 (7.6mL)，於室溫攪拌 45 分鐘。於反應混合物中添加 85% MnO_2 (4.02g、39.3mmol) 及 CHCl_3 (15mL)，於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物以矽藻土 (註冊商標) 過濾，將固體以 CHCl_3 洗淨後，將濾液於減壓下濃縮。將所得到之殘渣以管柱層析法 (HP-Sil 25g、hexane/ CHCl_3 =100/0~20/80、HP-Sil 10g、hexane/EtOAc=

100/0~80/20) 精製，得到標題化合物 (0.133g) (無色固體)。

MS (ESI pos.) m/z : 192 [M+H]⁺

參考例 14 (E)-乙基-3-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]丙烯酸酯

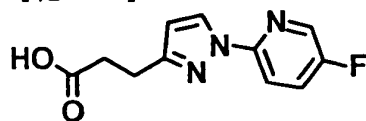


於 60% NaH (0.033g、0.82mmol) 之 THF 懸濁液 (1.3mL) 中，冰浴下添加乙基-2-(二乙氧基磷氧基)乙酸酯 (0.163mL、0.816mmol)，於同溫度攪拌 5 分鐘。於參考例 13 中所得之 1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-羧醛 (0.130g、0.680mmol) 之 THF 懸濁液 (1.3mL) 中，冰浴下添加上述之混合物及 THF (0.65mL)，於室溫攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加飽和 NH₄Cl 水溶液 (0.65mL)、水 (2.6mL) 及 CHCl₃ (3.3mL)，分離有機層與水層。將水層以 CHCl₃ 萃取 2 次，合併有機層，通過 ISOLUTE Phase Separator，於減壓下濃縮。將所得之殘渣以管柱層析法 (HP-Sil 10g、CHCl₃/MeOH=100/0) 精製，得到標題化合物 (0.177g) (無色固體)。

MS (ESI pos.) m/z : 262 [M+H]⁺

參考例 15 3-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]丙酸

【化 3 2】

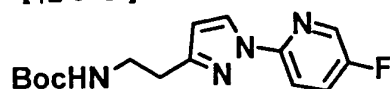


將參考例 14 中所得之 (E)-乙基-3-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]丙烯酸酯 (0.177g、0.678mmol) 及 5% Pd/C (0.144g、0.0678mmol) 之 EtOH 懸濁液 (3.5mL) 在氫環境下，室溫攪拌 17 小時。將反應混合物以矽藻土 (註冊商標) 過濾，將固體以 EtOH、CHCl₃ 及 CHCl₃/MeOH=1/1 依序洗淨後，將濾液於減壓下濃縮。於所得之殘渣之 EtOH 懸濁液 (3.4mL) 中添加水 (0.650mL) 及 2mol/L NaOH 水溶液 (0.650mL、1.30mmol)，於 70℃ 攪拌 2.5 小時。將反應混合物放冷至室溫，將 EtOH 於減壓下餾除後，添加水 (3.4mL) 及 Et₂O (3.4mL)。分離有機層與水層，於水層中添加水 (0.98mL)、2mol/L HCl 水溶液 (0.98mL、1.95mmol)、CHCl₃ (3.4mL) 及 MeOH (1.7mL)。分離有機層與水層，將水層以 CHCl₃ (3.4mL) 萃取 2 次。合併有機層，以 Na₂SO₄ 乾燥，將乾燥劑濾除後，以 CHCl₃/MeOH=2/1 洗淨，於減壓下濃縮，藉以得到標題化合物 (0.141g) (無色固體)。

MS (ESI/APCI pos.) m/z: 258 [M+Na]⁺

參考例 16 tert-丁基 {2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}胺基甲酸酯

【化 3 3】

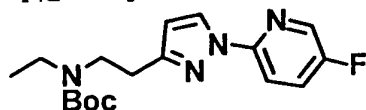


於參考例 15 中所得之 3-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]丙酸 (0.141g、0.599mmol) 之 *tert*-丁基醇懸濁液 (2.8mL) 中添加二苯基磷氧基疊氮 (0.155mL、0.719mmol) 及 Et₃N (0.1mL、0.719mmol)，加熱回流 5 小時。將反應混合物放冷至室溫，添加 CHCl₃ (8.5mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1.4mL)、水 (4.2mL) 及 MeOH (4.2mL)。分離有機層與水層，將水層以 CHCl₃ (2.8mL)/MeOH (1.4mL)、接著以 CHCl₃ (2.8mL) 萃取。合併有機層，通過 ISOLUTE Phase Separator，於減壓下濃縮。將所得之殘渣以管柱層析法 (HP-Sil 10g、CHCl₃/MeOH=100/0~97/3、KP-NH 11g、hexane/EtOAc=100/0~90/10、HP-Sil 10g、hexane/EtOAc=100/0~80/20) 精製，得到標題化合物 (0.088g) (無色固體)。

MS (ESI/APCI pos.) m/z : 329 [M+Na]⁺

參考例 17 *tert*-丁基 乙基 {2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}胺基甲酸酯

【化 3 4】



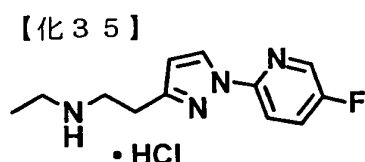
於參考例 16 中所得之 *tert*-丁基 {2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}胺基甲酸酯 (0.088g、0.29mmol) 之 THF 溶液 (1.8mL) 中添加 60% NaH (0.014g、0.34mmol) 及 EtI (0.028mL、0.34mmol)，於室溫攪拌 3 小時。於反應混合物中添加 60% NaH (0.014g

5

、0.34mmol) 及 EtI (0.028mL、0.34mmol)，於室溫攪拌 3 天。於反應混合物中添加飽和 NH_4Cl 水溶液 (0.88mL)、水 (0.88mL) 及 CHCl_3 (1.8mL)，分離有機層與水層。將水層以 CHCl_3 (1.8mL) 萃取 2 次，合併有機層，通過 ISOLUTE Phase Separator 後，於減壓下濃縮。將所得到之殘渣以管柱層析法 (HP-Sil 10g、hexane/EtOAc=100/0~85/15) 精製，得到標題化合物 (0.069g) (無色油狀物)。

MS (ESI/APCI pos.) m/z : 335 [M+H]⁺

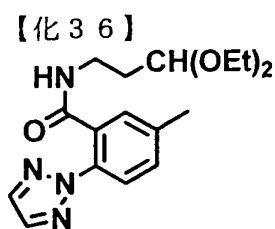
參考例 18 N-乙基-2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙胺 鹽酸鹽



於參考例 17 中所得之 tert-丁基 乙基 {2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}胺基甲酸酯 (0.069g、0.21mmol) 之 EtOAc 溶液 (0.69mL) 中添加 4mol/L HCl-EtOAc 溶液 (1.0mL、4.0mmol)，於室溫攪拌 1.5 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，得到標題化合物 (0.056g) (無色固體)。

MS (ESI/APCI pos.) m/z : 235 [M+H]⁺

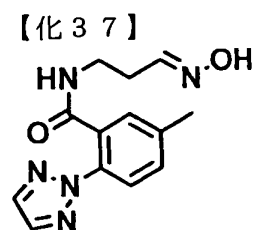
參考例 19 N-(3,3-二乙氧基丙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺



於 3,3-二乙氧基丙烷-1-胺 (0.96 mL、5.9 mmol) 及 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸 (1.0 g、4.9 mmol) 之 DMF 溶液 (18 mL) 中添加 HOBt·H₂O (1.1 g、7.4 mmol) 及 EDC·HCl (1.4 g、7.4 mmol)，於室溫攪拌 3 小時。於反應溶液中添加 NaHCO₃ 水溶液，使用 EtOAc 萃取。將有機層以水、brine 洗淨，以 Na₂SO₄ 乾燥後，濾除乾燥劑，於減壓下餾除溶劑。將所得之殘渣以管柱層析法 (KP-Sil 25 g、hexane/EtOAc=85/15~0/100) 精製，藉以得到標題化合物 (1.6 g) (無色固體)。

MS (ESI pos.) m/z: 333 [M+H]⁺

參考例 20 N-[(3E)-3-(羥基亞胺基)丙基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺



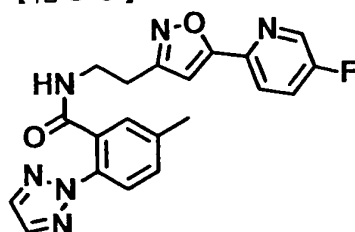
於參考例 19 中所得之 N-(3,3-二乙氧基丙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺 (0.88 g、2.7 mmol) 之 THF 溶液 (6 mL) 中添加 2 mol/L HCl 水溶液，於室溫攪拌 1 小時。於反應溶液中添加 NaHCO₃ 水溶液

