



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I469975 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：099135723

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 20 日

(51)Int. Cl. : C07D401/06 (2006.01)

C07D239/47 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61P7/06 (2006.01)

(30)優先權：2009/10/21 日本

2009-242884

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：栗林健 KURIBAYASHI, TAKESHI (JP)；窪田秀樹 KUBOTA, HIDEKI (JP)；田中直樹 TANAKA, NAOKI (JP)；福田剛 FUKUDA, TAKESHI (JP)；辻貴司 TSUJI, TAKASHI (JP)；後藤力 GOTO, RIKI (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

(56)參考文獻：

WO 2004/108681A1

WO 2006/133391A2

WO 2009/117269A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 227 頁

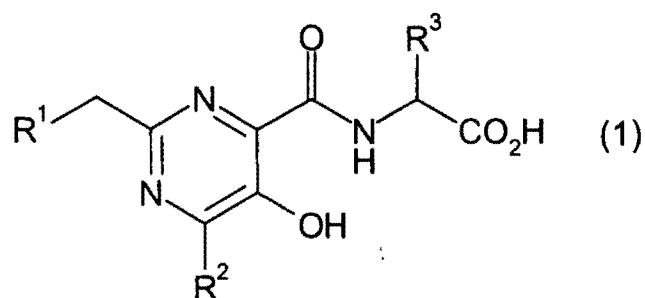
(54)名稱

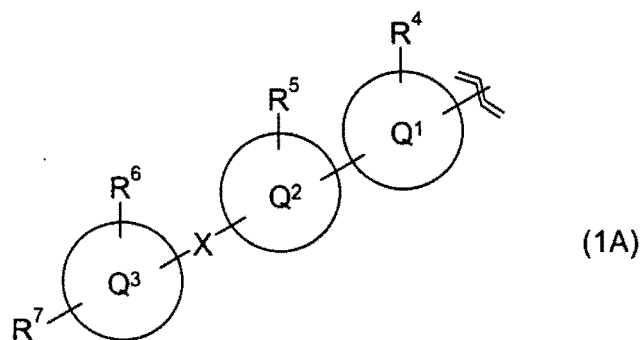
5-羥基嘧啶-4-羧醯胺衍生物

5-HYDROXYPYRIMIDINE-4-CARBOXAMIDE DERIVATIVES

(57)摘要

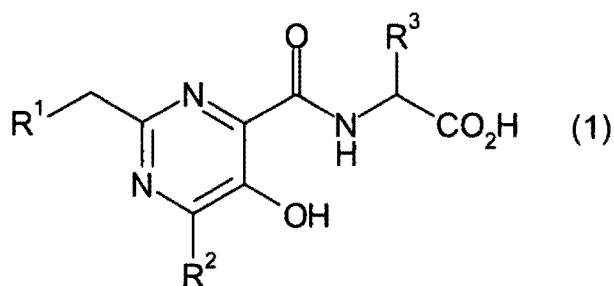
本發明提供一種增強紅血球生成素產生之化合物，其係以式(1)所代表之化合物等：

[在式(1)中，R¹：式(1A)]

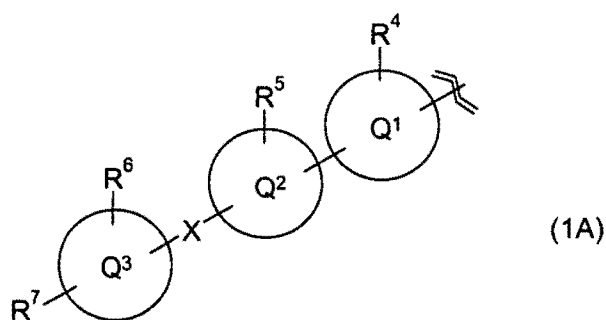


[式(1A)中， R^4 、 R^5 ：H、鹵素、烷基； R^6 ：H、鹵素、烷基等； R^7 ：可經取代之羥基烷基、可經取代之羥基鹵烷基、可經取代之烷氧基烷基等；取代基群 α ：側氧基、羥基、胺基等；環 Q^1 ：單環之雜環基；環 Q^2 ：單環之烴環基、單環之雜環基；環 Q^3 ：單環之烴環基、單環之雜環基；X：單鍵、亞甲基、伸乙基等]； R^2 ：烷基、甲基硫烷基； R^3 ：H、甲基]。

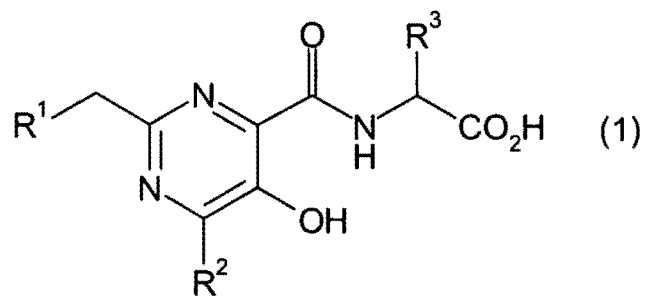
The present invention provides a compound represented by general formula (1) or a pharmacologically acceptable esters thereof or a pharmacologically acceptable salts thereof, which is capable of promoting the production of erythropoietin.



[In formula (1), R^1 represents a group represented by formula (1A)



[In formula (1A), R^4 , R^5 represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group; R^6 represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group or the like; R^7 represents an optionally substituted hydroxyalkyl group, an optionally substituted hydroxyhalogenoalkyl group, an optionally substituted alkoxyalkyl group or the like; and the substituent group α represents an oxo group, a hydroxy group, an amino group or the like; ring Q^1 represents a monocyclic heterocyclic group; ring Q^2 represents a monocyclic hydrocarbon ring group, a monocyclic heterocyclic group; ring Q^3 represents a monocyclic hydrocarbon ring group, a monocyclic heterocyclic group; X represents a single bond, a methylene group, an ethylene group or the like]; R^2 represents an alkyl group, a methylsulfanyl group; and R^3 represents a hydrogen atom, a methyl group].



發明專利說明書

PD1107064(11)

(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：99135723

C07D 401/06 (2006.01)

※申請日：99.10.20 ※IPC 分類：

C07D 239/47 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/506 (2006.01)

5-羥基嘧啶-4-羧醯胺衍生物

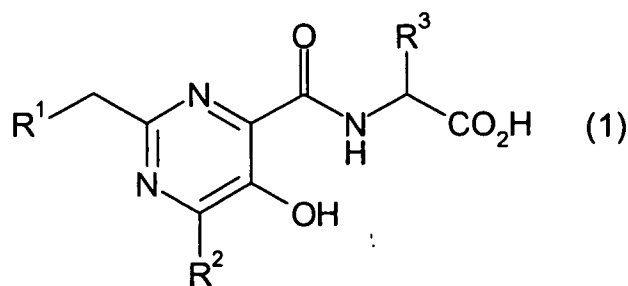
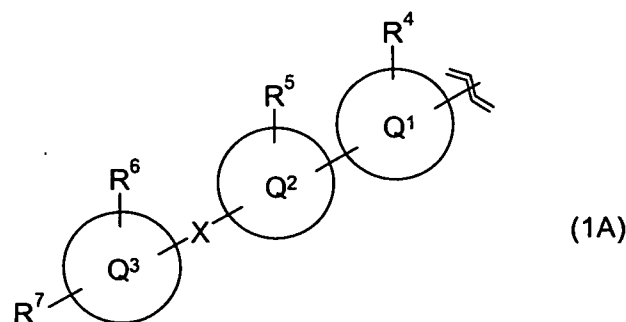
A61K 31/505 (2006.01)

5-HYDROXYPYRIMIDINE-4-CARBOXAMIDE DERIVATIVES

A61P 7/06 (2006.01)

二、中文發明摘要：

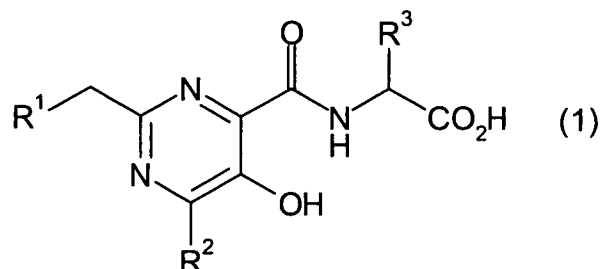
本發明提供一種增強紅血球生成素產生之化合物，其係以式(1)所代表之化合物等：

〔在式(1)中，R¹：式(1A)〕

〔式(1A)中，R⁴、R⁵：H、鹵素、烷基；R⁶：H、鹵素、烷基等；R⁷：可經取代之羥基烷基、可經取代之羥基鹵烷基、可經取代之烷氧基烷基等；取代基群α：側氧基、羥基、胺基等；環Q¹：單環之雜環基；環Q²：單環之烴環基、單環之雜環基；環Q³：單環之烴環基、單環之雜環基；X：單鍵、亞甲基、伸乙基等〕；R²：烷基、甲基硫烷基；R³：H、甲基〕。

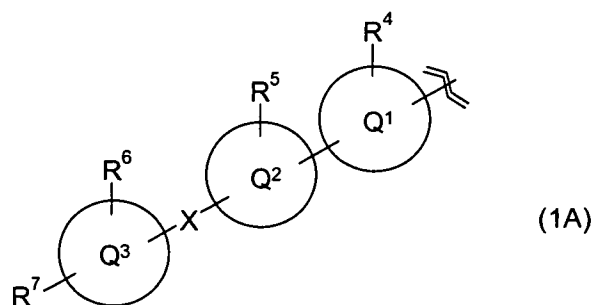
三、英文發明摘要：

The present invention provides a compound represented by general formula (1) or a pharmacologically acceptable esters thereof or a pharmacologically acceptable salts thereof, which is capable of promoting the production of erythropoietin.



[In formula (1),

R^1 represents a group represented by formula (1A)



[In formula (1A), R^4 , R^5 represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group; R^6 represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group or the like; R^7 represents an optionally substituted hydroxyalkyl group, an optionally substituted hydroxyhalogenoalkyl group, an optionally substituted alkoxyalkyl group or the like; and the substituent group α represents an oxo group, a hydroxy group, an amino group or the like; ring Q^1 represents a monocyclic heterocyclic group; ring Q^2 represents a monocyclic hydrocarbon ring group, a monocyclic heterocyclic group; ring Q^3 represents a monocyclic hydrocarbon ring group, a monocyclic heterocyclic group; X represents a single bond, a methylene group, an ethylene group or the like];

R^2 represents an alkyl group, a methylsulfonyl group; and R^3 represents a hydrogen atom, a methyl group].



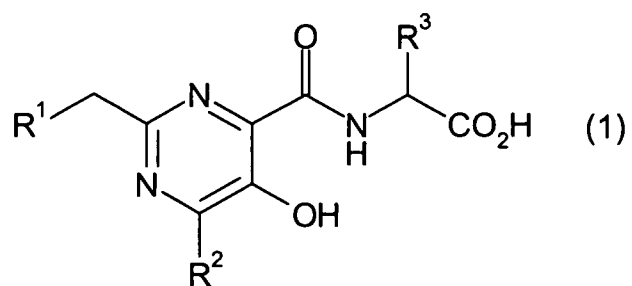
四、指定代表圖：

(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：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是關於一種具有增強紅血球生成素產生活性之低分子化合物。

【先前技術】

紅血球生成素（erythropoietin）（在下文中，則稱為EPO）係在紅血球造血上為不可或缺的糖蛋白荷爾蒙，通常係由腎臟分泌而作用於骨髓之紅血球幹細胞以促進紅血球之產生。在伴隨內因性EPO產生降低的疾病（例如慢性腎功能衰竭）等，由於紅血球產生降低下而呈貧血症狀，一向是採取藉由基因重組人EPO之補充療法。然而基因重組人EPO係具有諸如屬生物製劑且將導致高額醫療、屬注射劑而便利性不佳、有抗原性等缺點而為人垢病。

另一方面，低分子之EPO衍生劑，則有吡啶衍生物、嘧啶衍生物、喹啉衍生物或異喹啉衍生物（參閱專利文獻1至6、8）、6-羥基-2,4-二側氧基四氫嘧啶衍生物（參閱專利文獻7）、4-羥基嘧啶-5-羧醯胺衍生物（參閱專利文獻9）等之化合物已為眾人皆知。另外，已知有5-羥基嘧啶-4-羧醯胺衍生物（國際公開第2009/131127號小冊子或國際公開第2009/131129號小冊子）。

先前技術文獻

發明專利文獻

發明專利文獻1 國際公開第2003/049686號小冊子

發明專利文獻 2 國際公開第 2003/053997 號小冊子
發明專利文獻 3 國際公開第 2004/108681 號小冊子
發明專利文獻 4 國際公開第 2006/133391 號小冊子
發明專利文獻 5 國際公開第 2007/038571 號小冊子
發明專利文獻 6 國際公開第 2007/136990 號小冊子
發明專利文獻 7 國際公開第 2007/150011 號小冊子
發明專利文獻 8 國際公開第 2008/002576 號小冊子
發明專利文獻 9 國際公開第 2009/117269 號小冊子

【發明內容】

〔所欲解決之技術問題〕

本發明之發明人等則以提供一種具有增強 EPO 產生活性、對起因於 EPO 降低的疾病之治療是有用的低分子之新穎化合物、並且含有此等之醫藥為目的而進行研究。

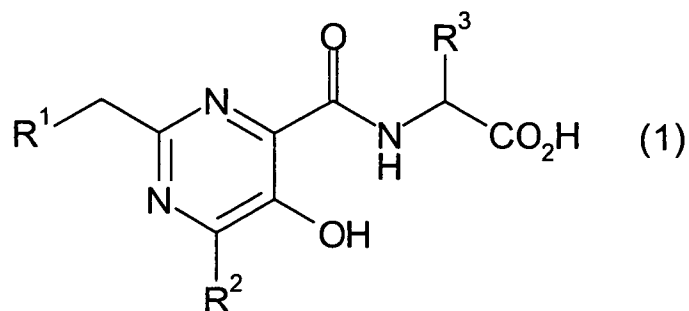
〔解決問題之技術方法〕

本發明之發明人等為解決上述課題，發現具有 5-羥基嘧啶-4-羧醯胺結構之新穎的化合物是具有優異的增強 EPO 產生活性、對起因於 EPO 降低的疾病之治療是有效而終於達成本發明。

本發明可提供一種以下列通式（1）所代表之新穎的 5-羥基嘧啶-4-羧醯胺化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽（在下文中，則稱為本發明之化合物）。