，將 pH 調節至中性，使用 EtOAc 萃取。將有機層以 brine 洗淨，以 Na₂SO₄ 乾燥後，濾除乾燥劑，於減壓下餾除溶劑。於所得之殘渣之 95% EtOH 水溶液（7.5 mL）中添加乙酸鈉（0.31 g、3.7 mmol）及羥胺鹽酸鹽（0.26 g、3.7 mmol），冰浴下攪拌 2 小時。於反應溶液中添加 NaHCO₃ 水溶液，使用 EtOAc 萃取。將有機層以 brine 洗淨，以 Na₂SO₄ 乾燥後，濾除乾燥劑，於減壓下餾除溶劑。將所得到之固體在 EtOAc 中攪拌洗淨後，濾取，得到標題化合物（0.45 g）（無色固體）。

MS (ESI pos.) m/z: 274 [M+H]⁺

參考例 21 N-{2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 38】

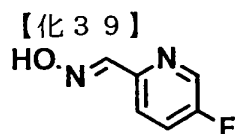


於參考例 20 中所得之 N-[(3E)-3-(羥基亞胺基)丙基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺（0.45 g、1.6 mmol）之 DMF 溶液（5 mL）中，冰浴下添加 N-氯琥珀醯亞胺（0.24 g、1.8 mmol），昇溫至室溫，攪拌 15 小時。於反應溶液中添加水，使用 EtOAc 萃取。將有機層以水、brine 洗淨，以 Na₂SO₄ 乾燥後，濾除乾燥劑，於減壓下餾除溶劑。於所得之殘渣之 THF 溶液（3.3 mL）

中，冰浴下滴下 2-乙炔基-5-氟吡啶（0.30g、2.5mmol）之 THF 溶液（1mL）。滴下 Et_3N （0.30mL、2.2mmol），昇溫至室溫，攪拌 15 小時。於反應溶液中添加水，使用 CHCl_3 萃取。將有機層以 brine 洗淨，以 Na_2SO_4 乾燥後，濾除乾燥劑，於減壓下餾除溶劑。將所得之殘渣以管柱層析法（HP-Sil 50g、 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=99/1\sim95/5$ ）精製。將所得之固體在 EtOAc 中攪拌洗淨後，濾取，得到標題化合物（0.27g）（無色固體）。

MS (ESI pos.) m/z : 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$

參考例 22 (E) -1-(5-氟吡啶-2-基)-N-羥基甲烷亞胺



於 5-氟吡啶-2-羧醛（0.10g、0.82mmol）之 95% EtOH 水溶液（2.5mL）中，冰浴下添加乙酸鈉（0.1g、1.2mmol）及羥胺鹽酸鹽（0.085g、1.2mmol），攪拌 2 小時。於反應溶液中添加 NaHCO_3 水溶液，使用 EtOAc 萃取。將有機層以 brine 洗淨，以 Na_2SO_4 乾燥後，濾除乾燥劑，於減壓下餾除溶劑。將所得之殘渣以管柱層析法（KP-NH 11g、 $\text{hexane}/\text{EtOAc}=75/25\sim0/100$ ）精製，藉以得到標題化合物（0.054g）（黃色固體）。

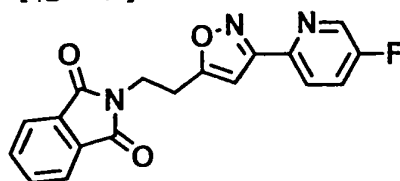
MS (ESI pos.) m/z : 141 $[\text{M}+\text{H}]^+$

參考例 23 2-{2-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}

5

}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

【化40】

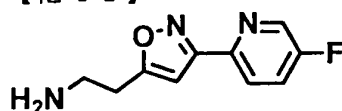


以參考例 22 中所得之 (E)-1-(5-氟吡啶-2-基)-N-羥基甲烷亞胺 (0.29g、2.0mmol) 及 2-(丁-3-炔-1-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮 (0.31g、1.6mmol) 作為原料，藉由與參考例 21 同樣的手法，得到標題化合物 (0.15g) (無色固體)。

MS (ESI pos.) m/z: 338 [M+H]⁺

參考例 24 2-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]乙胺

【化41】

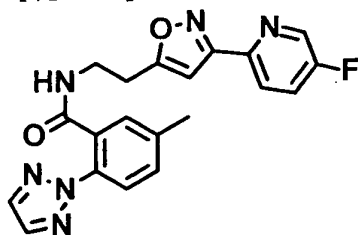


於參考例 23 中所得之 2-{2-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮 (0.15g、0.44mmol) 之 EtOH 溶液 (1.2mL) 中滴下添加胼一水合物 (0.043mL、0.88mmol)，於 90℃ 攪拌 2 小時。於室溫放冷後，將析出之固體濾除，將濾液於減壓下濃縮，得到標題化合物 (0.094g) (無色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z: 208 [M+H]⁺

參考例 25 N-{2-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 4 2】

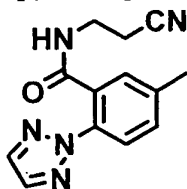


以參考例 24 中所得之 2-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]乙胺 (0.46g、0.22mmol) 及 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸 (0.61g、3.0mmol) 作為原料，藉由與參考例 19 同樣的手法，得到標題化合物 (0.040g) (無色固體)。

MS (ESI pos.) m/z : 393 [M+H]⁺

參考例 26 N-(2-氰乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 4 3】

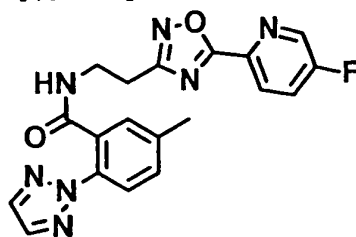


以 3-胺基丙腈 (0.20mL、2.7mmol) 及 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸 (0.61g、3.0mmol) 作為原料，藉由與參考例 19 同樣的手法，得到標題化合物 (0.61g) (無色固體)。

MS (ESI pos.) m/z : 256 [M+H]⁺

參考例 27 N-{2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 4 4】

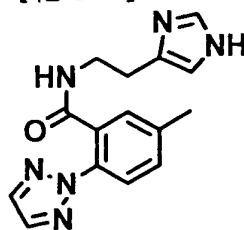


於參考例 26 中所得之 N-(2-氟乙基)-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺 (0.20g、0.78mmol) 之 EtOH 溶液 (0.8mL) 中添加 50% 脛胺水溶液 (0.057mL、0.86mmol)，於 90℃ 攪拌 1 小時。於室溫放冷，追加 50% 脛胺水溶液 (0.057mL、0.86mmol)，再度於 90℃ 攪拌 1 小時。於室溫放冷後，將反應溶液於減壓下濃縮。將所得之殘渣之 DMF 溶液 (0.3mL)，添加至於 40℃ 經攪拌 1 小時之 5-氟吡啶-2-羧酸 (0.12g、0.82mmol) 與羰基二咪唑 (0.15g、0.94mmol) 之 DMF 溶液 (0.5mL) 中。將反應液昇溫至 90℃，攪拌 15 小時。於反應混合物中添加水，使用 EtOAc 萃取。將有機層以水、brine 洗淨，以 Na₂SO₄ 乾燥後，濾除乾燥劑，於減壓下餾除溶劑。將所得之殘渣以管柱層析法 (KP-NH 28g、hexane/EtOAc = 75/25~0/100) 精製，得到標題化合物 (0.040g) (無色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z: 394 [M+H]⁺

參考例 28 N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 4 5】

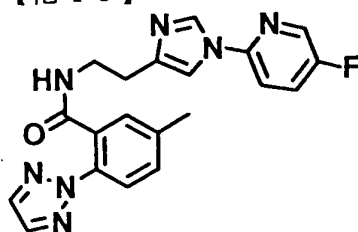


於 2- (1H-咪唑 -4-基) 乙胺 二鹽酸鹽 (0.30g 、 1.6mmol) 及 5-甲基 -2- (2H-1,2,3-三唑 -2-基) 安息香酸 (0.33g 、 1.6mmol) 之 DMF (5mL) 溶液中添加 DIPEA (1.4mL 、 8.2mmol) 及 HATU (0.74g 、 2.0mmol) ， 於室溫攪拌 15 小時。於反應混合物中添加水，使用 EtOAc 萃取。將有機層以水、brine 洗淨，於減壓下餾除溶劑。將所得之殘渣以管柱層析法 (KP-NH 28g 、 CHCl₃/MeOH=100/0~80/20) 精製，得到標題化合物 (0.18g) (無色非晶質) 。

MS (ESI pos.) m/z : 297 [M+H]⁺

參考例 29 N- { 2- [1- (5-氟吡啶 -2-基) -1H-咪唑 -4-基] 乙基 } -5-甲基 -2- (2H-1,2,3-三唑 -2-基) 苯甲醯胺

【化 4 6】



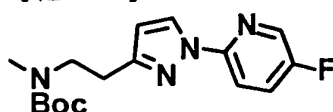
以參考例 28 中所得之 N-[2- (1H-咪唑 -4-基) 乙基] -5-甲基 -2- (2H-1,2,3-三唑 -2-基) 苯甲醯胺 (0.18g 、 0.60mmol) 及 2-溴 -5-氟吡啶 (0.13g 、 0.72mmol) 作為原料，藉由與參考例 3 同樣的手法，得到標題化合物 (

0.13 g) (褐色非晶質)。

MS (ESI pos.) m/z : 392 $[M+H]^+$

參考例 30 *tert*-丁基 甲基 {2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}胺基甲酸酯

【化 47】

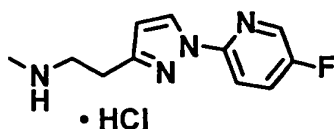


以參考例 16 中所得之 *tert*-丁基 {2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}胺基甲酸酯 (0.3 g、0.98 mmol) 作為原料，使用 MeI (0.073 mL、1.18 mmol)，藉由與參考例 17 同樣的手法，得到標題化合物 (0.31 g) (無色油狀物)。

MS (ESI pos.) m/z : 321 $[M+H]^+$

參考例 31 2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基乙胺 鹽酸鹽

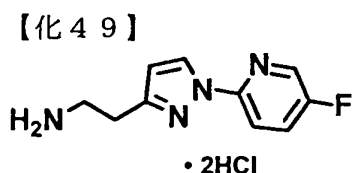
【化 48】



以參考例 30 中所得之 *tert*-丁基 甲基 {2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}胺基甲酸酯 (0.31 g、0.98 mmol) 作為原料，藉由與參考例 18 同樣的手法，得到標題化合物 (0.2 g) (無色固體)。

MS (ESI pos.) m/z : 221 $[M+H]^+$

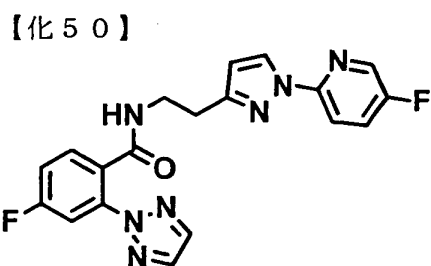
參考例 32 2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙胺二鹽酸鹽



以參考例 16 中所得之 *tert*-丁基{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}胺基甲酸酯 (0.46g、1.49mmol) 作為原料，藉由與參考例 18 同樣的手法得到標題化合物 (0.34g) (黃褐色固體)。

MS (ESI pos.) m/z : 207 [M+H]⁺

參考例 33 4-氟-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺



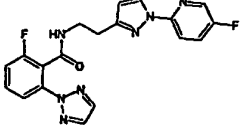
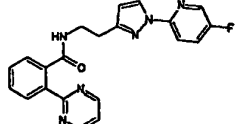
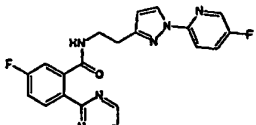
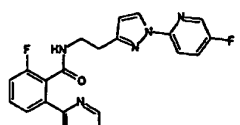
於參考例 32 中所得之 2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙胺·二鹽酸鹽之自由體 (0.035g、0.17mmol) 及 4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸 (0.039g、0.19mmol) 之 DMF (1.5mL) 溶液中，於室溫添加 HOBt·H₂O (39mg、0.25mmol) 及 EDC·HCl (0.049g、0.25mmol)，攪拌整夜。於反應混合物中添加 NaHCO₃ 水溶液，以 EtOAc 萃取。將有機層以水、brine 洗淨，以 Na₂SO₄ 乾燥

，將乾燥劑濾除後，於減壓下餾除溶劑。將所得之殘渣以管柱層析法（HP-Sil 10g、hexane/EtOAc=88/12~0/100）精製，得到標題化合物（0.048g）（無色油狀物）。

MS (ESI pos.) m/z : 396 [M+H]⁺

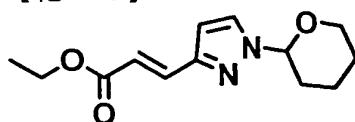
藉由與參考例 33 同樣的手法得到參考例 34~37。所得之化合物的構造式、化合物名及 MS 數據如表 1 所示。

[表 1]

參考例號	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
參考例34		2-氟-N-(2-([1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	396(M+H) ⁺
參考例35		N-(2-([1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基)-2-(噁啶-2-基)苯甲醯胺	389(M+H) ⁺
參考例36		5-氟-N-(2-([1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基)-2-(噁啶-2-基)苯甲醯胺	407(M+H) ⁺
參考例37		2-氟-N-(2-([1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基)-6-(噁啶-2-基)苯甲醯胺	407(M+H) ⁺

參考例 38 (2E) -3-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]丙-2-烯酸乙酯

【化 5 1】

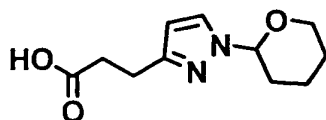


以 2- (四氫 - 吡喃 - 2 - 基) - 2H - 吡啶 - 3 - 羧醛 (3.96 g 、 22.0 mmol) 作為原料，藉由與參考例 14 同樣的手法得到標題化合物 (5.15 g) (無色油狀物) 。

MS (ESI pos.) m/z : 251 [M+H]⁺

參考例 39 3 - [1 - (四氫 - 2H - 吡喃 - 2 - 基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 丙酸

【化 5 2】

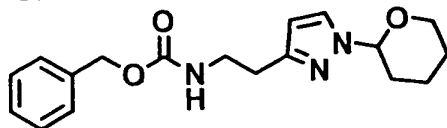


以參考例 38 中所得之 (2E) - 3 - [1 - (四氫 - 2H - 吡喃 - 2 - 基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 丙 - 2 - 烯酸乙酯 (3.37 g 、 13.4 mmol) 作為原料，藉由與參考例 15 同樣的手法得到標題化合物 (2.85 g) (無色油狀物) 。

MS (ESI pos.) m/z : 247 [M+Na]⁺

參考例 40 苯甲基 { 2 - [1 - (四氫 - 2H - 吡喃 - 2 - 基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基 } 胺基甲酸酯

【化 5 3】

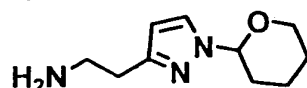


以參考例 39 中所得之 3 - [1 - (四氫 - 2H - 吡喃 - 2 - 基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 丙酸 (2.45 g 、 10.9 mmol) 及苯甲基醇 (1.36 mL 、 13.1 mmol) 作為原料，藉由與參考例 16 同樣的手法得到標題化合物 (0.60 g) (淡黃色油狀物) 。

MS (ESI pos.) m/z : 352 [M+Na]⁺

參考例 41 2-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙胺

【化 5 4】

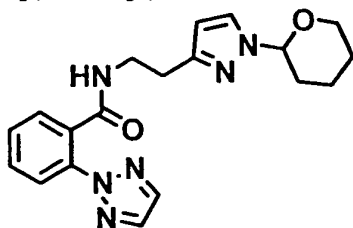


於參考例 40 中所得之苯甲基{2-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}胺基甲酸酯 (0.60g、1.81mmol) 之 EtOH (12mL) 溶液中添加 10% Pd/C (55% water) (0.035g、0.18mmol)，進行氫取代後，於室溫攪拌 1 小時。以矽藻土 (註冊商標) 過濾去除不溶物後，於減壓下餾除溶劑，得到標題化合物 (0.41g) (無色油狀物)。

MS (ESI pos.) m/z : 196 [M+H]⁺

參考例 42 N-{2-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 5 5】



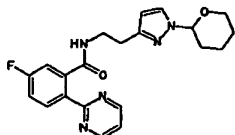
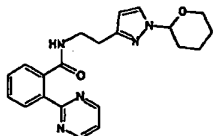
以參考例 41 中所得之 2-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙胺 (0.35g、1.81mmol) 與 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸 (0.34g、1.81mmol) 作為原

料，藉由與參考例 1 同樣的手法得到標題化合物（0.47g、1.29mmol）（黃色油狀物）。

MS (ESI pos.) m/z : 367 [M+H]⁺

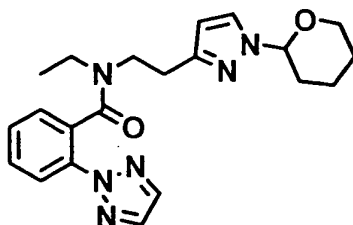
藉由與參考例 42 同樣的手法得到參考例 43、44。所得之化合物的構造式、化合物名及 MS 數據如表 2 所示。

[表 2]

參考例號	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
參考例43		5-氟-2-(嘧啶-2-基)-N-(2-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基)苯甲醯胺	396 (M+H) ⁺
參考例44		2-(嘧啶-2-基)-N-(2-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基)苯甲醯胺	378 (M+H) ⁺

參考例 45 N-乙基-N-{2-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 56】



以參考例 42 中所得之 N-{2-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺（0.47g、1.29mmol）與碘乙烷（0.13mL、1.55mmol）

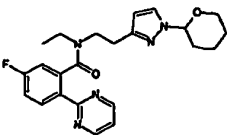
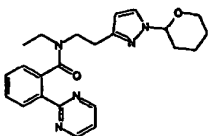
5