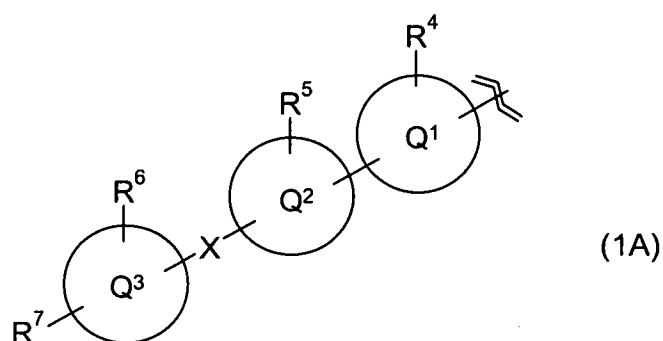
亦即，本發明是包括下列各項：

〔 1 〕 一種以下列通式 (1) 所代表之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽：



〔 在通式 (1) 中，

R^1 是代表以下列通式 (1A) 所代表之基：



〔 在通式 (1A) 中，

R^4 及 R^5 是各自獨立地代表氫原子、鹵素原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R^6 是代表氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、或 ($C_1 \sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基；

R^7 是代表可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷

氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 ($C_1 \sim C_6$ 烷氧基) 羰基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 ($C_1 \sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基胺甲醯基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 ($C_1 \sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

取代基群 α 是代表由側氧基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基、羥基亞胺基、及 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基亞胺基所構成的族群；

環 Q^1 是代表單環之雜環基（該雜環基是含有 5 至 7 員之芳香族雜環及非芳香族雜環且含有一或兩個選自氮原子、硫原子及氧原子所構成的族群中之原子）；

環 Q^2 是代表單環之烴環基（該烴環基是含有 5 至 7 員之芳香族烴環及非芳香族烴環）、或單環之雜環基（該雜環基是含有 5 至 7 員之芳香族雜環及非芳香族雜環且含有一或兩個選自氮原子、硫原子及氧原子所構成的族群中之原子）；

環 Q^3 是代表單環之烴環基（該烴環基是含有 5 至 7 員之芳香族烴環及非芳香族烴環）、或單環之雜環基（該雜環基是含有 5 至 7 員之芳香族雜環及非芳香族雜環且含有一或兩個選自氮原子、硫原子及氧原子所構成的族群中之原子）；

X 是代表單鍵、亞甲基、或伸乙基。〕；

R^2 是代表 $C_1 \sim C_3$ 烷基或甲基硫烷基；

R^3 是代表氫原子或甲基。〕。

〔2〕如上述〔1〕之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^2 是甲基或甲基硫烷基。

〔3〕如上述〔1〕之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^2 是甲基。

〔4〕如上述〔1〕至〔3〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^3 是氫原子。

〔 5 〕如上述〔 1 〕至〔 4 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^4 是氫原子。

〔 6 〕如上述〔 1 〕至〔 5 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^5 是氫原子、鹵素原子或甲基。

〔 7 〕如上述〔 1 〕至〔 5 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^5 是氫原子。

〔 8 〕如上述〔 1 〕至〔 7 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^6 是氫原子、鹵素原子或甲基。

〔 9 〕如上述第〔 1 〕至〔 7 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^6 是氫原子。

〔 10 〕如上述第〔 1 〕至〔 9 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^7 是羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、（ $C_1 \sim C_6$ 烷氧基）羰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、（ $C_1 \sim C_6$ 烷基）（ $C_1 \sim C_6$ 烷基）胺甲醯基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、（ $C_1 \sim C_6$ 烷基）（ $C_1 \sim C_6$ 烷基）胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基。

〔 11 〕如上述第〔 1 〕至〔 9 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^7 是羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1,1-二氟-2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1,1-二氟-2-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基甲氧基甲基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、羥基乙基胺甲醯基、或羥基乙基胺甲醯基甲基。

〔 12 〕如上述第〔 1 〕至〔 9 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^7 是羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、乙氧基羰基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、或二甲基胺甲醯基甲基。

〔 13 〕如上述第〔 1 〕至〔 12 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中環 Q^1 是單環之雜環基（該雜環基是含有 6 員之芳香族雜環及非芳香族雜環且含有一或兩個氮原子）。

〔 14 〕如上述第〔 1 〕至〔 12 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中環 Q^1 是嘧啶基。

〔 15 〕如上述第〔 1 〕至〔 14 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中環 Q^2 是單環之烴環基（該烴環基是含有 6 員之芳香族烴環及非芳香族烴環）、或單環之雜環基（該雜環基是含有 6 員之芳香族雜環及非芳香族雜環且含有一或兩個氮原子）。

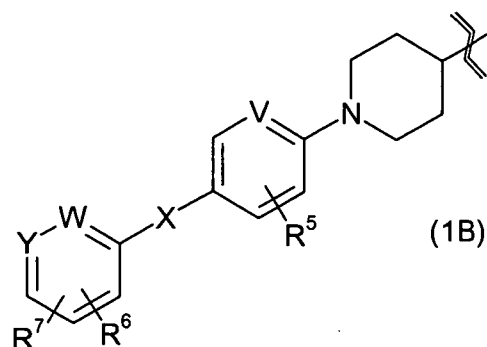
〔 16 〕如上述第〔 1 〕至〔 14 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中環 Q^2 是苯基或吡啶基。

〔 17 〕如上述第〔 1 〕至〔 16 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中環 Q^3 是單環之烴環基（該烴環基是含有 6 員之芳香族烴環及非芳香族烴環）、或單環之雜環基（該雜環基是含有 6 員之芳香族雜環及非芳香族雜環且含有一或兩個氮原子）。

〔 18 〕上述第〔 1 〕至〔 16 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中環 Q^3 是苯基或吡啶基。

〔 19 〕如上述第〔 1 〕至〔 18 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 X 是代表單鍵或亞甲基。

〔 20 〕如上述第〔 1 〕至〔 4 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^1 是以下列通式（1B）所代表之基：



[在通式 (1B) 中 ,

R^5 是代表氫原子、鹵素原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基 ;

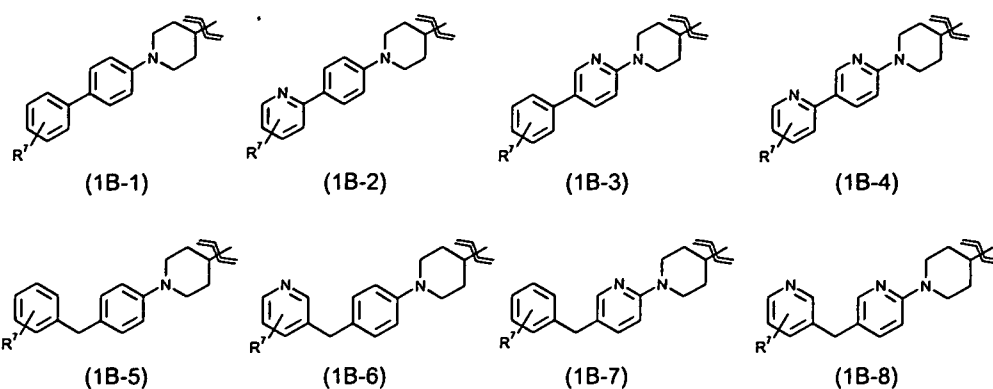
R^6 是代表氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、或 ($C_1 \sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基 ;

R^7 是代表羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1,1-二氟-2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1,1-二氟-2-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基甲氧基甲基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、羥基乙基胺甲醯基、或羥基乙基胺甲醯基甲基 ;

V、W 及 Y 是各自獨立地代表碳原子 (具有一個氫原子) 或氮原子 ;

X 是代表單鍵或亞甲基。] 。

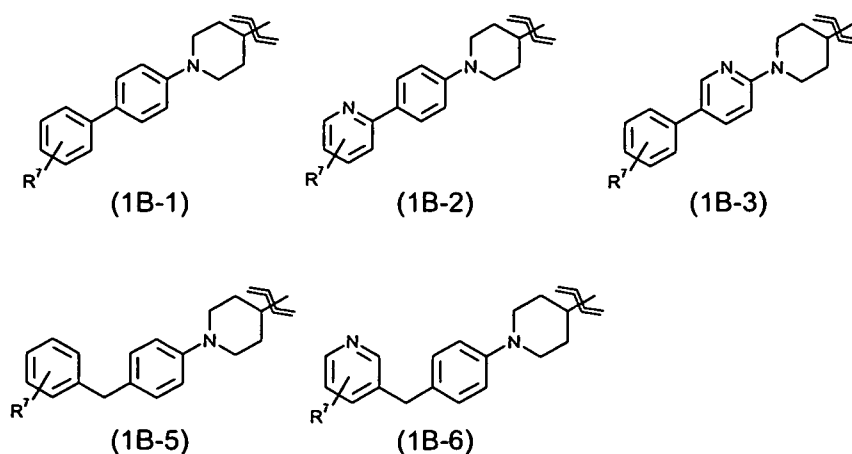
[21] 如上述第 [1] 至 [4] 項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^1 是以下列通式 (1B-1) 至通式 (1B-8) 中任一者所代表之基：



[在通式 (1B-1) 至通式 (1B-8) 中 ,

R^7 是代表羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1,1-二氟-2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1,1-二氟-2-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基甲氧基甲基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、羥基乙基胺甲醯基、或羥基乙基胺甲醯基甲基。] 。

[22] 如上述第 [1] 至 [4] 項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^1 是以下列通式 (1B-1) 、通式 (1B-2) 、通式 (1B-3) 、通式 (1B-5) 、或通式 (1B-6) 中任一者所代表之基：



[在通式 (1B-1) 、通式 (1B-2) 、通式 (1B-3) 、通式 (1B-5) 、或通式 (1B-6) 中 ,

R^7 是代表羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1,1-二氟-2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1,1-二氟-2-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基甲氧基甲基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、羥基乙基胺甲醯基、或羥基乙基胺甲醯基甲基。]。

[23] 如上述第 [20] 至 [22] 項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^7 是代表羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、乙氧基羰基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、或二甲基胺甲醯基甲基。

[24] 如上述第 [20] 至 [22] 項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其係於 R^7 是代表具有羥基之基（羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、或羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基）的情況，該羥基與 $C_1 \sim C_6$ 烷醯基形成酯鍵的化合物。



〔 25 〕 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 之 化 合 物 、 其 藥 理 上 容 許 之 酯 、 或 其 藥 理 上 容 許 之 鹽 ， 其 係 選 自 下 列 化 合 物 、 或 其 藥 理 上 容 許 之 鹽 ：

（ { [5-羥基 -2-（ { 1-[4'-（ 羥基 甲 基 ） 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基 ） -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基 ） 醋 酸 、

（ { [2-（ { 1-[4'-（ 乙 醯 氧 基 甲 基 ） 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基 ） -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基 ） 醋 酸 、

（ { [5-羥 基 -2-（ { 1-[4'-（ 1-羥 基 乙 基 ） 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基 ） -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基 ） 醋 酸 、

（ { [5-羥 基 -2-（ { 1-[4'-（ 2-羥 基 乙 基 ） 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基 ） -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基 ） 醋 酸 、

（ { [5-羥 基 -2-（ { 1-[4'-（ 2-羥 基 丙 基 ） 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基 ） -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基 ） 醋 酸 、

（ { [5-羥 基 -2-（ { 1-[4'-（ 2-羥 基 -1,1-二 甲 基 乙 基 ） 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基 ） -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基 ） 醋 酸 、

（ { [2-（ { 1-[4'-（ 二 甲 基 胺 甲 醯 基 ） 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基 ） -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基 ） 醋 酸 、

({ [5-羥基 -6-甲基 -2- ({ 1- [4'- (甲基胺甲醯基)
聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) 嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基
) 醋酸、

[({ 2- [(1- { 4'- [2- (二甲基胺基) -2-側氧基乙
基] 聯苯基 -4-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羥基 -6-甲基嘧啶
 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 4- [4- (羥基甲基) 苯甲基
] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺
基] 醋酸、

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 4- [3- (羥基甲基) 苯甲基
] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺
基] 醋酸、

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 4- [5- (1-羥基乙基) 吡啶 -2-
基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基)
胺基] 醋酸、

{ [(5-羥基 -2- { [1- (4- { 5- [1- (甲氧基甲氧基
) 乙基] 吡啶 -2-基 } 苯基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧
啶 -4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸、

[({ 2- [(1- { 4- [5- (1-乙醯氧基乙基) 吡啶 -2-
基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基 }
羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 4- [5- (羥基甲基) 吡啶 -2-
基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基)
胺基] 醋酸、



[({ 2- [(1- { 4- [5- (乙氧基羰基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羧基 -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 2- [(1- { 4- [2- (乙氧基羰基) 苯甲基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羧基 -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

{ [(5-羧基 -2- { [1- (4- { [6- (2-羧基乙氧基) 吡啶 -3-基] 甲基 } 苯基) 哌啶 -4-基] 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸、

[({ 5-羧基 -2- [(1- { 5- [4- (羧基甲基) 苯基] 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 5-羧基 -2- [(1- { 5- [4- (2-羧基丙基) 苯基] 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 5-羧基 -2- [(1- { 5- [4- (2-羧基 -1,1-二甲基乙基) 苯基] 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

({ [2- ({ 1- [2-氯 -4'- (羧基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -5-羧基 -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羧基 -2- ({ 1- [4'- (羧基甲基) -2-甲基聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2- ({ 1- [3'-氯-4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) -2'-甲基聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) -2,3'-二甲基聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (2-羥基丁基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 4- [4- (2-羥基丙基) 苯甲基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 4- [4- (2-羥基 -1,1-二甲基乙基) 苯甲基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

({ [2- ({ 1- [4'- (1,1-二氟 -2-羥基乙基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2- ({ 1- [4'- (1,1-二氟 -2-羥基丙基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、



({ [2- ({ 1- [4'- (1,1-二 氟 -2- 羥 基 -2- 甲 基 丙 基)
聯 苯 基 -4- 基] 哌 啶 -4- 基 } 甲 基) -5- 羥 基 -6- 甲 基 嘧 啶 -4- 基
·] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

· { [(5- [(2,2- 二 甲 基 丙 醯 基) 氧 基] -2- { [1- (4'-
{ [(2,2- 二 甲 基 丙 醯 基) 氧 基] 甲 基 } 聯 苯 基 -4- 基) 哌
啶 -4- 基] 甲 基 } -6- 甲 基 嘧 啶 -4- 基) 羰 基 } 胺 基 } 醋 酸 、
或

● { [(2- { [1- (4'- { [(2,2- 二 甲 基 丙 醯 基) 氧 基
] 甲 基 } 聯 苯 基 -4- 基) 哌 啶 -4- 基] 甲 基 } -5- 羥 基 -6- 甲 基
嘧 啶 -4- 基) 羰 基 } 胺 基 } 醋 酸 、