）作為原料，藉由與參考例 17 同樣的手法得到標題化合物（0.37g）（黃色油狀物）。

MS (ESI pos.) m/z : 395 $[M+H]^+$

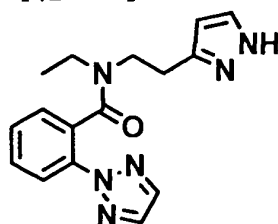
藉由與參考例 45 同樣的手法得到參考例 46、47。所得之化合物的構造式、化合物名及 MS 數據如表 3 所示。

[表 3]

參考例號	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
參考例46		N-乙基-5-氟-2-(吡啶-2-基)-N-{2-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}苯甲醯胺	424 (M+H) ⁺
參考例47		N-乙基-2-(吡啶-2-基)-N-{2-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}苯甲醯胺	406 (M+H) ⁺

參考例 48 N-乙基-N-[2-(1H-吡唑-3-基)乙基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 57】



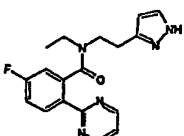
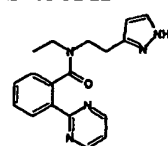
於參考例 45 中所得之 N-乙基-N-{2-[1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺（0.37g、0.93mmol）之 EtOH（10mL）溶液中，於室溫添加 4mol/L HCl-1,4-二噁烷溶液（0.11mL、

0.47mmol)，攪拌整夜。追加 4mol/L HCl-1,4-二噁烷溶液（0.23mL、0.93mmol），於室溫攪拌 1 小時半。進一步添加 4mol/L HCl-1,4-二噁烷溶液（0.23mL、0.93mmol），於油浴（50℃）攪拌 3 小時。於反應混合物中添加飽和 NaHCO₃ 水溶液，以 CHCl₃ 萃取。於減壓下餾除溶劑後，將所得到之殘渣以管柱層析法（SNAP KP-NH 28g、hexane/EtOAc=75/25~0/100）精製，得到標題化合物（0.24g）（黃色油狀物）。

MS (ESI pos.) m/z: 311 [M+H]⁺

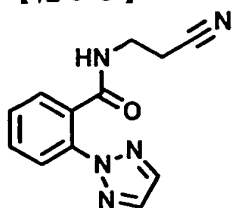
藉由與參考例 48 同樣的手法得到參考例 49、50。所得到之化合物的構造式、化合物名及 MS 數據如表 4 所示。

[表 4]

參考例號	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
參考例49		N-乙基-5-氟-N-[2-(1H-吡唑-3-基)乙基]-2-(吡啶-2-基)苯甲醯胺	340 (M+H) ⁺
參考例50		N-乙基-N-[2-(1H-吡唑-3-基)乙基]-2-(吡啶-2-基)苯甲醯胺	322 (M+H) ⁺

參考例 51 N-（2-氟乙基）-2-（2H-1,2,3-三唑-2-基）苯甲醯胺

【化 5 8】

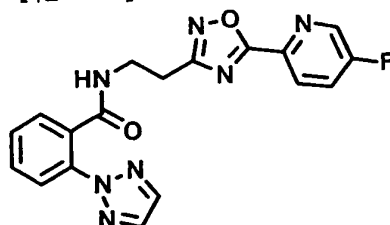


以 3-胺基丙腈 (0.22mL、2.95mmol) 及 2- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 安息香酸 (0.60g、2.95mmol) 作為原料，藉由與參考例 19 同樣的手法，得到標題化合物 (0.56g) (無色固體) 。

MS (ESI pos.) m/z : 242 [M+H]⁺

參考例 52 N-{2-[5- (5-氟吡啶-2-基) -1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-2- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲醯胺

【化 5 9】

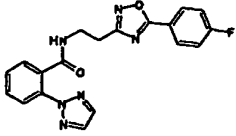
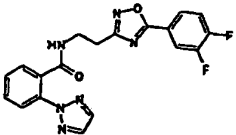
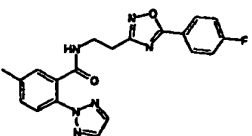
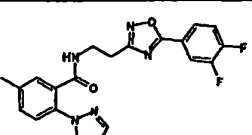


以參考例 51 中所得之 N- (2-氰乙基) -2- (2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯甲醯胺 (0.56g、2.21mmol) 作為原料，藉由與參考例 27 同樣的手法，得到標題化合物 (0.22g) (淡黃色油狀物) 。

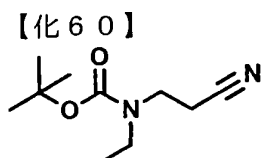
MS (ESI pos.) m/z : 380 [M+H]⁺

藉由與參考例 52 同樣的手法得到參考例 53~56。所得之化合物的構造式、化合物名及 MS 數據如表 5 所示。

[表 5]

參考例號	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
參考例 53		N-[2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	379(M+H)+
參考例 54		N-[2-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	397(M+H)+
參考例 55		N-[2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	393(M+H)+
參考例 56		N-[2-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基]-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	411(M+H)+

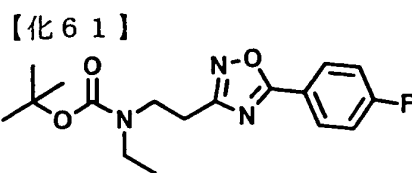
參考例 57 tert-丁基 (2-氰乙基) 乙基胺基甲酸酯



以 tert-丁基 (2-氰乙基) 胺基甲酸酯 (7.29 g、42.8mmol) 與碘乙烷 (5.1mL、64.2mmol) 作為原料，藉由與參考例 17 同樣的手法，得到標題化合物 (4.70g)。(淡黃色油狀物)

MS (ESI pos.) m/z : 199 [M+H]⁺

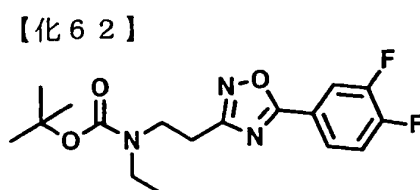
參考例 58 tert-丁基 乙基 {2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}胺基甲酸酯



於參考例 57 中所得之 *tert*-丁基 (2-氟乙基) 乙基胺基甲酸酯 (4.70g、23.7mmol) 之乙醇溶液 (20mL) 中添加 50% 脛胺水溶液 (2.0mL)，於 90℃ 攪拌 5 小時。於室溫放冷後，將反應液於減壓下餾除溶劑。於所得之殘留物中添加飽和氯化鈉水溶液，使用氯仿萃取後，通過相分離器，於減壓下餾除溶劑。將所得之殘留物以二乙基醚洗淨後，濾取，減壓加熱乾燥藉以得到 *tert*-丁基 [3-胺基-3-(脛基亞胺基)丙基]乙基胺基甲酸酯 (4.60g、19.9mmol)。以所得之 *tert*-丁基 [3-胺基-3-(脛基亞胺基)丙基]乙基胺基甲酸酯 (1.50g、6.49mmol) 作為原料，藉由與參考例 27 同樣的手法，得到標題化合物 (1.45g) (無色油狀物)。

MS (ESI pos.) m/z : 336 [M+H]⁺

參考例 59 *tert*-丁基 {2-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}乙基胺基甲酸酯



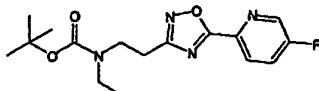
於參考例 58 中所得之 *tert*-丁基 [3-胺基-3-(脛基亞胺基)丙基]乙基胺基甲酸酯 (1.50g、6.49mmol) 之 DMF 溶液 (30mL) 中添加 3,4-苯甲腈 (0.90g、6.49mmol)

)、氯化鋅 (0.44 g、3.24 mmol)、p-甲 苯 磺 酸 1 水 合 物 (0.62 g、3.24 mmol)，於 90℃ 攪拌 2 小時。於室溫放冷後，於反應液中添加水，使用乙酸乙酯萃取。將萃取之有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和氯化鈉水溶液依次洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，濾除乾燥劑，於減壓下餾除溶劑。將所得之殘留物以管柱層析法 (HP-Sil 10g、hexane/EtOAc=80/20~20/80) 精製，得到標題化合物 (0.22 g) (淡黃色油狀物)。

MS (ESI pos.) m/z: 376 [M+Na]⁺

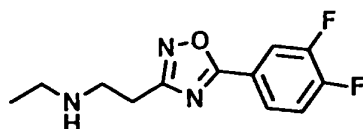
藉由與參考例 59 同樣的手法得到參考例 60。所得之化合物的構造式、化合物名及 MS 數據如表 6 所示。

[表 6]

參考例號	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
參考例60		tert-丁基 乙基 {2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}胺基甲酸酯	359 (M+Na) ⁺

參考例 61 2-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-N-乙基乙胺

【化 6 3】



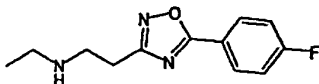
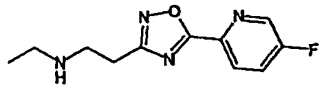
於參考例 59 中所得之 tert-丁基 {2-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}乙基胺基甲酸酯 (0.22 g、0.62 mmol) 之氯仿溶液 (5 mL) 中添加三氟乙酸 (1 mL