({ [5- 羥 基 -2- ({ 1- [4'- (甲 氧 基 甲 基) 聯 苯 基 -4-
基] 哌 啶 -4- 基 } 甲 基) -6- 甲 基 嘧 啶 -4- 基] 羰 基 } 胺 基)
醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [2'- 氟 -4'- (羥 基 甲 基) 聯 苯 基 -4- 基
●] 哌 啶 -4- 基 } 甲 基) -5- 羥 基 -6- 甲 基 嘧 啶 -4- 基] 羰 基 } 胺
基) 醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [3'- 氟 -4'- (羥 基 甲 基) 聯 苯 基 -4- 基
] 哌 啶 -4- 基 } 甲 基) -5- 羥 基 -6- 甲 基 嘧 啶 -4- 基] 羰 基 } 胺
基) 醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [2- 氟 -4'- (羥 基 甲 基) 聯 苯 基 -4- 基]
哌 啶 -4- 基 } 甲 基) -5- 羥 基 -6- 甲 基 嘧 啶 -4- 基] 羰 基 } 胺 基
) 醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [3-氟 -4'- (羥基 甲基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [5-羥 基 -2- ({ 1- [4'- (羥基 甲基) -3'-甲 基 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [3',5'-二 氟 -4'- (羥基 甲基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [3',5'-二 氯 -4'- (羥基 甲基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [3',5'-二 甲 基 -4'- (羥基 甲基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

[({ 5-羥 基 -2- [(1- { 4'- [2-羥 基 -3-甲 氧 基 丙 基] 聯 苯 基 -4-基 } 哌 啶 -4-基) 甲 基] -6-甲 基 嘧 啶 -4-基 } 羰 基) 胺 基] 醋 酸 、

({ [5-羥 基 -2- ({ 1- [4'- (3-羥 基 丙 基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [5-羥 基 -2- ({ 1- [4'- (羥基 甲基) -3'-異 丙 基 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、



[({ 2- [(1- { 5- [3-氟 -4- (羥基 甲基) 苯基] 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羥基 -6-甲基 嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 2- [(1- { 5- [3-氯 -4- (羥基 甲基) 苯基] 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羥基 -6-甲基 嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、或

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 5- [4- (羥基 甲基) -3-甲基 苯基] 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基 嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸。

[26] 一種醫藥組成物，其係含有如上述第 [1] 至 [25] 項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽作為有效成分。

[27] 如上述第 [26] 項之醫藥組成物，其係用於貧血之預防及 / 或治療。

[28] 如上述第 [27] 項之醫藥組成物，其中貧血為腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血、或伴隨鬱血性心衰竭之貧血。

[29] 如上述第 [27] 項之醫藥組成物，其中貧血為伴隨慢性腎臟疾病之貧血。

[30] 如上述第 [26] 項之醫藥組成物，其係用於產生紅血球生成素。

〔 31 〕 一種如上述第〔 1 〕至〔 25 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽之用途，其係用於製造醫藥。

〔 32 〕 如上述第〔 31 〕項之用途，其中醫藥為用於貧血之預防及/或治療之醫藥。

〔 33 〕 如上述第〔 32 〕項之用途，其中貧血為腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血、或伴隨鬱血性心衰竭之貧血。

〔 34 〕 如上述第〔 32 〕項之用途，其中貧血為伴隨慢性腎臟疾病之貧血。

〔 35 〕 一種產生紅血球生成素之方法，其係將如上述第〔 1 〕至〔 25 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，以藥理有效量對哺乳動物或鳥類給藥所達成。

〔 36 〕 一種用於疾病之治療或預防之方法，其係將如上述第〔 1 〕至〔 25 〕項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，以藥理有效量對哺乳動物給藥所達成。

〔 37 〕 如上述第〔 36 〕項之方法，其中疾病為貧血。

〔 38 〕 如上述第〔 36 〕項之方法，其中疾病為腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血、或伴隨鬱血性心衰竭之貧血。



[39] 如上述第 [36] 項之方法，其中疾病為伴隨慢性腎臟疾病之貧血。

[40] 如上述第 [36] 至 [39] 項中任一項之方法，其中哺乳動物為人類。

[41] 如上述第 [1] 至 [25] 項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其係在疾病之治療或預防之方法中使用。

[42] 如上述第 [41] 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中疾病為貧血。

[43] 如上述第 [41] 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中疾病為腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血、或伴隨鬱血性心衰竭之貧血。

[44] 如上述第 [41] 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中疾病為伴隨慢性腎臟疾病之貧血。

本發明在另一方面又提供一項：

[45] 如上述第 [1] 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中

R^6 是氫原子、鹵素原子、或 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R^7 是可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取

代基群 α 中的取代基之羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一
 個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 ($C_1 \sim C_6$ 烷氧基
) 羰基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取
 代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立
 地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之羥基 $C_1 \sim$
 C_6 烷氧基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的
 取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、可獨立地具有一個或兩個
 選自取代基群 α 中的取代基之 ($C_1 \sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷
 基) 胺甲醯基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α
 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基胺甲醯基、可獨立地具有一個
 或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯
 基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α
 中的取代基之 ($C_1 \sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基
 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中
 的取代基之 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基、或可獨立地具有一個或兩
 個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基 $C_1 \sim$
 C_6 烷基。

以如上所示通式 (1) 所代表之本發明之化合物是具有
 5-羥基嘧啶-4-羧醯胺骨架，該嘧啶環的 2 位之取代基具有
 3 個環狀基、且該環狀基是具有特定之取代基。本發明之
 化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽是具有
 優異的 EPO 產生增強活性。

在下文中，就涉及本發明之化合物的取代基加以說明。

在 R^4 、 R^5 、及 R^6 之定義中，所謂的「鹵素原子」是氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，較佳為氟原子。

在 R^2 之定義中，所謂的「 $C_1 \sim C_3$ 烷基」是代表碳數為 1 至 3 個之直鏈或分枝鏈之烷基。其可列舉例如，甲基、乙基、丙基、異丙基。

在 R^4 、 R^5 、及 R^6 之定義中，所謂的「 $C_1 \sim C_6$ 烷基」是代表碳數為 1 至 6 個之直鏈或分枝鏈之烷基。其可列舉例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基等。 $C_1 \sim C_6$ 烷基是較佳為 $C_1 \sim C_4$ 烷基，更佳為 $C_1 \sim C_3$ 烷基。

在 R^7 之定義中，所謂的「經基 $C_1 \sim C_6$ 烷基」是代表上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷基」之一個以上氫原子（較佳為一或兩個氫原子）為經經基取代之基。例如，經基甲基、1-經基乙基、2-經基乙基、1-經基丙基、2-經基丙基、3-經基丙基、2-經基-1,1-二甲基乙基、2-經基丁基、2-經基戊基等。經基 $C_1 \sim C_6$ 烷基是較佳為經基 $C_1 \sim C_4$ 烷基，更佳為經基 $C_1 \sim C_3$ 烷基。

在 R^7 之定義中，所謂的「羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基」是代表上述「羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基」之碳原子上的一個或兩個氫原子為經上述「鹵素原子」加以取代之基。例如，1-氟-2-羥基乙基、1,1-二氟-2-羥基乙基、1-氟-2-羥基丙基、1,1-二氟-2-羥基丙基、1,1-二氟-3-羥基丙基、1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基等。羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基是較佳為羥基鹵 $C_1 \sim C_4$ 烷基，更佳為羥基鹵 $C_1 \sim C_3$ 烷基。

在 R^7 之定義中，所謂的「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基」是代表上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷基」之一個氫原子為經下述「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基」加以取代之基。例如，甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基、甲氧基戊基等。 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基是較佳為 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基 $C_1 \sim C_4$ 烷基，更佳為 $C_1 \sim C_2$ 烷氧基 $C_1 \sim C_2$ 烷基。

在取代基群 α 之定義中，所謂的「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基」是代表上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷基」為鍵結於氧原子之基。例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、正戊氧基等。 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基是較佳為 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基，更佳為 $C_1 \sim C_2$ 烷氧基。

在取代基群 α 之定義中，所謂的「鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基」是代表上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基」之一個或兩個氫原子為經上述「鹵素原子」加以取代之基。例如，氟甲氧基、氯甲氧基、1-氟乙氧基、1-氯乙氧基、2-氟乙氧基、1,2-二氟丙氧基。

基等。鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基是較佳為鹵 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基，更佳為鹵 $C_1 \sim C_3$ 烷氧基。

在取代基群 α 之定義中，所謂的「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基亞胺基」是代表上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基」是鍵結於亞胺基之基。例如，甲氧基亞胺基、乙氧基亞胺基、正丙氧基亞胺基、異丙氧基亞胺基、正丁氧基亞胺基、異丁氧基亞胺基、二級丁氧基亞胺基、三級丁氧基亞胺基、正戊氧基亞胺基、異戊氧基亞胺基、2-甲基丁氧基亞胺基等。 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基亞胺基是較佳為 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基亞胺基，更佳為 $C_1 \sim C_3$ 烷氧基亞胺基。

在 R^7 之定義中，所謂的「（ $C_1 \sim C_6$ 烷氧基）羰基」是代表上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基」是鍵結於羰基之基。例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、正丁氧基羰基等。（ $C_1 \sim C_6$ 烷氧基）羰基是較佳為（ $C_1 \sim C_4$ 烷氧基）羰基，更佳為（ $C_1 \sim C_3$ 烷氧基）羰基。

在 R^7 之定義中，所謂的「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基」是代表上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基」之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基上的一個氫原子為經上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基」加以取代之基。例如，甲氧基甲氧基甲基、乙氧基甲氧基甲基、甲氧基甲氧基乙基（例如，1-甲氧基甲氧基乙基）、2-乙氧基甲氧基乙基、3-甲氧基甲氧基丙基等。 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基是較佳為 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基 $C_1 \sim C_4$ 烷基，更佳為 $C_1 \sim C_2$ 烷氧基 $C_1 \sim C_2$ 烷氧基 $C_1 \sim C_2$ 烷基。

在 R^7 之定義中，所謂的「羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基」是代表上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基」之一個氫原子為經羥基加以取代之基。例如，羥基甲氧基、羥基乙氧基（例如，2-羥基乙氧基）、2-羥基丙氧基等。羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基是較佳為羥基 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基，更佳為羥基 $C_1 \sim C_3$ 烷氧基。

在 R^6 及 R^7 之定義中，所謂的「 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基」是代表胺甲醯基之一個氫原子為經上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷基」加以取代之基。例如，甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、丙基胺甲醯基等。 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基是較佳為 $C_1 \sim C_4$ 烷基胺甲醯基，更佳為 $C_1 \sim C_3$ 烷基胺甲醯基。

在 R^6 及 R^7 之定義中，所謂的「（ $C_1 \sim C_6$ 烷基）（ $C_1 \sim C_6$ 烷基）胺甲醯基」是代表胺甲醯基之兩個氫原子為經上述各「 $C_1 \sim C_6$ 烷基」加以取代之基。例如，二甲基胺甲醯基、甲基乙基胺甲醯基、甲基丙基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基等。（ $C_1 \sim C_6$ 烷基）（ $C_1 \sim C_6$ 烷基）胺甲醯基是較佳為（ $C_1 \sim C_4$ 烷基）（ $C_1 \sim C_4$ 烷基）胺甲醯基，更佳為（ $C_1 \sim C_2$ 烷基）（ $C_1 \sim C_2$ 烷基）胺甲醯基。

在 R^7 之定義中，所謂的「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基胺甲醯基」是代表胺甲醯基之一個氫原子為經上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基」加以取代之基。例如，甲氧基胺甲醯基、乙氧基胺甲醯基、正丙氧基胺甲醯基等。 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基胺甲醯基是較佳為 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基胺甲醯基，更佳為 $C_1 \sim C_3$ 烷氧基胺甲醯基。

在 R^7 之定義中，所謂的「 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基」是代表上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷基」之一個氫原子為經上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基」加以取代之基。例如，甲基胺甲醯基甲基、乙基胺甲醯基甲基、丙基胺甲醯基甲基、甲基胺甲醯基乙基、乙基胺甲醯基乙基等。 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基是較佳為 $C_1 \sim C_4$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_4$ 烷基，更佳為 $C_1 \sim C_2$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_2$ 烷基。

在 R^7 之定義中，所謂的「 $(C_1 \sim C_6 \text{ 烷基}) (C_1 \sim C_6 \text{ 烷基})$ 胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基」是代表上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷基」之一個氫原子為經「 $(C_1 \sim C_6 \text{ 烷基}) (C_1 \sim C_6 \text{ 烷基})$ 胺甲醯基」加以取代之基。例如，二甲基胺甲醯基甲基、乙基甲基胺甲醯基甲基等。 $(C_1 \sim C_6 \text{ 烷基}) (C_1 \sim C_6 \text{ 烷基})$ 胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基是較佳為 $(C_1 \sim C_4 \text{ 烷基}) (C_1 \sim C_4 \text{ 烷基})$ 胺甲醯基 $C_1 \sim C_4$ 烷基，更佳為 $(C_1 \sim C_2 \text{ 烷基}) (C_1 \sim C_2 \text{ 烷基})$ 胺甲醯基 $C_1 \sim C_2$ 烷基。

在「 R^7 及取代基群 α 」之定義中，所謂的「 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基」是代表例如碳數為 2 至 7 個之直鏈或分枝鏈烷醯基之 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基（例如，乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、三甲基乙醯基、戊醯基、異戊醯基、己醯基、庚醯基等）是鍵結於胺基之基。例如，例如，乙醯基胺基、丙醯基胺基、丁醯基胺基、異丁醯基胺基、戊醯基胺基等。 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基是較佳為 $C_2 \sim C_5$ 烷醯基胺基，更佳為 $C_2 \sim C_4$ 烷醯基胺基。

在 R^7 之定義中，所謂的「 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基 $C_1 \sim C_6$ 烷基」是代表上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷基」之一個氫原子為經上述「 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基」加以取代之基。例如，乙醯基胺基甲基、丙醯基胺基甲基、丁醯基胺基甲基、異丁醯基胺基甲基、戊醯基胺基甲基等。 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基 $C_1 \sim C_6$ 烷基是較佳為 $C_2 \sim C_5$ 烷醯基胺基 $C_1 \sim C_4$ 烷基，更佳為 $C_2 \sim C_3$ 烷醯基胺基 $C_1 \sim C_2$ 烷基。

在 R^7 之定義中，所謂的「 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基」是代表上述「羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基」之氧原子上的氫原子為經上述「 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基」加以取代之基。例如，乙醯氧基甲基、丙醯氧基甲基、丁醯氧基甲基、異丁醯氧基甲基、戊醯氧基甲基等。 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基是較佳為 $C_2 \sim C_5$ 烷醯基氧基 $C_1 \sim C_4$ 烷基，更佳為 $C_2 \sim C_3$ 烷醯基氧基 $C_1 \sim C_2$ 烷基。

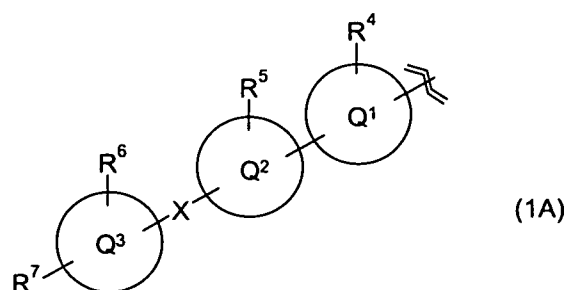
在「環 Q^2 及環 Q^3 」之定義中，所謂的「單環之烴環基」是代表飽和、部分不飽和或不飽和之 5 至 7 員的單環之烴基。其可列舉例如，如苯基之單環之芳香族烴環基；如環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基之單環之非芳香族烴環基。在本發明中，較佳為 6 員之芳香族烴環基或非芳香族烴環基，更佳為 6 員之芳香族烴環基。

在「環 Q^1 、環 Q^2 及環 Q^3 」之定義中，所謂的「單環之雜環基」是代表含有一或兩個選自由氮原子、硫原子及氧原子所構成的族群中之原子的飽和、部分不飽和或不飽

和之 5 至 7 員之單環之雜環基。其可列舉例如：如四氫呋喃基、四氫吡喃基、二噁啉基、二噁烷基、二氧雜環庚烷基、吡咯啉基、哌啉基、氮雜環庚烷基、二氫吡咯基、二氫吡啉基、四氫吡啉基、六氫吡嗪基、嗎啉基、二氫噁唑基、二氫噻唑基之類的單環之非芳香族雜環基；如吡咯基、吡啉基、噻吩基、呋喃基、嘧啉基、吡喃基、嗒嗪基、吡嗪基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基之類的單環之芳香族雜環基等。本發明之「單環之雜環基」較佳為含有一個或兩個氮原子之 6 員芳香族雜環基或非芳香族雜環基，更佳為含有一個氮原子之 6 員芳香族雜環基或非芳香族雜環基。在環 Q^1 的單環之雜環基更佳為含有一個氮原子之 6 員非芳香族雜環基。

關於本發明之化合物之 R^1 說明如下。

在本發明之化合物中， R^1 是代表以下列通式 (1A) 所代表之基。



在如上所示通式 (1A) 中， R^4 及 R^5 是各自獨立地代表氫原子、鹵素原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基， R^6 是代表氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、或 ($C_1 \sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基。

在本發明中， R^4 較佳為代表氫原子。

在本發明中， R^5 較佳為代表氫原子、鹵素原子或甲基，更佳為代表氫原子。

在本發明中， R^6 較佳為代表氫原子、鹵素原子或甲基，更佳為代表氫原子、氫原子、或甲基，進一步更佳為代表氫原子。

在本發明中， R^7 是可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之（ $C_1 \sim C_6$ 烷氧基）羰基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之（ $C_1 \sim C_6$ 烷基）（ $C_1 \sim C_6$ 烷基）胺甲醯基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基胺甲醯基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之（ $C_1 \sim C_6$ 烷基）（ $C_1 \sim C_6$ 烷基）胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、

可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基；取代基群 α 是代表由側氧基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基、羥基亞胺基、及 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基亞胺基所構成的族群。

在本發明中之取代基群 α 較佳為由羥基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、及 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基所構成的族群，更佳為由羥基及 $C_1 \sim C_2$ 烷氧基所構成的族群。

在本發明中， R^7 是較佳為羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、二羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、（ $C_1 \sim C_6$ 烷氧基）羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、（鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基）羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、（ $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基）羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基、二羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基、（ $C_1 \sim C_6$ 烷氧基）羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基、（鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基）羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基、（ $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基）羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、二羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、（鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基） $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、（ $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基） $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、（ $C_1 \sim C_6$ 烷氧基）羰基、（羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基）羰基、（ $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基）羰基、（鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 C_1

$\sim C_6$ 烷氧基) 羰基、($C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基)
) 羰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基
 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基
 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧
 基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_2 \sim C_7$ 烷醯
 基胺基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基
 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、二羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、($C_1 \sim C_6$ 烷氧基)
) 羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、(鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基) 羥基 $C_1 \sim C_6$
 烷氧基、($C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim$
 C_6 烷基胺甲醯基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷
 氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基
 胺甲醯基、($C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基) $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、
 ($C_1 \sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基、(羥基 $C_1 \sim$
 C_6 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基、($C_1 \sim C_6$ 烷氧基 C_1
 $\sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基、(鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧
 基 $C_1 \sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基、($C_2 \sim C_7$ 烷
 醯基胺基 $C_1 \sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基、二羥基
 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、($C_1 \sim C_6$ 烷氧基) 羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷
 基胺甲醯基、(鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基) 羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲
 醯基、($C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基) 羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、
 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基胺甲醯基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基胺甲醯基、(
 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基) 胺甲醯基、(鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷
 氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基) 胺甲醯基、($C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基 C_1

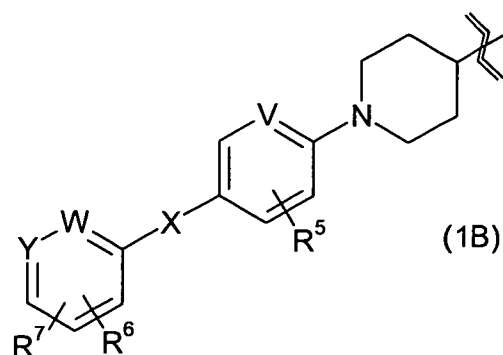


$\sim C_6$ 烷氧基) 胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、($C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、(鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、($C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基 $C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、($C_1 \sim C_6$ 烷基)($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、(羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基)($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、($C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基)($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、(鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基)($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、($C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基 $C_1 \sim C_6$ 烷基)($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、($C_1 \sim C_6$ 烷氧基) 羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、(鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基) 羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或($C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基) 羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基；更佳為羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、($C_1 \sim C_6$ 烷氧基) 羰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、($C_1 \sim C_6$ 烷基)($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、($C_1 \sim C_6$ 烷基)($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基；進一步更佳為羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1,1-

二氟-2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1,1-二氟-2-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基甲氧基甲基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、羥基乙基胺甲醯基、或羥基乙基胺甲醯基甲基；特佳爲羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、乙氧基羰基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、或二甲基胺甲醯基甲基。

在本發明中，X 是較佳爲代表單鍵或亞甲基，更佳爲代表單鍵。

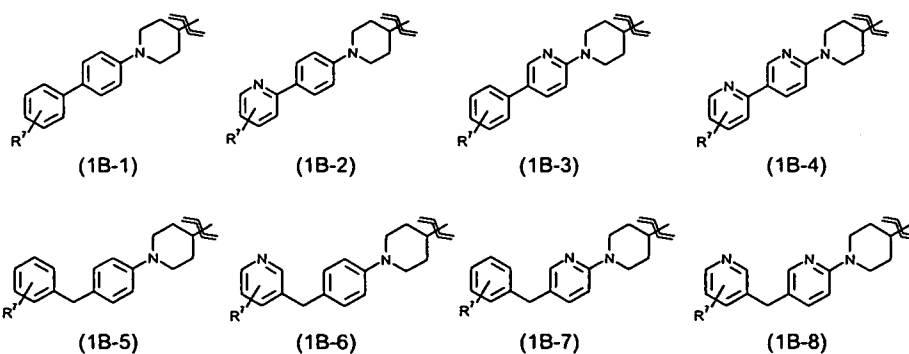
在本發明中， R^1 較佳爲以下列通式 (1B) 所代表之基。



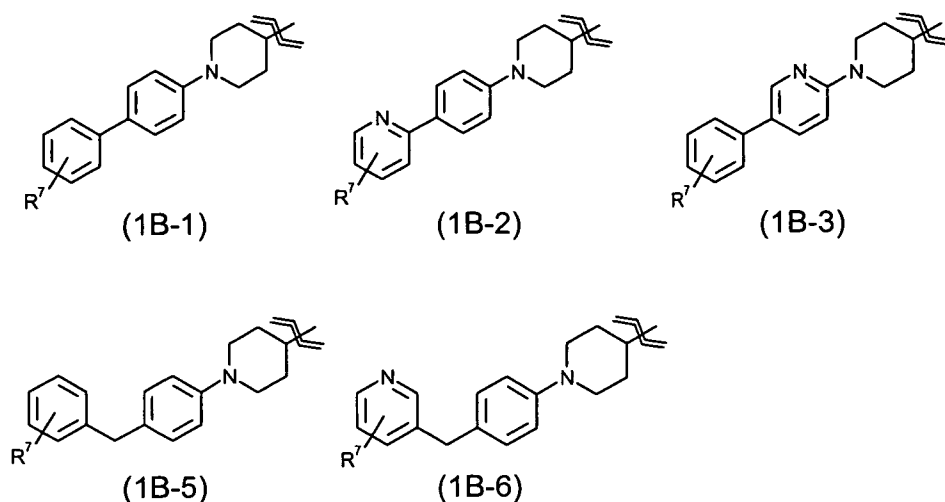
在如上所示通式 (1B) 中，V、W、及 Y 是代表各自獨立地碳原子（具有一個氫原子）或氮原子；X 是代表單鍵或亞甲基； R^5 是代表氫原子、鹵素原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R^6 是代表氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、或 ($C_1 \sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基； R^7 是代表羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1,1-二氟-2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1,1-二氟-2-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基甲氧基甲基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、羥基乙基胺甲醯基、或羥基乙基胺甲醯基甲基。該 R^7 較佳為代表羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、乙氧基羰基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、或二甲基胺甲醯基甲基。

在本發明之化合物中， R^1 更佳為以下列通式 (1B-1) 至通式 (1B-8) 所代表之基。



R^1 進一步更佳為以下列通式 (1B-1)、通式 (1B-2)、通式 (1B-3)、通式 (1B-5)、或通式 (1B-6) 所代表之基。



在如上所示通式（1B-1）至通式（1B-8）中， R^7 是代表羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1,1-二氟-2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1,1-二氟-2-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基甲氧基甲基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、羥基乙基胺甲醯基、或羥基乙基胺甲醯基甲基。該 R^7 較佳為代表羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、乙氧基羰基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、或二甲基胺甲醯基甲基。

在本發明之化合物中， R^2 代表 $C_1 \sim C_3$ 烷基或甲基硫烷基，較佳為甲基或甲基硫烷基，更佳是甲基。

在本發明之化合物中， R^3 代表氫原子或甲基、較佳為氫原子。

若本發明之化合物具有羥基及/或羧基的情況，則在本發明所謂的「藥理上容許之酯」是意謂經由其等之基與藥理上容許之基來形成酯鍵所獲得之酯化合物。

可與本發明之化合物之羥基形成酯鍵之基是可列舉例如：如乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、三甲基乙醯基、戊醯基、異戊醯基之碳數為 2 至 7 個之「 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基」；如苯基乙醯基之「芳基 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基」；或如苯甲醯基之芳基羧基；較佳為乙醯基。在此，所謂的「芳基 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基」是意謂上述「 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基」之一個氫原子為經苯基等之芳香族烴環基加以取代之基。

在本發明之化合物中， R^7 是代表具有羥基之取代基（羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、或羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基）的情況，則該羥基也可與上述「 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基」（較佳為乙醯基）形成酯鍵。

可與本發明之化合物之羧基形成酯鍵之基，則可列舉上述「 $C_1 \sim C_6$ 烷基」，較佳為甲基或乙基。

本發明之化合物之藥理上容許之酯，其本身可具有藥理活性，或可用作為前藥。該藥理上容許之酯用作為前藥時，則酯本身可不具有藥理活性，但是在生物體內酯鍵被水解所形成之化合物則可具有藥理活性。

本發明之化合物較佳為選自下述之化合物、或其藥理上容許之鹽中之一者：

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基 甲基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [4'- (乙 醯 氧 基 甲 基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [5-羥 基 -2- ({ 1- [4'- (1-羥 基 乙 基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [5-羥 基 -2- ({ 1- [4'- (2-羥 基 乙 基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [5-羥 基 -2- ({ 1- [4'- (2-羥 基 丙 基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [5-羥 基 -2- ({ 1- [4'- (2-羥 基 -1,1-二 甲 基 乙 基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [4'- (二 甲 基 胺 甲 醯 基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [5-羥基-6-甲基-2-({ 1-[4'-(甲基胺甲醯基)
聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) 嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基
) 醋酸、

[({ 2-[(1-{ 4'-[2-(二甲基胺基) -2-側氧基乙
基] 聯苯基-4-基 } 哌啶-4-基) 甲基] -5-羥基-6-甲基嘧啶
-4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 5-羥基-2-[(1-{ 4-[4-(羥基甲基) 苯甲基
] 苯基 } 哌啶-4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺
基] 醋酸、

[({ 5-羥基-2-[(1-{ 4-[3-(羥基甲基) 苯甲基
] 苯基 } 哌啶-4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺
基] 醋酸、

[({ 5-羥基-2-[(1-{ 4-[5-(1-羥基乙基) 吡啶-2-
基] 苯基 } 哌啶-4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基)
胺基] 醋酸、

{ [(5-羥基-2-{ [1-(4-{ 5-[1-(甲氧基甲氧基
) 乙基] 吡啶-2-基 } 苯基) 哌啶-4-基] 甲基 } -6-甲基嘧
啶-4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸、

[({ 2-[(1-{ 4-[5-(1-乙醯氧基乙基) 吡啶-2-
基] 苯基 } 哌啶-4-基) 甲基] -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基 }
羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 5-羥基-2-[(1-{ 4-[5-(羥基甲基) 吡啶-2-
基] 苯基 } 哌啶-4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基)
胺基] 醋酸、

[({ 2- [(1- { 4- [5- (乙氧基羰基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羧基 -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 2- [(1- { 4- [2- (乙氧基羰基) 苯甲基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羧基 -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

{ [(5-羧基 -2- { [1- (4- { [6- (2-羧基乙氧基) 吡啶 -3-基] 甲基 } 苯基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸、

[({ 5-羧基 -2- [(1- { 5- [4- (羧基甲基) 苯基] 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 5-羧基 -2- [(1- { 5- [4- (2-羧基丙基) 苯基] 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 5-羧基 -2- [(1- { 5- [4- (2-羧基 -1,1-二甲基乙基) 苯基] 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

({ [2- ({ 1- [2-氯 -4'- (羧基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -5-羧基 -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羧基 -2- ({ 1- [4'- (羧基甲基) -2-甲基聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2- ({ 1- [3'-氯-4'- (羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羥基-2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) -2'-甲基聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羥基-2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) -2,3'-二甲基聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羥基-2- ({ 1- [4'- (2-羥基丁基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

[({ 5-羥基-2- [(1- { 4- [4- (2-羥基丙基) 苯甲基] 苯基 } 哌啶-4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 5-羥基-2- [(1- { 4- [4- (2-羥基-1,1-二甲基乙基) 苯甲基] 苯基 } 哌啶-4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基) 胺基] 醋酸、

({ [2- ({ 1- [4'- (1,1-二氟-2-羥基乙基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2- ({ 1- [4'- (1,1-二氟-2-羥基丙基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2- ({ 1- [4'- (1,1-二 氟 -2- 羥 基 -2- 甲 基 丙 基)
聯 苯 基 -4- 基] 哌 啶 -4- 基 } 甲 基) -5- 羥 基 -6- 甲 基 嘧 啶 -4- 基
] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