），於室溫攪拌 4 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，使用氯仿萃取。將萃取之有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨後，通過相分離器，於減壓下餾除溶劑藉以得到標題化合物（0.10g、0.40mmol）（淡黃色油狀物）。

MS (ESI pos.) m/z : 254 [M+H]⁺

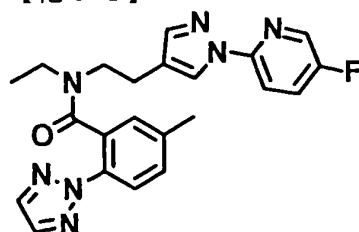
藉由與參考例 61 同樣的手法得到參考例 62、63。所得之化合物的構造式、化合物名及 MS 數據如表 7 所示。

[表 7]

參考例號	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z
參考例 62		N-乙基-2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙胺	236(M+H) ⁺
參考例 63		N-乙基-2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙胺	237(M+H) ⁺

實施例 1 N-乙基-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 6 4】



於參考例 3 中所得之 N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺（0.14g、0.37mmol）之 DMF 溶液（1.2mL）中添加 60% NaH（0.019g、0.44mmol），於室溫攪拌 1 小時

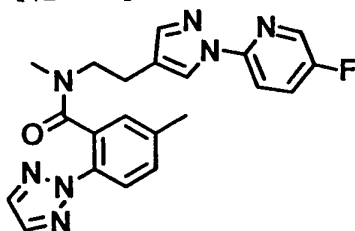
。於反應溶液中滴下添加 EtI (0.032mL、0.40mmol) ，於室溫攪拌 15 小時。於反應溶液中添加水，使用 EtOAc 萃取。將有機層以水、brine 洗淨，以 Na₂SO₄ 乾燥後，濾除乾燥劑，於減壓下餾除溶劑。將所得之殘渣以管柱層析法 (HP-Sil 25g、hexane/EtOAc=80/20~0/100) 精製。將所得之固體於 Et₂O 中攪拌洗淨後，濾取，得到標題化合物 (0.11g) (無色固體) 。

LCMS retention time 5.70 min. (條件 1)

MS (ESI pos.) m/z : 420 [M+H]⁺

實施例 2 N- { 2- [1- (5-氟吡啶 -2-基) -1H-吡啶 -4-基] 乙基 } -N,5-二甲基 -2- (2H-1,2,3-三唑 -2-基) 苯甲醯胺

【化 6 5】



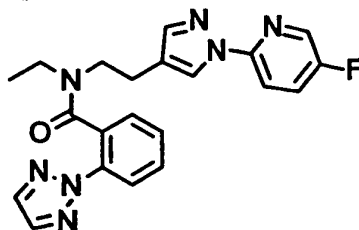
以參考例 3 中所得之 N- { 2- [1- (5-氟吡啶 -2-基) -1H-吡啶 -4-基] 乙基 } -5-甲基 -2- (2H-1,2,3-三唑 -2-基) 苯甲醯胺 (0.06g、0.15mmol) 及 MeI (0.010mL、0.17mmol) 作為原料，藉由與實施例 1 同樣的手法，得到標題化合物 (0.044g) (無色固體) 。

LCMS retention time 5.39 min. (條件 1)

MS (ESI pos.) m/z : 406 [M+H]⁺

實施例 3 N-乙基-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 6 6】



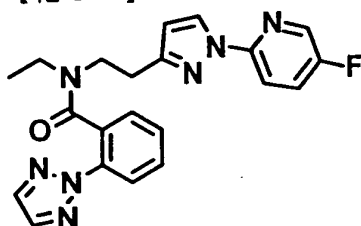
以參考例 4 中所得之 N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺 (0.05g、0.13mmol) 及 EtI (0.012mL、0.15mmol) 作為原料，藉由與實施例 1 同樣的手法，得到標題化合物 (0.043g) (無色固體)。

LCMS retention time 5.41 min. (條件 1)

MS (ESI pos.) m/z: 406 [M+H]⁺

實施例 4 N-乙基-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 6 7】



於參考例 10 中所得之 N-乙基-2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙胺 (0.022g、0.09mmol) 之 DMF 溶液 (0.8mL) 中添加 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸 (0.02g、0.1mmol)、HOBt·H₂O (0.022g、0.14mmol) 及 EDC·HCl (0.027g、0.14mmol)，於室溫攪拌 2 小時。於

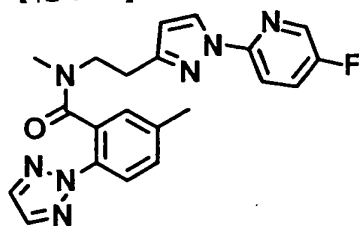
反應混合物中添加 NaHCO_3 水溶液，使用 EtOAc 萃取，於減壓下餾除溶劑。將所得到之殘渣以管柱層析法（HP-Sil 10g、hexane/EtOAc=80/20~0/100、KP-NH 11g、hexane/EtOAc=88/12~0/100）精製，藉由於 Et_2O 中攪拌洗淨而得到標題化合物（0.013g）（無色固體）。

LCMS retention time 5.54 min.（條件 1）

MS（ESI pos.）m/z：406 [M+H]⁺

實施例 5 N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 68】



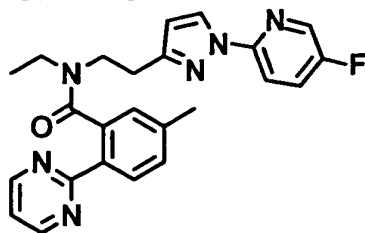
以參考例 11 中所得之 N-甲基-2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙胺（0.062g、0.28mmol）及 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸（0.11g、0.56mmol）作為原料，藉由與實施例 4 同樣的手法，得到標題化合物（0.014g）（黃色油狀物）。

LCMS retention time 5.50 min.（條件 1）

MS（ESI pos.）m/z：406 [M+H]⁺

實施例 6 N-乙基-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲醯胺

【化 69】



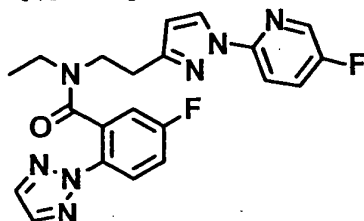
以參考例 10 中所得之 N-乙基-2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙胺 (0.063g、0.27mmol) 及 5-甲基-2-(嘧啶-2-基)安息香酸 (0.371g、1.96mmol) 作為原料，藉由與實施例 4 同樣的手法，得到標題化合物 (0.061g) (淡橙色固體)。

LCMS retention time 1.83 min. (條件 2)

MS (ESI/APCI pos.) m/z : 431 [M+H]⁺

實施例 7 N-乙基-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}-5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 70】



於參考例 18 中所得之 N-乙基-2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙胺鹽酸鹽 (0.028g、0.10mmol) 之 CHCl₃ 溶液 (1.0mL) 中添加 Et₃N (0.017mL、0.12mmol)、5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸 (0.032g、0.15mmol)、HOBT·H₂O (0.019g、0.12mmol) 及 EDC·HCl (0.024g、0.12mmol)，於室溫攪拌 14 小時。於反應

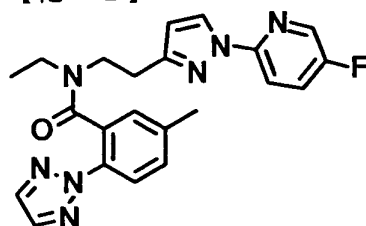
混合物中添加 Et_3N (0.017 mL、0.12 mmol)、5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸 (0.032 g、0.15 mmol)、 $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.019 g、0.12 mmol) 及 $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (0.024 g、0.12 mmol)，於室溫攪拌 1 小時、於 60°C 攪拌 3 小時。於反應混合物中添加 NaHCO_3 水溶液 (1.0 mL)、水 (1.0 mL) 及 CHCl_3 ，分離有機層與水層。將水層以 CHCl_3 萃取 2 次，合併有機層，通過 ISOLUTE Phase Separator 後，於減壓下濃縮。將所得之殘渣以管柱層析法 (KP-NH 11 g、hexane/EtOAc=100/0~75/25) 精製，得到標題化合物 (0.033 g) (無色固體)。

LCMS retention time 1.83 min. (條件 2)

MS (ESI/APCI pos.) m/z : 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實施例 8 N-乙基-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 7 1】



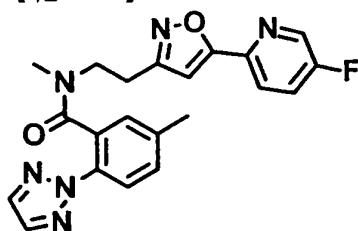
以參考例 18 中所得之 N-乙基-2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙胺鹽酸鹽 (0.028 g、0.10 mmol) 及 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸 (0.031 g、0.15 mmol) 作為原料，藉由與實施例 7 同樣的手法，得到標題化合物 (0.030 g) (無色固體)。

LCMS retention time 1.88 min. (條件 2)