{ [(5- [(2,2- 二 甲 基 丙 醯 基) 氧 基] -2- { [1- (4'-
{ [(2,2- 二 甲 基 丙 醯 基) 氧 基] 甲 基 } 聯 苯 基 -4- 基) 哌
啶 -4- 基] 甲 基 } -6- 甲 基 嘧 啶 -4- 基) 羰 基] 胺 基 } 醋 酸 、
或

{ [(2- { [1- (4'- { [(2,2- 二 甲 基 丙 醯 基) 氧 基
] 甲 基 } 聯 苯 基 -4- 基) 哌 啶 -4- 基] 甲 基 } -5- 羥 基 -6- 甲 基
嘧 啶 -4- 基) 羰 基] 胺 基 } 醋 酸 、

({ [5- 羥 基 -2- ({ 1- [4'- (甲 氧 基 甲 基) 聯 苯 基 -4-
基] 哌 啶 -4- 基 } 甲 基) -6- 甲 基 嘧 啶 -4- 基] 羰 基 } 胺 基)
醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [2'- 氟 -4'- (羥 基 甲 基) 聯 苯 基 -4- 基
] 哌 啶 -4- 基 } 甲 基) -5- 羥 基 -6- 甲 基 嘧 啶 -4- 基] 羰 基 } 胺
基) 醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [3'- 氟 -4'- (羥 基 甲 基) 聯 苯 基 -4- 基
] 哌 啶 -4- 基 } 甲 基) -5- 羥 基 -6- 甲 基 嘧 啶 -4- 基] 羰 基 } 胺
基) 醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [2- 氟 -4'- (羥 基 甲 基) 聯 苯 基 -4- 基]
哌 啶 -4- 基 } 甲 基) -5- 羥 基 -6- 甲 基 嘧 啶 -4- 基] 羰 基 } 胺 基
) 醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [3-氟 -4'- (羥基 甲基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [5-羥 基 -2- ({ 1- [4'- (羥基 甲基) -3'-甲 基 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [3',5'-二 氟 -4'- (羥基 甲基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [3',5'-二 氯 -4'- (羥基 甲基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [2- ({ 1- [3',5'-二 甲 基 -4'- (羥基 甲基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

[({ 5-羥 基 -2- [(1- { 4'- [2-羥 基 -3-甲 氧 基 丙 基] 聯 苯 基 -4-基 } 哌 啶 -4-基) 甲 基] -6-甲 基 嘧 啶 -4-基 } 羰 基) 胺 基] 醋 酸 、

({ [5-羥 基 -2- ({ 1- [4'- (3-羥 基 丙 基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

({ [5-羥 基 -2- ({ 1- [4'- (羥基 甲基) -3'-異 丙 基 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 、

[({ 2- [(1- { 5- [3-氟 -4- (羥基 甲基) 苯基] 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羥基 -6-甲基 嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 2- [(1- { 5- [3-氯 -4- (羥基 甲基) 苯基] 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羥基 -6-甲基 嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、或

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 5- [4- (羥基 甲基) -3-甲基 苯基] 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基 嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸。

在本發明之化合物中，視取代基之種類而定，可存在著幾何異構物或互變異構物。此外，若本發明之化合物具有不對稱碳原子時，則可存在著光學異構物。在本發明也包含此等異構物之分離者（例如鏡像異構物或非鏡像異構物）、或混合物（例如外消旋體或非鏡像異構物混合物）。另外，標記體化合物，亦即本發明化合物之一個以上的原子以任意比例所對應之放射性同位元素或經非放射性同位元素所取代之化合物也包含在本發明內。

若本發明之化合物具有胺基等之鹼性基時，則可因應需要而形成在藥理上容許之酸加成鹽。此等「酸加成鹽」是可列舉例如氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽等之鹵化氫酸鹽；硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等之無機酸鹽；甲烷磺酸鹽三氟甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽等之低級鏈烷磺酸鹽；苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等之芳基磺酸

鹽；醋酸、蘋果酸、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽等之有機酸鹽；或鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天門冬胺酸鹽等之胺基酸鹽；較佳為鹵化氫酸鹽及有機酸鹽。

若本發明之化合物具有羧基等之酸性基時，通常是可形成藥理上容許之鹼加成鹽。此等鹼加成鹽是可列舉例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等之鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等之鹼土金屬鹽；銨鹽等之無機鹽；或二苯甲基胺鹽、嗎啉鹽、苯基甘胺酸烷基酯鹽、伸乙基二胺鹽、N-甲基還原葡萄糖胺鹽、二乙基胺鹽、三乙基胺鹽、環己基胺鹽、二環己基胺鹽、N,N'-二苯甲基伸乙基二胺鹽、二乙醇胺鹽、N-苯甲基-N-(2-苯基乙氧基)胺鹽、哌啶鹽、四甲基銨鹽、參(羥基甲基)胺基甲烷鹽等之有機胺鹽等。

本發明之化合物也有可能以無溶劑合物或溶劑合物存在。溶劑合物只要其為在藥理上容許者時則並無特殊限制，具體而言，較佳為水合物、乙醇合物等。另外，若在以通式(1)所代表之化合物中存在著氮原子時，則也可成為N-氧化物，此等溶劑合物及N-氧化物也皆包含在本發明之範圍內。

在本發明之化合物中，視取代基之種類及組合而定，順式異構物、反式異構物等之幾何異構物、互變異構物或d體、l體等之光學異構物等之各種異構物是可存在，但是本發明之化合物在未特別限定時，則也可包含所有的異構物及任一比率的此等異構物之混合物者。

此外，本發明之化合物得以含有構成此等化合物的原子之一個以上的非天然比例之同位元素。同位元素是包括例如氘 (^2H ; D)、氚 (^3H ; T)、碘-125 (^{125}I) 或碳-14 (^{14}C) 等。此外，本發明之化合物可以用例如氚 (^3H)、碘-125 (^{125}I)、或碳-14 (^{14}C) 等之放射性同位素來加以放射標識。經放射性標識的化合物是可用作為治療或預防劑、研究試藥（例如鑑定試藥）、及診斷劑（例如生物體內影像診斷劑）。含有所有的比例之放射性或非放射性同位元素的本發明之化合物，包含在本發明之範圍內。

本發明之化合物也可因應其基本骨架或取代基種類而適用各種習知的合成法來製造。此時，視官能基之種類而定，也可在原料至中間體之階段將該官能基以適當的保護基加以保護、或預先加以取代成容易轉換成該官能基之基。此等官能基則有例如胺基、羥基、羧基 (carboxyl group) 等，其等之保護基則有例如在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999 所揭示之保護基等，其可因應反應條件適當地選擇而使用。根據如此之方法，藉由導入該保護基而在進行反應後視需要移除保護基，或轉換成所欲之基，即可獲得所欲之化合物。所獲得本發明之化合物是可藉由元素分析、NMR（核磁共振法）、質量分析 (mass spectroscopy)、IR（紅外線）分析等之標準分析技術加以鑑定，且分析其組成或純度。

製造本發明之化合物所使用之原料或試藥是可購自商業性供應者，或可根據文獻所記載之方法而合成。

在本發明中，貧血係包括腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血、及伴隨鬱血性心力衰竭（congestive heart failure）之貧血，伴隨慢性疾病之貧血是包括伴隨慢性腎臟疾病之貧血，而慢性腎臟疾病是包括慢性腎功能衰竭。此外，本發明之化合物所給藥之患者是可為接受或未接受透析之患者。

〔發明之功效〕

本發明之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽是在使用 Hep3B 細胞的檢定系統中顯現優異的 EPO 產生增強活性，且具有優異的安全性。亦即，含有本發明之化合物或其藥理上容許之鹽之醫藥組成物，藉由對哺乳動物（人、牛、馬、或豚等）或鳥類（雞等）給藥，即可增強 EPO 產生。因此，含有本發明之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽之醫藥組成物是可適用於起因於 EPO 降低之疾病、缺血性腦疾病等之 EPO 降低之疾病或病態之預防及/或治療、或用作為對預定手術患者之自體貯血等。起因於 EPO 降低之疾病是包括例如貧血、特別是腎性貧血（透析期、保存期）、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血、或伴隨鬱血性心衰竭之貧血。

【實施方式】

[本發明之最佳實施方式]

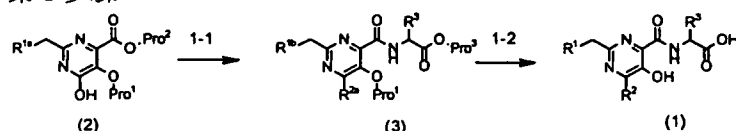
在下文中，例示本發明之化合物之代表性製造法。另外，本發明之製造法並不限於以下所示實例。

本發明之具有通式 (1) 之化合物是可以在下文所述方法而獲得。

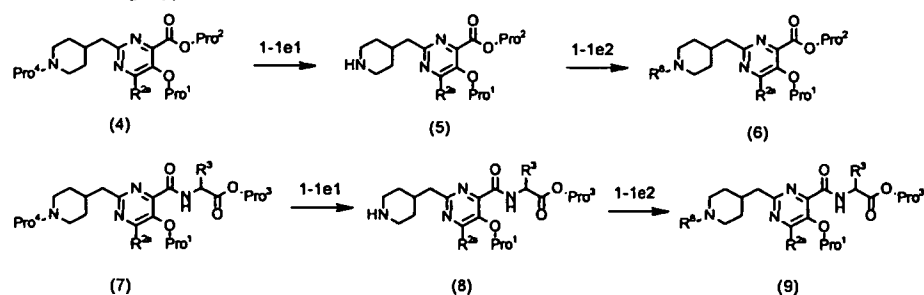
(第 1 步驟)

第 1 步驟是從具有如後所示通式 (2) 之化合物製造具有通式 (1) 之化合物的步驟。

第 1 步驟



1-1e1, 1-1e2 步驟



如上述中， R^1 至 R^3 是代表與如前所述者相同意義， R^8 是代表經取代或未經取代之芳基或雜芳基， R^{1a} 及 R^{1b} 是代表如前所述 R^1 或將成為其前驅物之基， R^{2a} 是代表如前所述 R^2 或將成為其前驅物之基， Pro^1 至 Pro^4 是代表選自習知的保護基（例如 Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999 等）中之各自的官能

基之保護基。Pro¹至Pro⁴是只要其為可在反應液中穩定地存在、或不致於阻礙反應者時，則並無特殊限制，較佳為Pro¹代表苯甲基，Pro²代表三級丁基，Pro³代表甲基、乙基、三級丁基、或苯甲基，Pro⁴代表三級丁氧基羰基。在1-1c步驟、1-1d步驟、或1-1e步驟中，X¹是只要其為可與所鍵結的氧一起形成脫離基之取代基時，則並無特殊限制，較佳為三氟甲烷磺醯基。

在下文中，則就各步驟詳加說明。

(1-1 步驟)

1-1 步驟是從具有如後所示通式(2)之化合物製造具有通式(3)之化合物的步驟。必要的反應是包括：

1-1a 步驟：保護基Pro²之脫保護反應；

1-1b 步驟：與具有通式H₂NCH(R³)CO₂Pro³之胺基酸或胺基酸鹽之縮合反應；

1-1c 步驟：對6位羥基導入脫離基(—OX¹)之反應；

1-1d 步驟：將脫離基(—OX¹)轉換成取代基R^{2a}之反應。此外，視需要可增加

1-1e 步驟：將R^{1a}轉換成R^{1b}之反應。1-1a至1-1e步驟是可以任何順序而實施。

(1-1a 步驟)

本步驟是進行保護基 Pro^2 之脫保護的步驟。因應所使用之 Pro^2 可適當地選自例如在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999 等所揭述之習知的方法，本步驟是根據其而實施。在此，關於較佳的 Pro^2 是選擇三級丁基，且在惰性溶劑中使用鹼來將 Pro^2 轉換成氫原子之方法（1-1a1 步驟），或在惰性溶劑中使用酸來將 Pro^2 轉換成氫原子之方法（1-1a2 步驟）而進行說明，但是本步驟是並不限於此等者。

(1-1a1 步驟)

本步驟是進行在惰性溶劑中使用適當的鹼而將 Pro^2 轉換成氫原子的步驟。

可使用之溶劑是只要其為不致於阻礙反應、且可以某一程度溶解起始物質者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿之鹵素系烴類；如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷之醚類；如甲醇、乙醇、三級丁醇之醇類；如醋酸乙酯、醋酸丙酯之酯類；如乙腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺之醯胺類；如二甲基亞碲之亞碲類；數種有機溶劑之任意比率之混合溶劑；或此等與水之任意比率之混合溶劑等。



可使用之鹼是只要其為在一般的反應可使用作為鹼者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、二甲吡啶、吡啶之有機鹼類；如碳酸鈉、碳酸鉀之鹼金屬碳酸鹽類；如碳酸鈣之鹼土金屬類碳酸鹽類；如碳酸氫鉀之鹼金屬碳酸氫鹽類；如碳酸氫鈣之鹼土金屬碳酸氫鹽類；如氫氧化鈉、氫氧化鉀之鹼金屬氫氧化物類；如氫氧化鈣之鹼土金屬氫氧化物類；或如磷酸三鉀之磷酸鹼金屬鹽類等。

反應溫度是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 -10°C 至 150°C ，較佳為 10°C 至 90°C 。

反應時間是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 1 分鐘至 24 小時，較佳為 10 分鐘至 6 小時。

反應結束後，藉由餾除有機溶劑並加酸，即可獲得固體之目的化合物。此外，即使加酸也無法獲得固體時，則以如醋酸乙酯之有機溶劑來萃取有機物，並以一般使用之程序乾燥有機層且在減壓下進行濃縮，即可獲得目的化合物。

所獲得化合物因應需要可進一步以慣用方法，例如再結晶、再沉澱、矽凝膠管柱式層析法等進行精製。

(1-1a2 步驟)

本步驟是在惰性溶劑中、使用適當的酸將 Pro^2 轉換成氫原子的步驟。

可使用之溶劑是只要其爲不致於阻礙反應、且可以某一程度溶解起始物質者時，則並無特殊限制，可列舉較佳爲如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿之鹵素系烴類；如醋酸乙酯、醋酸丙酯之酯類；如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷之醚類；如甲醇、乙醇之醇類；如乙腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺之醯胺類；如二甲基亞砷之亞砷類；數種有機溶劑之任意比率之混合溶劑；或此等與水之任意比率之混合溶劑等。

可使用之酸是只要其爲在一般的反應中可使用作爲酸者時，則並無特殊限制，可列舉例如鹽酸、硫酸等之無機酸；如三氟化硼、三氯化硼、三溴化硼、碘化三甲基矽烷之路易斯酸（Lewis acid）；或如三氟醋酸之有機酸等。

反應溫度是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常爲 -100°C 至 150°C ，較佳爲 -78°C 至 100°C 。

反應時間是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常爲 5 分鐘至 24 小時，較佳爲 10 分鐘至 6 小時。

反應結束後，藉由餾除有機溶劑並添加鹼，即可獲得固體之目的化合物。此外，即使加鹼也無法獲得固體時，則以如醋酸乙酯之有機溶劑來萃取有機物，並以一般使用之程序乾燥有機層且在減壓下進行濃縮，即可獲得目的化合物。

所獲得化合物因應需要可進一步以慣用方法，例如再結晶、再沉澱、矽凝膠管柱式層析法等進行精製。

(1-1b 步驟)

本步驟是進行將以 1-1a 步驟所獲得羧酸、與具有通式 $\text{H}_2\text{NCH}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{Pro}^3$ 之胺基酸或胺基酸鹽進行縮合的步驟，且可在惰性溶劑中、在鹼的存在或不存在下使用縮合劑而進行。

可使用之溶劑是只要其為不致於阻礙反應、且可以某一程度溶解起始物質者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿之鹵素系烴類；如醋酸乙酯、醋酸丙酯之酯類；如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷之醚類；如甲醇、乙醇、三級丁醇之醇類；如乙腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺之醯胺類；如二甲基亞砷之亞砷類；數種有機溶劑之任意比率之混合溶劑；或此等與水之任意比率之混合溶劑等。

可使用之鹼是只要其為在一般的反應可使用作為鹼者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、二甲吡啶、吡啶之有機鹼類；如碳酸鈉、碳酸鉀之鹼金屬碳酸鹽類；如碳酸鈣之鹼土金屬類碳酸鹽類；如碳酸氫鉀之鹼金屬碳酸氫鹽類；如碳酸氫鈣之鹼土金屬碳酸氫鹽類；如氫氧化鈉之鹼金屬氫氧化物類；如氫氧化鈣之鹼土金屬氫氧化物類；或如磷酸三鉀之磷酸鹼金屬鹽類等。

可使用之縮合劑只要其爲可用於形成醯胺鍵的縮合劑者（例如楠本正一等人所發表之實驗科學講座 IV、日本化學會、丸善、1990；泉屋信夫等、肽合成之基礎與實驗、丸善、1985 等）時，則並無特殊限制，可列舉較佳爲 O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽（HBTU）、2-（1H-苯并三唑-1-基）-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸鹽（TBTU）、1-（3-二甲基胺基丙基）-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽（EDCI）（EDCI）、4-（2-〔（環己基亞胺基）亞甲基〕胺基）乙基-4-甲基嗎啉-4-氮鎘對甲苯磺酸酯（CMC）、二環己基碳化二亞胺（DCC）、1,1'-羰基雙（1H-咪唑）（CDI）、（1H-苯并三唑-1-基氧基）（三吡咯啉-1-基）鎘六氟磷酸鹽（PyBOP）、溴（三吡咯啉-1-基）鎘六氟磷酸鹽（PyBrOP）、氯化 4-（4,6-二甲氧基-1,3,5-三氮吡-2-基）-4-甲基嗎福啉鎘（DMT-MM）、或 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三氮吡（DMT）等。並且，也可添加 1-羥基苯并三唑（HOBT）、或 N,N-二甲基胺基吡啶等作爲添加劑。

反應溫度是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常爲 -10℃ 至 150℃，較佳爲 0℃ 至 100℃。

反應時間是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常爲 5 分鐘至 48 小時，較佳爲 10 分鐘至 24 小時。

反應結束後，本反應之目的化合物是可例如藉由將反應混合物加以濃縮、加入如醋酸乙酯之有機溶劑、水洗後分離含有目的化合物之有機層、並以無水硫酸鈉等進行乾燥後、餾除溶劑而獲得。



所獲得化合物因應需要可進一步以慣用方法，例如再結晶、再沉澱、矽凝膠管柱式層析法等進行精製。

(1-1c 步驟)

本步驟是進行將 6 位羥基轉換成脫離基 ($-OX^1$) 的步驟，可藉由在惰性溶劑中、在鹼的存在或不存在下，與酸氯化物或酸酐進行反應而實施。

可使用之溶劑是只要其為不致於阻礙反應、且可以某一程度溶解起始物質者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿之鹵素系烴類；如醋酸乙酯、醋酸丙酯之酯類；如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷之醚類；如乙腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺之醯胺類；如二甲基亞砷之亞砷類；或數種有機溶劑之任意比率之混合溶劑等。

可使用之酸氯化物或酸酐是只要其為具有如 $-OX^1$ 基可成為習知的脫離基之 X^1 與酸氯化物或酸酐時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如三氟甲烷磺酸酐之經取代或未經取代之烷基磺酸酐或芳基磺酸酐；如甲烷磺醯基氯、對甲苯磺醯基氯化物之經取代或未經取代之烷基磺醯基氯化物或芳基磺醯基氯化物；或經取代或未經取代之烷基磷酸氯化物或芳基磷酸氯化物。

可使用之鹼是只要其為在一般的反應可使用作為鹼者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如三乙基胺、N,N-二

異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、二甲吡啶、吡啶之有機鹼類；如碳酸鈉、碳酸鉀之鹼金屬碳酸鹽類；如碳酸鈣之鹼土金屬類碳酸鹽類；如碳酸氫鉀之鹼金屬碳酸氫鹽類；如碳酸氫鈣之鹼土金屬碳酸氫鹽類；如氫氧化鈉之鹼金屬氫氧化物類；如氫氧化鈣之鹼土金屬氫氧化物類；或如磷酸三鉀之磷酸鹼金屬鹽類等。

反應溫度是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 -100°C 至 150°C ，較佳為 -80°C 至 40°C 。

反應時間是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 5 分鐘至 24 小時，較佳為 10 分鐘至 6 小時。

反應結束後，本反應之目的化合物是可例如藉由將反應混合物加以濃縮、加入如醋酸乙酯之有機溶劑、水洗後分離含有目的化合物之有機層、並以無水硫酸鈉等進行乾燥後、餾除溶劑而獲得。

所獲得化合物因應需要可進一步以慣用方法，例如再結晶、再沉澱、矽凝膠管柱式層析法等進行精製。

(1-1d 步驟)

本步驟是進行將脫離基 ($-\text{OX}^1$) 轉換成取代基 R^{2a} 的步驟。若 R^{2a} 為烷基或烯基時，則藉由在惰性溶劑中、在鹼的存在或不存在下、在添加劑的存在或不存在下、在金屬觸媒的存在下，與烷基硼化合物或烯基硼化合物進行反應而實施 (1-1d1 步驟)。另外，若 R^{2a} 為甲基硫烷基時，則在惰性溶劑中、在鹼的存在或不存在下，與甲硫醇或甲硫醇之金屬鹽進行反應而實施 (1-1d2 步驟)。

(1-1d1 步驟)

本步驟是進行將脫離基 ($-OX^1$) 轉換成烷基或烯基的步驟，可藉由在惰性溶劑中、在鹼的存在或不存在下、在添加劑的存在或不存在下、在金屬觸媒的存在下，與烷基硼化合物或烯基硼化合物進行反應而實施。該反應條件是可適當地選自例如在 Zou, G., Reddy, Y. K., Falck, J. R., *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 7213; Molander, G. A., Yun, C.-S., *Tetrahedron*, 2002, 58, 1465; Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, Inc., England, 2004; *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, de Meijere, A., Diederich, F., Wiley-VCH, Weinheim, 2004 等所揭述之習知的方法，本步驟是根據其而實施。本步驟之反應條件較佳為如下所述，但是並不限於此等者。

可使用之溶劑是只要其為不致於阻礙反應、且可以某一程度溶解起始物質者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿之鹵素系烴類；如醋酸乙酯、醋酸丙酯之酯類；如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷之醚類；如甲醇、乙醇、三級丁醇之醇類；如乙腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺之醯胺類；如二甲基亞砷之亞砷類；數種有機溶劑之任意比率之混合溶劑；或此等與水之任意比率之混合溶劑等。

可使用之鹼是只要其為在一般的反應可用作為鹼者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、二甲吡啶、吡啶之有機鹼類；如碳酸鈉、碳酸鉀之鹼金屬碳酸鹽類；如碳酸鈣之鹼土金屬類碳酸鹽類；如碳酸氫鉀之鹼金屬碳酸氫鹽類；如碳酸氫鈣之鹼土金屬碳酸氫鹽類；如氫氧化鈉之鹼金屬氫氧化物類；如氫氧化鈣之鹼土金屬氫氧化物類；如磷酸三鉀之磷酸鹼金屬鹽類；或如三級丁氧化鈉、三級丁氧化鉀之金屬烷氧化物類等。

可使用之添加劑是只要其為在習知的方法中被使用者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如氧化銀、氧化鋁之金屬氧化物；如三苯基膦、三-三級丁基膦、三環己基膦、三（鄰甲苯甲醯基）膦、二苯基膦基二茂鐵、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基（S-PHOS）、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基（X-PHOS）、2,2'-雙（二苯基膦基）-1,1'-萘基；如氧化三苯基膦之氧化膦類；如氯化鋰、氟化鉀、氟化銫之金屬鹽；或如溴化四丁基銨之銨鹽等。此等是可以任意的比例組合使用。

可使用之金屬觸媒是只要其為在習知的方法中可被使用者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如肆（三苯基膦）鈀、雙（三-三級丁基膦）鈀、二醋酸鈀、二氯化鈀-二苯基膦基二茂鐵錯合物、二氯化鈀-苯甲腈錯合物、二氯化鈀-乙腈錯合物、雙（二苯亞甲基丙酮）鈀、參（二苯亞甲



基丙酮) 二鉍、雙〔1,2-雙(二苯基膦基)乙烷〕鉍、3-氯吡啶〔1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基〕鉍、鉍-活性碳之鉍觸媒等。

可使用之烷基硼化合物或烯基硼化合物是只要其為可作為習知的反應試藥使用者時，則並無特殊限制，但是若 R^{2a} 為烷基時，則可列舉例如甲基硼酸、甲基硼酸酯、三氟(甲基)硼烷金屬鹽、乙基硼酸、乙基硼酸酯或乙基三氟硼烷金屬鹽等。若 R^{2a} 為烯基時，則可列舉例如乙烯基硼酸、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜戊硼烷、乙烯基硼酸酯、乙烯基三氟硼烷金屬鹽、烯丙基硼酸、烯丙基硼酸酯或烯丙基(三氟)硼烷金屬鹽等。

可使用之烷基硼酸酯之酯部、三氟(烷基)硼烷金屬鹽之金屬、烯基硼酸酯之酯部、及三氟(烯基)硼烷金屬鹽之金屬是只要其為習知的化合物而為眾所皆知、或可準照習知的方法而合成者時，則並無特殊限制。

反應溫度是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 -10°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 10 分鐘至 12 小時。

反應結束後，本反應之目的化合物是可例如藉由將反應混合物加以濃縮、加入如醋酸乙酯之有機溶劑、水洗後分離含有目的化合物之有機層、並以無水硫酸鈉等進行乾燥後、餾除溶劑而獲得。

所獲得化合物因應需要可進一步以慣用方法，例如再結晶、再沉澱、矽凝膠管柱式層析法等進行精製。

另外，若 R^{2a} 為烯基時，則藉由進行與如後所述 1-2a1 步驟相同的反應條件的氫化反應，即可將該烯基轉換成對應於烷基。

(1-1d2 步驟)

本步驟是進行將脫離基 ($-OX^1$) 轉換成甲基硫烷基的步驟，可藉由在惰性溶劑中、在鹼的存在或不存在下，與甲硫醇或甲硫醇之金屬鹽進行反應而實施。

可使用之溶劑是只要其為不致於阻礙反應、且可以某一程度溶解起始物質者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿之鹵素系烴類；如醋酸乙酯、醋酸丙酯之酯類；如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷之醚類；如乙腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺之醯胺類；如甲醇、乙醇之醇類；如二甲基亞碲之亞碲類；數種有機溶劑之任意比率之混合溶劑；或此等與水之任意比率之混合溶劑等。

在可使用之甲硫醇之金屬鹽中之金屬是並無特殊限制，較佳為如鈉之鹼金屬、或如鎂之鹼土金屬等。

可使用之鹼是只要其為在一般的反應可使用作為鹼者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、二甲吡啶、吡啶之有機鹼類

；如碳酸鈉、碳酸鉀之鹼金屬碳酸鹽類；如碳酸鈣之鹼土金屬類碳酸鹽類；如碳酸氫鉀之鹼金屬碳酸氫鹽類；如碳酸氫鈣之鹼土金屬碳酸氫鹽類；如氫氧化鈉之鹼金屬氫氧化物類；如氫氧化鈣之鹼土金屬氫氧化物類；如磷酸三鉀之磷酸鹼金屬鹽類；或如三級丁氧化鈉、三級丁氧化鉀之金屬烷氧化物類等。

反應溫度是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 -10°C 至 150°C ，較佳為 0°C 至 100°C 。

反應時間是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 10 分鐘至 12 小時。

反應結束後，本反應之目的化合物是可例如藉由將反應混合物加以濃縮、加入如醋酸乙酯之有機溶劑、水洗後分離含有目的化合物之有機層、並以無水硫酸鈉等進行乾燥後、餾除溶劑而獲得。

所獲得化合物因應需要可進一步以慣用方法，例如再結晶、再沉澱、矽凝膠管柱式層析法等進行精製。

(1-1e 步驟)

本步驟是進行將 R^{1a} 轉換成 R^{1b} 的步驟，其合成法是因應環 Q^1 之雜環的種類種類而不同。在下文中，則說明 R^{1a} 為具有環 Q^1 、環 Q^1 為含有氮原子之雜環、在該氮原子上具有保護基 Pro^4 時的情況。

(1-1e 步驟) 之必要的反應是包括：

1-1e1 步驟：保護基 Pro^4 之脫保護反應；

1-1e2 步驟：取代基 R^8 之導入反應；

上述 1-1e1 步驟及 1-1e2 步驟之反應式是說明 R^{1a} 為在 1 位具有保護基 Pro^4 的吡啶-4-基基的情況，而以下的 1-1e1 步驟之說明是 Pro^4 為三級丁氧基羰基的情況，但是 1-1e 步驟是並不限於此等者。

(1-1e1 步驟)

本步驟是進行製造具有通式 (5) 或 (8) 之化合物的步驟。因應作為保護基所使用之 Pro^4 可適當地選自例如在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999 等所揭述之習知的方法，本步驟是根據其而實施。若 Pro^4 為具有三級丁氧基羰基時，則本步驟是藉由對具有通式 (4) 或 (7) 之化合物在惰性溶劑中加入適當的試藥而實施。

可使用之溶劑是只要其為不致於阻礙反應、且可以某一程度溶解起始物質者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿之鹵素系烴類；如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷之醚類；如醋酸乙酯、醋酸丙酯之酯類；如乙腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺之醯胺類；如二甲基亞砷之亞砷類；或數種有機溶劑之任意比率之混合溶劑等。