MS (ESI/APCI pos.) m/z : 420 [M+H]⁺

實施例 9 N-{2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基]乙基}-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 7 2】



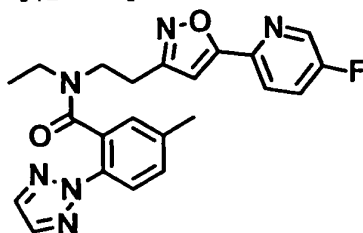
以參考例 21 中所得之 N-{2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺 (0.080g、0.20mmol) 及 MeI (0.014mL、0.22mmol) 作為原料，藉由與實施例 1 同樣的手法，得到標題化合物 (0.039g) (無色固體)。

LCMS retention time 5.11 min. (條件 1)

MS (ESI pos.) m/z : 407 [M+H]⁺

實施例 10 N-乙基-N-{2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 7 3】



以參考例 21 中所得之 N-{2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2-噁唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺 (0.080g、0.20mmol) 及 EtI (0.014mL、0.22mmol) 作為原料，藉由與實施例 1 同樣的手法，得到標題化合物 (0.039g) (無色固體)。

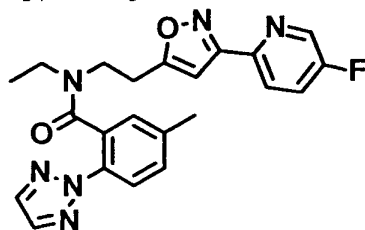
1,2-噁唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺 (0.080g、0.20mmol) 及 EtI (0.018mL、0.22mmol) 作為原料，藉由與實施例 1 同樣的手法，得到標題化合物 (0.060g) (無色固體)。

LCMS retention time 5.42 min. (條件 1)

MS (ESI pos.) m/z: 421 [M+H]⁺

實施例 11 N-乙基-N-{2-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 7 4】



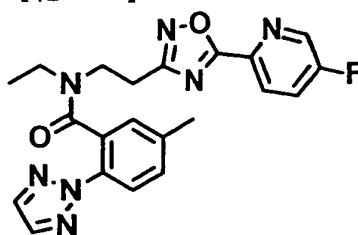
以參考例 25 中所得之 N-{2-[3-(5-氟吡啶-2-基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺 (0.040g、0.10mmol) 及 EtI (0.009mL、0.11mmol) 作為原料，藉由與實施例 1 同樣的手法，得到標題化合物 (0.032g) (無色固體)。

LCMS retention time 5.56 min. (條件 1)

MS (ESI pos.) m/z: 421 [M+H]⁺

實施例 12 N-乙基-N-{2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 7 5】



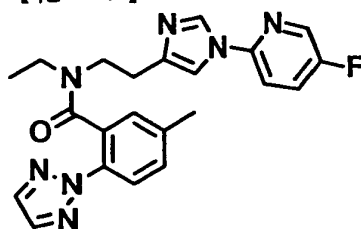
以參考例 27 中所得之 N-{2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺 (0.040g、0.10mmol) 及 EtI (0.009mL、0.11mmol) 作為原料，藉由與實施例 1 同樣的手法，得到標題化合物 (0.027g) (無色固體)。

LCMS retention time 5.19 min. (條件 1)

MS (ESI pos.) m/z: 422 [M+H]⁺

實施例 13 N-乙基-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 7 6】



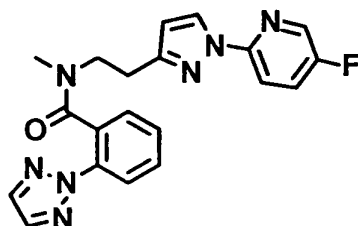
以參考例 29 中所得之 N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-咪唑-4-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺 (0.13g、0.32mmol) 及 EtI (0.028mL、0.35mmol) 作為原料，藉由與實施例 1 同樣的手法，得到標題化合物 (0.12g) (無色非晶質)。

LCMS retention time 3.56 min. (條件 1)

MS (ESI pos.) m/z : 420 [M+H]⁺

實施例 14 N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 7 7】



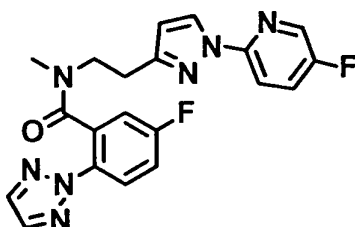
以參考例 31 中所得之 2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]-N-甲基乙胺 鹽酸鹽 (0.080g、0.31mmol) 及 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸 (0.065g、0.34mmol) 作為原料，藉由與實施例 7 同樣的手法，得到標題化合物 (0.075g) (無色非晶質)。

LCMS retention time 1.74 min. (條件 2)

MS (ESI pos.) m/z : 392 [M+H]⁺

實施例 15 5-氟-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 7 8】



以參考例 31 中所得之 2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]-N-甲基乙胺 鹽酸鹽 (0.050g、0.19mmol) 及

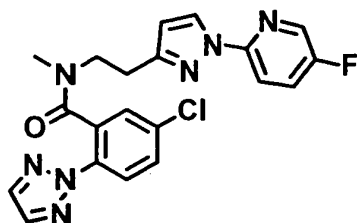
5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸(0.044g、0.21mmol)作為原料，藉由與實施例7同樣的手法，得到標題化合物(0.055g)(無色非晶質)。

LCMS retention time 1.79 min. (條件2)

MS (ESI pos.) m/z: 410 [M+H]⁺

實施例16 5-氯-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化79】



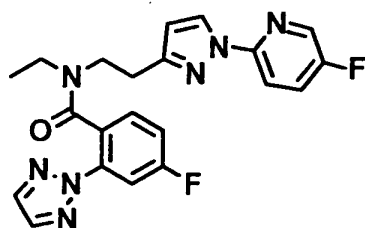
以參考例31中所得之2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基乙胺鹽酸鹽(0.050g、0.19mmol)5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸(0.048g、0.21mmol)作為原料，藉由與實施例7同樣的手法，得到標題化合物(0.070g)(無色非晶質)。

LCMS retention time 1.82 min. (條件2)

MS (ESI pos.) m/z: 426 [M+H]⁺

實施例17 N-乙基-4-氟-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 80】



於參考例 33 中所得之 4-氟-N-{2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺 (0.048g、0.12mmol) 之 DMF (0.4mL) 溶液中添加 60% NaH (0.006g、0.15mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘。於其中添加 EtI (0.011mL、0.13mmol)，於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中添加水，使用 EtOAc 萃取。將萃取之有機層以 brine 洗淨，以 Na₂SO₄ 乾燥後，濾除乾燥劑，於減壓下餾除溶劑。將所得之殘渣以管柱層析法 (KP-NH 28g、hexane/EtOAc=88/12~0/100) 精製。將所得之固體以 Et₂O 一邊攪拌而洗淨後，濾取，得到標題化合物 (0.040g) (無色固體)。

LCMS retention time 1.04 min. (條件 3)

MS (ESI pos.) m/z: 424 [M+H]⁺

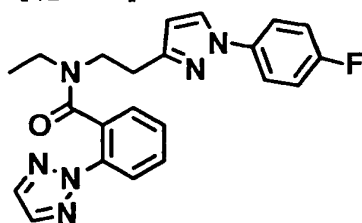
藉由與實施例 17 同樣的手法得到實施例 18~21。所得之化合物的構造式、化合物名及 LCMS 數據如表 8 所示。

[表 8]

實施例號	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定條件 保持時間(min)
實施例 18		N-乙基-N-(2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	424(M+H)+	條件3 1.01, 1.05
實施例 19		N-乙基-N-(2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基)-2-(咪唑-2-基)苯甲醯胺	417(M+H)+	條件3 0.98
實施例 20		N-乙基-N-(2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基)-2-(咪唑-2-基)-5-氟苯甲醯胺	435(M+H)+	條件3 1.02
實施例 21		N-乙基-N-(2-[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]乙基)-6-(咪唑-2-基)-2-氟苯甲醯胺	435(M+H)+	條件3 0.99, 1.04

實施例 22 N-乙基-N-{2-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 8 1】



於參考例 48 中所得之 N-乙基-N-[2-(1H-吡唑-3-基)乙基]-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺 (0.050g、0.16mmol) 之 DMF (0.4mL) 溶液中添加 1-溴-4-氟苯 (0.042g、0.24mmol)、反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺 (0.026mL、0.16mmol)、碘化銅 (0.008g、0.04mmol)、碳酸鉍 (0.11g、0.32mmol)，於 90℃ 攪拌 4 小時。追加