可使用之試藥只要其為在一般的反應中可用作為將三級丁氧基羰基加以脫保護的試藥而使用者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如鹽酸、硫酸之無機酸；如醋酸、三氟醋酸之有機酸；如三甲基矽烷基碘、三氟化硼之路易斯酸；如乙醯氯之酸氯化物；或如氫氧化鈉之鹼金屬氫氧化物類等。

反應溫度是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 -10°C 至 100°C ，較佳為 10°C 至 50°C 。

反應時間是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 5 分鐘至 24 小時，較佳為 10 分鐘至 6 小時。

反應結束後，藉由餾除溶劑、對所獲得殘渣加入正己烷等即可獲得固體物質。將此加以濾取後，加以乾燥即可獲得具有通式 (5) 或 (8) 之化合物之鹽。另外，即使加入正己烷等也無法獲得固體物質時，則藉由以如醋酸乙酯之有機溶劑進行萃取有機物後，以一般使用之程序將有機層乾燥後加以濃縮，或直接在減壓下進行濃縮即可獲得目的化合物。

(1-1e2 步驟)

本步驟可按照：(i) 1-1e2-1 步驟；(ii) 1-1e2-2 及 1-1e2-3 步驟之組合；或 (iii) 1-1e2-2、1-1e2-4 及 1-1e2-5 步驟之組合而進行。

(1-1e2-1 步驟)

本步驟是進行製造具有通式 (6) 或 (9) 之化合物的步驟，可藉由在惰性溶劑中、在鹼的存在或不存在下、在添加劑的存在或不存在下、在金屬觸媒的存在下，將含有環 Q^2 及環 Q^3 之經取代或未經取代之芳基鹵化物或雜芳基鹵化物或芳基擬鹵化物或雜芳基擬鹵化物與具有通式 (5) 或 (8) 之化合物進行反應而實施。該反應條件是可適當地選自例如在 Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, Inc., England, 2004 ; Jiang, L., Buchwald, S. L., *Palladium-Catalyzed Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation ; Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, de Meijere, A., Diederich, F., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, Chapter 13 等所揭述之習知的方法，本步驟是根據其而實施。本步驟之反應條件較佳為如下所述，但是並不受限於此等者。

可使用之溶劑是只要其為不致於阻礙反應、且可以某一程度溶解起始物質者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿之鹵素系烴類；如醋酸乙酯、醋酸丙酯之酯類；如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷之醚類；如甲醇、乙醇、三級丁醇之醇類；如乙腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺之醯胺類；如二甲基亞碲之亞碲類；數種有機溶劑之任意比率之混合溶劑；或此等與水之任意比率之混合溶劑等。



可使用之鹼是只要其為在一般的反應可用作為鹼者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、二甲吡啶、吡啶之有機鹼類；如碳酸鈉、碳酸鉀之鹼金屬碳酸鹽類；如碳酸鈣之鹼土金屬類碳酸鹽類；如碳酸氫鉀之鹼金屬碳酸氫鹽類；如碳酸氫鈣之鹼土金屬碳酸氫鹽類；如氫氧化鈉之鹼金屬氫氧化物類；如氫氧化鈣之鹼土金屬氫氧化物類；如醋酸鈉、醋酸鉀之鹼金屬醋酸鹽類；如磷酸三鉀之磷酸鹼金屬鹽類；如三級丁氧化鈉、三級丁氧化鉀之金屬烷氧化物類；如二異丙基醯胺鋰、六甲基二矽氮烷鈉之有機金屬醯胺類；或如三級丁基鋰之有機金屬化合物；如氫化鉀之金屬氫化物類等。

可使用之添加劑是只要其為在習知的方法中被使用者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如氧化銀、氧化鋁之金屬氧化物；如三苯基膦、三-三級丁基膦、三環己基膦、三（鄰甲苯甲醯基）膦、二苯基膦基二茂鐵、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基（S-PHOS）、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基（X-PHOS）、2,2'-雙（二苯基膦基）-1,1'-萘基；如氧化三苯基膦之氧化膦類；如氯化鋰、氟化鉀、氟化銫之金屬鹽；或如溴化四丁基銨之銨鹽等。此等是可以任意的比例組合使用。

可使用之金屬觸媒是只要其為在習知的方法中可被使用者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如肆（三苯基膦

）鈀、雙（三-三級丁基磷）鈀、二醋酸鈀、二氯化鈀-二苯基磷基二茂鐵錯合物、二氯化鈀-苯甲腈錯合物、二氯化鈀-乙腈錯合物、雙（二苯亞甲基丙酮）鈀、參（二苯亞甲基丙酮）二鈀、雙〔1,2-雙（二苯基磷基）乙烷〕鈀、3-氯吡啶〔1,3-雙（2,6-二異丙基苯基）亞咪唑-2-基〕鈀、鈀-活性碳之鈀觸媒等。

所謂的「擬鹵化物（pseudohalide）」是意謂具有擬鹵素基之化合物，擬鹵素基是意謂：在使用過渡金屬觸媒的偶合反應中已知會與鹵素原子同樣地對低原子價過渡金屬觸媒進行氧化性加成之基。擬鹵素基只要其為已知的會發生氧化性加成反應之基時，則並無特殊限制，可列舉例如三氟甲烷磺醯基氧基、甲烷磺醯基氧基、對甲苯磺醯基氧基之磺醯基氧基；如乙醯氧基之醯氧基；重氮基；或磷醯基氧基等。

可使用之經取代或未經取代之芳基鹵化物或雜芳基鹵化物或芳基擬鹵化物或雜芳基擬鹵化物是只要其為習知的化合物、或為經準照習知的方法所合成者時，則並無特殊限制。

反應溫度是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 -10°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為5分鐘至48小時，較佳為10分鐘至12小時。

反應結束後，本反應之目的化合物是可例如藉由將反應混合物加以濃縮、加入如醋酸乙酯之有機溶劑、水洗後分離含有目的化合物之有機層、並以無水硫酸鈉等進行乾燥後、餾除溶劑而獲得。

所獲得化合物因應需要可進一步以慣用方法，例如再結晶、再沉澱、矽凝膠管柱式層析法等進行精製。

(1-1e2-2 步驟)

本步驟是進行在惰性溶劑中、在鹼的存在或不存在下、在添加劑的存在或不存在下、在金屬觸媒的存在下，將含有環 Q^2 且未含有環 Q^3 之經取代或未經取代之芳基鹵化物或雜芳基鹵化物或芳基擬鹵化物或雜芳基擬鹵化物，與具有通式 (5) 或 (8) 之化合物進行反應的步驟。

本步驟是可準照 1-1e2-1 步驟之方法而實施。

(1-1e2-3 步驟)

本步驟是進行將經以 1-1e2-2 步驟所獲得在環 Q^2 具有如鹵素原子或 $-OX^1$ 基的脫離基之化合物，在惰性溶劑中、在鹼的存在或不存在下、在添加劑的存在或不存在下、在金屬觸媒的存在下，與經取代或未經取代之芳基硼酸或雜芳基硼酸進行反應而製造具有通式 (6) 或 (9) 之化合物的步驟。該反應條件是可適當地選自例如在 Miyaura, N., Yamada, K., Suzuki, A., Tetrahedron Lett., 1979, 36, 3437 ; Miyaura, N., Suzuki, A., Chem. Rev., 1995, 95, 2457 等所揭述之習知的方法，本步驟是根據其而實施。本步驟之反應條件較佳為如下所述，但是並不受限於此等者。

可使用之溶劑是只要其爲不致於阻礙反應、且可以某一程度溶解起始物質者時，則並無特殊限制，可列舉較佳爲如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿之鹵素系烴類；如醋酸乙酯、醋酸丙酯之酯類；如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷之醚類；如甲醇、乙醇、三級丁醇之醇類；如乙腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺之醯胺類；如二甲基亞砷之亞砷類；數種有機溶劑之任意比率之混合溶劑；或此等與水之任意比率之混合溶劑等。

可使用之鹼是只要其爲在一般的反應可使用作爲鹼者時，則並無特殊限制，可列舉較佳爲如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、二甲吡啶、吡啶之有機鹼類；如碳酸鈉、碳酸鉀之鹼金屬碳酸鹽類；如碳酸鈣之鹼土金屬類碳酸鹽類；如碳酸氫鉀之鹼金屬碳酸氫鹽類；如碳酸氫鈣之鹼土金屬碳酸氫鹽類；如氫氧化鈉之鹼金屬氫氧化物類；如氫氧化鈣之鹼土金屬氫氧化物類；如醋酸鈉、醋酸鉀之鹼金屬醋酸鹽類；如磷酸三鉀之磷酸鹼金屬鹽類；如三級丁氧化鈉、三級丁氧化鉀之金屬烷氧化物類；如二異丙基醯胺鋰、六甲基二矽氮烷鈉之有機金屬醯胺類；如三級丁基鋰之有機金屬化合物；或如氫化鉀之金屬氫化物類等。

可使用之添加劑是只要其爲在習知的方法中被使用者時，則並無特殊限制，可列舉較佳爲如氧化銀、氧化鋁之

金屬氧化物；如三苯基膦、三-三級丁基膦、三環己基膦、三（鄰甲苯甲醯基）膦、二苯基膦基二茂鐵、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基（S-PHOS）、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基（X-PHOS）、2,2'-雙（二苯基膦基）-1,1'-萘基；如氧化三苯基膦之氧化膦類；如氯化鋰、氟化鉀、氟化銫之金屬鹽；或如溴化四丁基銨之銨鹽等。此等是可以任意的比例組合使用。

可使用之金屬觸媒是只要其為在習知的方法中可被使用者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如肆（三苯基膦）鈀、雙（三-三級丁基膦）鈀、二醋酸鈀、二氯化鈀-二苯基膦基二茂鐵錯合物、二氯化鈀-苯甲腈錯合物、二氯化鈀-乙腈錯合物、雙（二苯亞甲基丙酮）鈀、參（二苯亞甲基丙酮）二鈀、雙〔1,2-雙（二苯基膦基）乙烷〕鈀、3-氯吡啶〔1,3-雙（2,6-二異丙基苯基）亞咪唑-2-基〕鈀、鈀-活性碳之鈀觸媒等。

反應溫度是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為-10℃至200℃，較佳為0℃至150℃。

反應時間是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為5分鐘至48小時，較佳為10分鐘至12小時。

反應結束後，本反應之目的化合物是可例如藉由將反應混合物加以濃縮、加入如醋酸乙酯之有機溶劑、水洗後分離含有目的化合物之有機層、並以無水硫酸鈉等進行乾燥後、餾除溶劑而獲得。

所獲得化合物因應需要可進一步以慣用方法，例如再結晶、再沉澱、矽凝膠管柱式層析法等進行精製。

(1-1e2-4 步驟)

本步驟是進行藉由將經以 1-1e2-2 步驟所獲得在環 Q^2 具有如鹵素原子或 $-OX^1$ 基的脫離基之化合物，在惰性溶劑中、在鹼的存在或不存在下、在添加劑的存在或不存在下、在金屬觸媒的存在下，與硼試藥進行反應，以轉換成對應之硼化合物的步驟。該反應條件是可適當地選自例如在 Ishiyama, T., Murata, M., Miyaura, N., J. Org. Chem., 1995, 60, 7508 ; Ishiyama, T., Takagi, J., Ishida, K., Miyaura, N., Anastasi, N. R., Hartwig, J. F., J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 390 ; Ishiyama, T., Takagi, J., Hartwig, J. F., Miyaura, N., Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 3056 等所揭述之習知的方法，本步驟是根據其而實施。本步驟之反應條件較佳為如下所述，但是並不限於此等者。

可使用之溶劑是只要其為不致於阻礙反應、且可以某一程度溶解起始物質者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿之鹵素系烴類；如醋酸乙酯、醋酸丙酯之酯類；如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷之醚類；如甲醇、乙醇、三級丁醇之醇類；如乙腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺之醯胺類；如二甲基亞碲之亞碲類；數種有機溶劑之任意比率之混合溶劑；或此等與水之任意比率之混合溶劑等。

可使用之硼試藥是只要其為在習知的方法中被使用者時，則並無特殊限制，可使用 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜戊硼烷等。

可使用之鹼是只要其為在一般的反應可使用作為鹼者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、二甲吡啶、吡啶之有機鹼類；如碳酸鈉、碳酸鉀之鹼金屬碳酸鹽類；如碳酸鈣之鹼土金屬類碳酸鹽類；如碳酸氫鉀之鹼金屬碳酸氫鹽類；如碳酸氫鈣之鹼土金屬碳酸氫鹽類；如氫氧化鈉之鹼金屬氫氧化物類；如氫氧化鈣之鹼土金屬氫氧化物類；如醋酸鈉、醋酸鉀之鹼金屬醋酸鹽類；如磷酸三鉀之磷酸鹼金屬鹽類；如三級丁氧化鈉、三級丁氧化鉀之金屬烷氧化物類；如二異丙基醯胺鋰、六甲基二矽氮烷鈉之有機金屬醯胺類；或如三級丁基鋰之有機金屬化合物；如氫化鉀之金屬氫化物類等。

可使用之添加劑是只要其為在習知的方法中被使用者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如氧化銀、氧化鋁之金屬氧化物；如三苯基膦、三-三級丁基膦、三環己基膦、三（鄰甲苯甲醯基）膦、二苯基膦基二茂鐵、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯基（S-PHOS）、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基（X-PHOS）、2,2'-雙（二苯基膦基）-1,1'-萘基；如氧化三苯基膦之氧化膦類；如氯化鋰、氟化鉀、氟化銫之金屬鹽；或如溴化四丁基銨之銨鹽等。此等是可以任意的比例組合使用。

可使用之金屬觸媒是只要其為在習知的方法中可被使用者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如肆（三苯基膦）鈀、雙（三-三級丁基膦）鈀、二醋酸鈀、二氯化鈀-二苯基膦基二茂鐵錯合物、二氯化鈀-苯甲腈錯合物、二氯化鈀-乙腈錯合物、雙（二苯亞甲基丙酮）鈀、參（二苯亞甲基丙酮）二鈀、雙〔1,2-雙（二苯基膦基）乙烷〕鈀、3-氯吡啶〔1,3-雙（2,6-二異丙基苯基）亞咪唑-2-基〕鈀、鈀-活性碳之鈀觸媒等。

反應溫度是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 -10°C 至 200°C ，較佳為 0°C 至 150°C 。

反應時間是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 10 分鐘至 12 小時。

反應結束後，本反應之目的化合物是可例如藉由將反應混合物加以濃縮、加入如醋酸乙酯之有機溶劑、水洗後分離含有目的化合物之有機層、並以無水硫酸鈉等進行乾燥後、餾除溶劑而獲得。