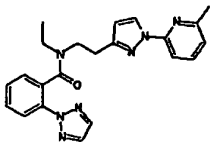
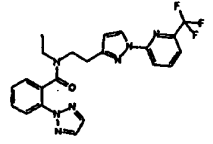
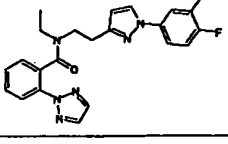
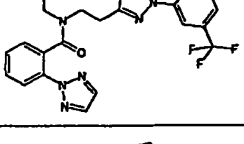
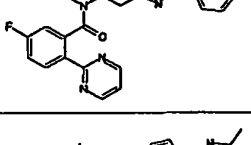
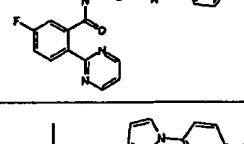
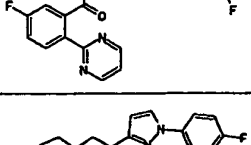
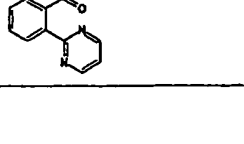
1-溴-4-氟苯 (0.042 g、0.24 mmol)、反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺 (0.026 mL、0.16 mmol)，於 90℃ 攪拌 4 小時。將反應混合物以 HPLC 精製 (條件 2) 後，進一步以 PLC (NH silica 0.75 mm、hexane/EtOAc=1/1) 精製。將所得之油狀物質冷凍乾燥，得到標題化合物 (0.028 g) (無色非晶質)。

LCMS retention time 1.01 min. (條件 3)

MS (ESI pos.) m/z: 405 [M+H]⁺

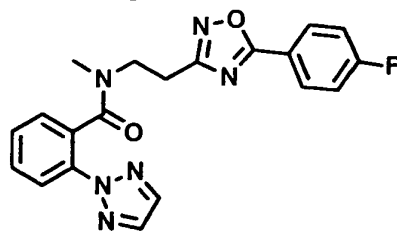
藉由與實施例 22 同樣的手法得到實施例 23~30。所得之化合物的構造式、化合物名及 LCMS 數據如表 9 所示。

[表 9]

實施例號	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定條件 保持時間(min)
實施例 23		N-乙基-N-(2-[1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	402(M+H)+	條件3 1.03
實施例 24		N-乙基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(2-[1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基)苯甲醯胺	456(M+H)+	條件3 1.13
實施例 25		N-(2-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]乙基)-N-乙基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	423(M+H)+	條件3 1.06
實施例 26		N-乙基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-N-(2-[1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基)苯甲醯胺	456(M+H)+	條件3 1.13
實施例 27		N-乙基-5-氟-N-(2-[1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]乙基)-2-(咪唑-2-基)苯甲醯胺	434(M+H)+	條件3 1.03
實施例 28		N-乙基-5-氟-N-(2-[1-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基]乙基)-2-(咪唑-2-基)苯甲醯胺	431(M+H)+	條件3 1.06
實施例 29		N-(2-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]乙基)-N-乙基-5-氟-2-(咪唑-2-基)苯甲醯胺	452(M+H)+	條件3 1.08
實施例 30		N-乙基-N-(2-[1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-3-基]乙基)-2-(咪唑-2-基)苯甲醯胺	416(M+H)+	條件3 0.98

實施例 31 N-{2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 8 2】



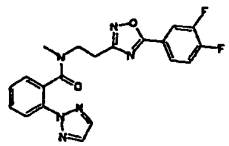
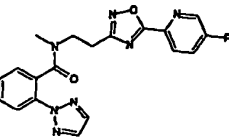
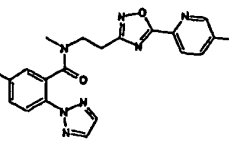
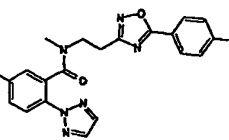
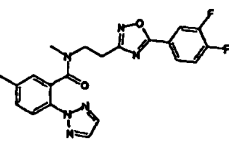
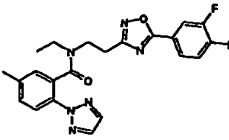
以參考例 53 中所得之 N-{2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺 (0.09g、0.24mmol) 與碘甲烷 (0.18mL、0.29mmol) 作為原料，藉由與實施例 1 同樣的手法，得到標題化合物 (0.08g) (無色非晶質)。

LCMS retention time 0.95 min. (條件 3)

MS (ESI pos.) m/z : 393 [M+H]⁺

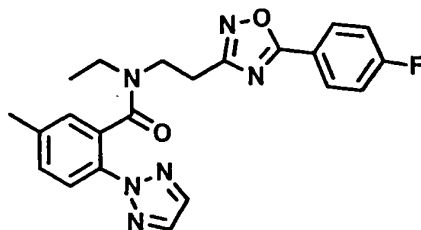
藉由與實施例 31 同樣的手法得到實施例 32~37。所得之化合物的構造式、化合物名及 LCMS 數據如表 10 所示。

[表 10]

實施例號	構造式	化合物名	MS (ESI pos.) m/z	LCMS測定條件 保持時間(min)
實施例 32		N-{2-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	411(M+H)+	條件3 0.99
實施例 33		N-{2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	394(M+H)+	條件3 0.80
實施例 34		N-{2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	408(M+H)+	條件3 0.85
實施例 35		N-{2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	407(M+H)+	條件3 1.02
實施例 36		N-{2-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-N,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	425(M+H)+	條件3 1.06
實施例 37		N-乙基-N-{2-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	439(M+H)+	條件3 1.11

實施例 38 N-乙基-N-{2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}-5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺

【化 8 3】



以參考例 62 中所得之 2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁

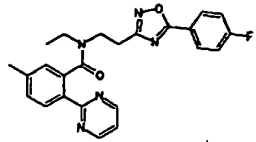
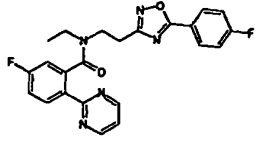
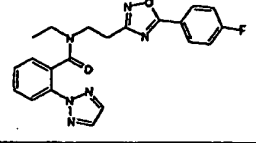
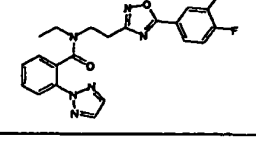
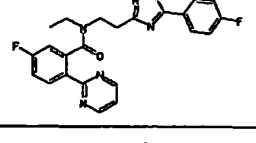
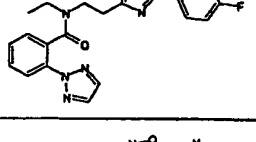
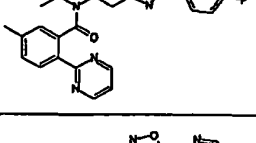
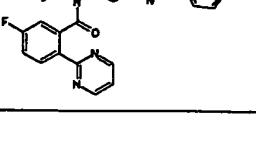
二唑-3-基)-N-乙基乙胺 (0.05g、0.21mmol) 與 5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)安息香酸 (0.043g、0.21mmol) 作為原料，藉由與實施例 7 同樣的手法，得到標題化合物 (0.022g) (無色固體)。

LCMS retention time 1.07 min. (條件 3)

MS (ESI pos.) m/z: 421 [M+H]⁺

藉由與實施例 38 同樣的手法得到實施例 39~46。所得到之化合物的構造式、化合物名及 LCMS 數據如表 11 所示。

[表 11]

實施例號	構造式	化合物名	MS (ESI pos) m/z	LCMS測定條件 保持時間(min)
實施例39		N-乙基-N-(2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基)-5-甲基-2-(噻唑-2-基)苯甲醯胺	432(M+H)+	條件3 1.06
實施例40		N-乙基-5-氟-N-(2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基)-2-(噻唑-2-基)苯甲醯胺	436(M+H)+	條件3 1.04
實施例41		N-乙基-N-(2-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	407(M+H)+	條件3 1.02
實施例42		N-乙基-N-(2-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	425(M+H)+	條件3 1.06
實施例43		N-(2-[5-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基)-N-乙基-5-氟-2-(噻唑-2-基)苯甲醯胺	454(M+H)+	條件3 1.08
實施例44		N-乙基-N-(2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醯胺	408(M+H)+	條件3 0.87
實施例45		N-乙基-N-(2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基)-5-甲基-2-(噻唑-2-基)苯甲醯胺	433(M+H)+	條件3 0.89
實施例46		N-乙基-5-氟-N-(2-[5-(5-氟吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基)-2-(噻唑-2-基)苯甲醯胺	437(M+H)+	條件3 0.88

試驗例（食欲素拮抗活性之測定）

對試驗化合物之人類食欲素 1 型受體（hOX1R）、食欲素 2 型受體（hOX2R）的拮抗活性，係改變了文獻（

Toshikatsu Okumura et al., Biochemical and Biophysical Research Communications 280, 976-981, 2001) 記載之方法而進行。將強制表現了 hOX1R、hOX2R 之 Chinese hamster ovary (CHO) 細胞播種於 96well 之 Black clear bottom 盤 (Nunc) 使其成為每孔 20,000 個，以含有 0.1mM MEM 非必須胺基酸、0.5mg/mL G418、10% 胎牛血清之 Ham's F-12 培養基 (以上 Invitrogen)，在 37°C、5% CO₂ 的條件下培養 16 小時。去除培養基後，添加 100μL 之含有 0.5μM Fluo-4AM ester (同仁) 之分析用緩衝液 (25mM HEPES (同仁)、Hanks' balanced salt solution (Invitrogen)、0.1% 牛血清白蛋白、2.5mM 丙磺舒 (Probenecid)、200μg/mL Amaranth (以上 Sigma-Aldrich)、pH7.4)，於 37°C、5% CO₂ 中放置 60 分鐘。去除含有 Fluo-4AM ester 之分析用緩衝液後，以二甲基亞砷溶解試驗化合物使其成為 10mM，以分析用緩衝液稀釋後，添加 150μL，放置 30 分鐘。

配位體之人類食欲素-A 之 2 個胺基酸經取代的胜肽 (Pyr-Pro-Leu-Pro-Asp-Ala-Cys-Arg-Gln-Lys-Thr-Ala-Ser-Cys-Arg-Leu-Tyr-Glu-Leu-Leu-His-Gly-Ala-Gly-Asn-His-Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Leu-NH₂；胜肽研究所)，係以分析用緩衝液稀釋，使得對於 hOX1R 終濃度成為 300pM、對於 hOX2R 成為 3nM，添加此配位體溶液 50μL 使反應開始。反應係使用 Functional Drug Screening System (FDSS；濱松 Photonics 公司製)，測定每 1 秒之

各 well 的螢光值 3 分鐘，以最大螢光值作為細胞內 Ca^{2+} 濃度之指標來求得拮抗活性。試驗化合物之拮抗活性係以僅添加稀釋緩衝液之孔的螢光值為 100%、以添加了不含配位體及化合物之緩衝液之孔的螢光值為 0% 而算出，由添加了各種濃度之試驗化合物後的螢光值，求得 50% 抑制濃度（ IC_{50} 值）。

本發明化合物之 IC_{50} 值係如表 12 所示。

[表12]

實施例No.	IC_{50} 值		實施例No.	IC_{50} 值		實施例No.	IC_{50} 值	
	OX1 (nM)	OX2 (nM)		OX1 (nM)	OX2 (nM)		OX1 (nM)	OX2 (nM)
1	1.8	5.2	16	3.3	30.5	31	11.6	113.7
2	0.7	8.5	17	0.4	2.8	32	14.8	133.4
3	4.2	60.6	18	1.6	6.3	33	1193.7	2531.9
4	0.5	2.4	19	0.9	7.4	34	83.4	118.9
5	2.1	8.0	20	1.7	13.2	35	2.4	13.9
6	7.1	13.7	21	11.6	50.8	36	1.9	5.9
7	11.0	24.9	22	2.2	10.6	37	1.1	2.0
8	1.8	3.8	23	3.0	10.3	38	1.2	6.1
9	16.7	77.4	24	17.8	24.8	39	0.7	17.3
10	1.8	21.3	25	1.6	3.3	40	1.7	78.0
11	17.0	26.4	26	61.1	380.5	41	1.6	31.6
12	1.9	11.6	27	1.1	18.4	42	9.7	10.8
13	8.9	3.4	28	8.1	81.1	43	61.0	69.8
14	10.0	131.5	29	1.3	11.2	44	791.4	612.9
15	14.6	191.1	30	1.9	13.2	45	162.7	158.8
						46	973.6	1234.3

[產業上之可利用性]

本發明化合物係顯示了具有 OX 受體拮抗作用。因此，本發明化合物或其醫藥上容許之鹽可使用作為藉由 OX 受體拮抗作用所調節的疾病，例如睡眠障礙、憂鬱症、不安障礙、恐慌症、精神分裂症、藥物依賴症、阿茲海默症、巴金森氏症、杭亭頓舞蹈症、攝食障礙、疼痛、消化器

疾病、癲癇、發炎、免疫關聯疾病、內分泌關聯疾病、高血壓等之治療或預防藥。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101116659

※申請日：101 年 05 月 10 日

※IPC 分類：

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/50 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

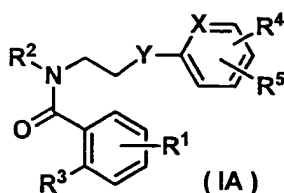
一、發明名稱：(中文／英文)

雜芳香環衍生物

Heteroaromatic ring derivatives

二、中文發明摘要：

以式 (IA)

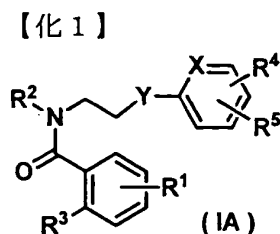


所示之化合物或其醫藥上容許之鹽，係有用於基於食欲素 (OX) 受體拮抗作用之睡眠障礙、憂鬱症、不安障礙、恐慌症、精神分裂症、藥物依賴症、阿茲海默症、巴金森氏症、杭亭頓舞蹈症、攝食障礙、疼痛、消化器疾病、癲癇、發炎、免疫關聯疾病、內分泌關聯疾病、高血壓等疾病之治療或預防。

三、英文發明摘要：

七、申請專利範圍：

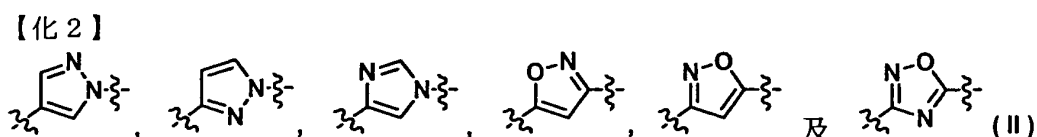
1. 一種以式 (IA) 表示之雜芳香環衍生物、或其醫藥上容許之鹽，



(式中、

X 表示氮原子、或式 CH，

Y 表示下述式群 (II) 之任一者，



R^1 表示氫原子、鹵素原子、或 C_{1-6} 烷基，

R^2 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基（此處，該 C_{1-6} 烷基可經由取代基群 1 中選出之 1~3 個取代基取代）、 C_{3-6} 環烷基、或 4-6 員之環狀醚基，

取代基群 1 為由鹵素原子、 C_{3-6} 環烷基、及 C_{1-6} 烷氧基所構成之群組，

R^3 表示三唑基、吡啶基、或嘧啶基，

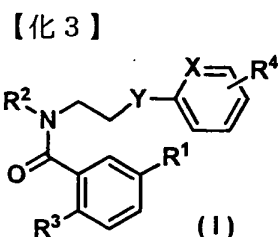
該三唑基、吡啶基及嘧啶基可經 1~3 個鹵素原子取代，

R^4 及 R^5 係相同或相異地表示氫原子、鹵素原子、或 C_{1-6} 烷基（該 C_{1-6} 烷基可經 1~3 個鹵素原子取代）。

2. 如申請專利範圍第 1 項之雜芳香環衍生物、或其醫藥上容許之鹽，其中 R^4 為鹵素原子，

R^5 為氫原子或鹵素原子。

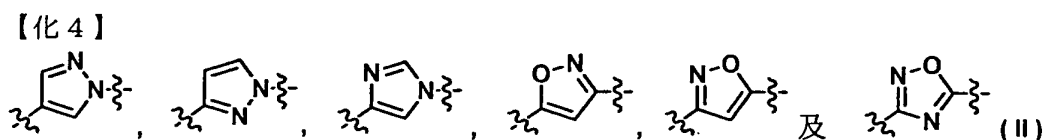
3. 一種以式 (I) 表示之雜芳香環衍生物、或其醫藥上容許之鹽，



(式中，

X 表示氮原子、或式 CH，

Y 表示下述式群 (II) 之任一者，



R^1 表示氫原子、鹵素原子、或 C_{1-6} 烷基，

R^2 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基（此處，該 C_{1-6} 烷基可經由取代基群 1 中選出之 1~3 個取代基取代）、 C_{3-6} 環烷基、或 4-6 員之環狀醚基，

取代基群 1 為由鹵素原子、 C_{3-6} 環烷基、及 C_{1-6} 烷氧基所構成之群組，

R^3 表示三唑基、吡啶基、或嘧啶基，

該三唑基、吡啶基及嘧啶基可經 1~3 個鹵素原子取代，

R^4 表示氫原子、鹵素原子、或 C_{1-6} 烷基）。

4. 如申請專利範圍第 1~3 項中任一項之雜芳香環衍生物、或其醫藥上容許之鹽，其中 X 為氮原子，

R^2 為 C_{1-6} 烷基，

R^3 為三唑基、或嘧啶基，

R^4 爲鹵素原子。

5. 如申請專利範圍第 1~4 項中任一項之雜芳香環衍生物、或其醫藥上容許之鹽，其中 R^2 爲甲基、或乙基。

6. 一種醫藥組成物，其係含有如申請專利範圍第 1~5 項中任一項之雜芳香環衍生物、或其醫藥上容許之鹽作爲有效成分。

7. 一種睡眠障礙、憂鬱症、不安障礙、恐慌症、精神分裂症、藥物依賴症、阿茲海默症、巴金森氏症、杭亭頓舞蹈症、攝食障礙、疼痛、消化器疾病、癲癇、發炎、免疫關聯疾病、內分泌關聯疾病、或高血壓等疾病之治療或預防藥，其係含有如申請專利範圍第 1~5 項中任一項之雜芳香環衍生物、或其醫藥上容許之鹽作爲有效成分。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：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：式(IA)