所獲得化合物因應需要可進一步以慣用方法，例如再結晶、再沉澱、矽凝膠管柱式層析法等進行精製。

（1-1e2-5 步驟）

本步驟是進行將經以 1-1e2-4 步驟所獲得硼化合物，藉由在惰性溶劑中、在鹼的存在或不存在下、在添加劑的存在或不存在下、在金屬觸媒的存在下，與含有環 Q^3 之經取代及未經取代之芳基鹵化物或雜芳基鹵化物或芳基擬鹵

化物或雜芳基擬鹵化物進行反應來製造具有通式 (6) 或 (9) 之化合物的步驟。

本步驟是可準照 1-1e2-3 步驟之方法而實施。

(1-2 步驟)

1-2 步驟是進行從具有通式 (3) 之化合物而製造具有通式 (1) 之化合物的步驟。必要的反應是包括：

1-2a 步驟：保護基 Pro^1 之脫保護反應；

1-2b 步驟：保護基 Pro^3 之脫保護反應。

此外，視需要可增加

1-2c 步驟：將 R^{1b} 轉換成 R^1 之反應；

1-2d 步驟：將 R^{2a} 轉換成 R^2 之反應。

1-2a 至 1-2d 步驟是可以任何順序而實施。

(1-2a 步驟)

本步驟是進行保護基 Pro^1 之脫保護的步驟。因應所使用之 Pro^1 可適當地選自例如在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999 等所揭述之習知的方法，本步驟是根據其而實施。在此，則關於較佳的 Pro^1 是選擇苯甲基，且在氫氣環境下、在惰性溶劑中、在添加劑的存在或不存在下、使用觸媒將 Pro^1 轉換成氫原子之方法 (1-2a1 步驟)，在可成為氫源之有機化合物的存在下、在氮氣或氫氣環境下、在惰性溶劑中、在添加劑的存在或不存在下，使用觸媒將 Pro^1 轉換成氫原子之方法 (1-2a2

步驟)，或在惰性溶劑中、使用適當的酸將 Pro^1 轉換成氫原子之方法（1-2a3 步驟）而進行說明，但是本步驟是並不受限於此等者。

（1-2a1 步驟）

本步驟是進行在氫氣環境下、在惰性溶劑中、在添加劑的存在或不存在下、使用觸媒來將 Pro^1 轉換成氫原子的步驟。

可使用之溶劑是只要其為不致於阻礙反應、且可以某一程度溶解起始物質者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿之鹵素系烴類；如醋酸乙酯、醋酸丙酯之酯類；如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷之醚類；如甲醇、乙醇之醇類；如乙腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺之醯胺類；如二甲基亞砷之亞砷類；數種有機溶劑之任意比率之混合溶劑；或此等與水之任意比率之混合溶劑等。

可使用之添加劑是只要其為在習知的方法中被使用者時，則並無特殊限制，例如可使用鹽酸。

可使用之金屬觸媒是只要其為在習知的方法中被使用者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為鈀-活性碳、氯化參（三苯基膦）鉑、氫氧化鈀等。

反應溫度是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 -100°C 至 150°C ，較佳為 0°C 至 100°C 。

反應時間是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 1 分鐘至 24 小時，較佳為 5 分鐘至 10 小時。

反應結束後，本反應之目的化合物是可藉由例如將不溶物加以過濾分離、將濾液在減壓下進行濃縮而獲得。所獲得化合物因應需要可進一步以慣用方法，例如再結晶、再沉澱、矽凝膠管柱式層析法等進行精製。

反應結束後，本反應之目的化合物是可藉由例如將不溶物加以過濾分離、將濾液在減壓下進行濃縮而獲得。所獲得化合物因應需要可進一步以慣用方法，例如再結晶、再沉澱、矽凝膠管柱式層析法等進行精製。

若 R^{2a} 為烯基時，則該烯基在本步驟中被轉換成對應的烷基。

(1-2a2 步驟)

本步驟是進行在可成為氫源之有機化合物的存在下、在氮氣或氬環境下、在惰性溶劑中、在添加劑的存在或不存在下，使用觸媒來將 Pro^1 轉換成氫原子的步驟。

可使用之溶劑是只要其為不致於阻礙反應、且可以某一程度溶解起始物質者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿之鹵素系烴類；如醋酸乙酯、醋酸丙酯之酯類；如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷之醚類；如甲醇、乙醇之醇類；如乙腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺之醯胺類；如二甲基亞碲之亞碲類；數種有機溶

劑之任意比率之混合溶劑；或此等與水之任意比率之混合溶劑等。

可使用之有機化合物是只要其為在習知的方法中被使用者時，則並無特殊限制，可使用例如甲酸。

可使用之添加劑是只要其為在習知的方法中被使用者時，則並無特殊限制，例如可使用鹽酸。

可使用之金屬觸媒是只要其為在習知的方法中被使用者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為鈀-活性碳、氯化參（三苯基膦）鉑、氫氧化鈀等。

反應溫度是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 -100°C 至 150°C ，較佳為 -78°C 至 100°C 。

反應時間是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 5 分鐘至 24 小時，較佳為 10 分鐘至 6 小時。

反應結束後，本反應之目的化合物是可例如藉由將反應混合物加以濃縮、加入如醋酸乙酯之有機溶劑、水洗後分離含有目的化合物之有機層、並以無水硫酸鈉等進行乾燥後、餾除溶劑而獲得。

所獲得化合物因應需要可進一步以慣用方法，例如再結晶、再沉澱、矽凝膠管柱式層析法等進行精製。

（ 1-2a3 步驟 ）

本步驟是進行在惰性溶劑中使用適當的酸來將 Pro^1 轉換成氫原子的步驟。本步驟是可準照 1-1a2 步驟之方法而進行。

(1-2b 步驟)

本步驟是進行保護基 Pro^3 之脫保護的步驟。本步驟是可準照 1-1a 步驟之方法而進行。若 Pro^3 為苯甲基時，則本步驟也可準照 1-2a1 步驟之方法而進行。

(1-2c 步驟)

本步驟是進行將 R^{1b} 轉換成 R^1 的步驟。本步驟是可準照 1-1e2 步驟之方法而進行。若 R^{1b} 具有保護基時，則更進一步包括進行脫保護的步驟，可因應所使用之保護基而適當地選自例如在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999 等所揭述之習知的方法，本步驟是根據其而實施。在此，關於較佳的保護基是選擇甲氧基甲基或三級丁基（二甲基）矽烷基，且在惰性溶劑中使用酸來進行甲氧基甲基的脫保護之方法（1-2c1 步驟），或在惰性溶劑中使用酸來進行三級丁基（二甲基）矽烷基的脫保護之方法（1-2c2 步驟），或在惰性溶劑中使用氟化合物來進行三級丁基（二甲基）矽烷基的脫保護之方法（1-2c3 步驟）而進行說明，但是本步驟是並不限於此等者。

(1-2c1 步驟)

本步驟是進行甲氧基甲基之脫保護的步驟，其可準照 1-1a2 步驟之方法而實施。

(1-2c2 步驟)

本步驟是進行三級丁基（二甲基）矽烷基之脫保護的步驟，其可準照 1-1a2 步驟之方法而實施。

(1-2c3 步驟)

本步驟是進行三級丁基（二甲基）矽烷基之脫保護的步驟，其可在惰性溶劑中使用氟化合物而實施。

可使用之溶劑是只要其為不致於阻礙反應、且可以某一程度溶解起始物質者時，則並無特殊限制，可列舉較佳為如苯、甲苯、二甲苯之芳香族烴類；如二氯甲烷、氯仿之鹵素系烴類；如醋酸乙酯、醋酸丙酯之酯類；如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷之醚類；如甲醇、乙醇、三級丁醇之醇類；如乙腈之腈類；如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺之醯胺類；如二甲基亞碲之亞碲類；數種有機溶劑之任意比率之混合溶劑；或此等與水之任意比率之混合溶劑等。

可使用之氟化合物只要其為在矽烷基之脫保護中可使用者時，則並無特殊限制，較佳為氟化四丁基銨、二氟三甲基矽酸參（二甲基胺基）鎰等。

反應溫度是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 -100°C 至 150°C ，較佳為 -20°C 至 100°C 。

反應時間是因應原料化合物、試藥等而不同，但是通常為 5 分鐘至 24 小時，較佳為 10 分鐘至 6 小時。

反應結束後，本反應之目的化合物是可例如藉由將反應混合物加以濃縮、加入如醋酸乙酯之有機溶劑、水洗後分離含有目的化合物之有機層、並以無水硫酸鈉等進行乾燥後、餾除溶劑而獲得。

所獲得化合物因應需要可進一步以慣用方法，例如再結晶、再沉澱、矽凝膠管柱式層析法等進行精製。

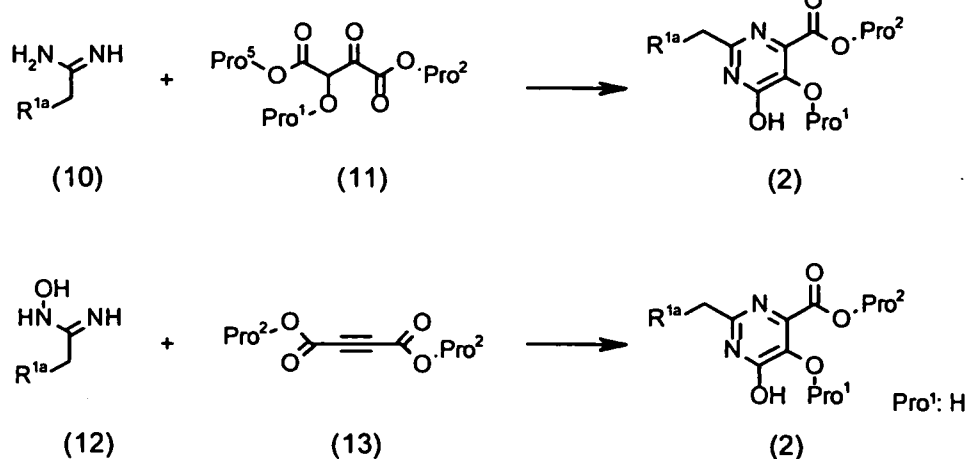
(1-2d 步驟)

本步驟是將 R^{2a} 轉換成 R^2 的步驟，若 R^{2a} 為烯基時，則該烯基是可準照 1-2a1 步驟之方法來轉換成所對應之烷基。

(第 2 步驟)

第 2 步驟是進行製造在第 1 步驟使用之化合物 (2) 的步驟。

第 2 步驟



如上述中， R^{1a} 是代表與如前所述者相同意義， Pro^5 是代表選自習知的保護基（例如 Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M.,

John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999 等) 的各自官能基之保護基。Pro⁵ 是只要其為在反應中可穩定地存在著，且為不致於阻礙反應者時，則並無特殊限制，但是較佳為甲基。

具有通式 (2) 之化合物是可使用下列方法進行合成：習知的方法〔例如 (i) 將準照習知的方法所合成之經取代之乙烷醯亞胺醯胺 (10) 與 2-烷氧基-3-側氧基琥珀酸二酯 (11) 在鹼的存在下進行縮合之方法：Dreher, S. D., Ikemoto, N., Gresham, V., Liu, J., Dormer, P. G., Balsells, J., Mathre, D., Novak, T., Armstrong III, J. D., Tetrahedron Lett., 2004, 45, 6023；或 (ii) 將經 N-羥基取代之乙烷醯亞胺醯胺類 (12) 與乙炔二甲酸二酯 (13) 進行縮合之方法：Culbertson, T. P., J. Heterocycl. Chem., 1979, 16, 1423〕：或準照習知的方法。

經上述各步驟所獲得反應產物是可作為無溶劑合物、其鹽或水合物等各種溶劑合物加以離析而精製。鹽是可以一般的方法來製造。離析或精製是可適用萃取、濃縮、餾除、結晶化、過濾、再結晶、各種層析法等之一般方法而進行。

各種異構物是可利用異構物間的物理化學性質之差異，而以慣用方法加以離析。例如光學異構物是可以一般的光學分割法（例如分別結晶化或層析法等）而加以分離。此外，光學異構物也可從適當的光學活性之原料化合物進行製造。



含有本發明之化合物作為有效成分的製劑，可使用一般用於製劑的載體、賦形劑等之添加劑而調製得。本發明之化合物的給藥是可為錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等形態下之經口給藥，或為在注射劑（例如靜脈注射、肌肉注射等）、塞藥劑、經皮劑、經鼻劑、吸入劑等形態下之非經口給藥。本發明之化合物之給藥量及給藥次數是在考慮症狀、給藥對象之年齡或性別等下，且因應各自情況而作適當的決定。給藥量在經口給藥的情況，則通常成人每1次為0.001 mg/kg至100 mg/kg，在靜脈給藥的情況時，則通常成人每1次為0.0001 mg/kg至10 mg/kg。給藥次數通常是一天為1次至6次、或為一天1次至7天1次。對接受透析的患者之給藥，也可在該患者所接受的各透析之前後（較佳為透析之前）給一次藥。

根據本發明之用於經口給藥的固體製劑是可製成為錠劑、散劑、顆粒劑等。如此之製劑是可藉由將一個或其以上之活性物質與惰性的賦形劑、潤滑劑、崩壞劑、或溶解輔助劑等進行混合並按照慣用方法而製造。賦形劑是可使用例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖。潤滑劑是可使用例如硬脂酸鎂。崩壞劑是可使用例如羧甲基澱粉鈉。錠劑或丸劑視需要也可以糖衣或胃溶性或腸溶性塗佈劑加以被膜。

用於經口給藥的液體製劑可使用在藥劑上容許之乳劑、液劑、懸浮劑、糖漿劑(syrups)、或醃劑(elixir)等。此等製劑含有一般所使用之惰性的溶劑（例如精製水、乙醇

）也可進一步含有可溶化劑、濕潤劑、懸浮化劑、甘味劑、矯味劑、芳香劑或防腐劑。

用於非經口給藥的注射劑可使用無菌之水性或非水性液劑、懸浮劑、或乳劑。注射劑用之水性溶劑是可使用例如蒸餾水或生理食鹽水。注射劑用之非水性溶劑是可使用例如丙二醇、聚乙二醇、橄欖油之植物油，如乙醇之醇類、或聚山梨醇酯 80（法定名）。如此之製劑可進一步含有等滲性劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、穩定化劑、或溶解輔助劑。此等製劑是可以例如藉由細菌保留過濾器之過濾、摻合殺菌劑、或放射線照射而加以無菌化。此外，也可將無菌之固體組成物在使用前使其溶解或懸浮於無菌之水或注射用溶劑所獲得組成物作為此等之製劑而使用。

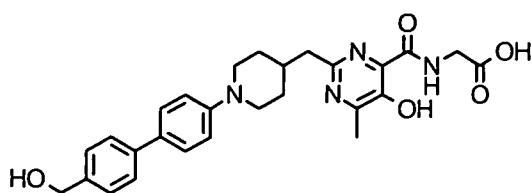
《實施例》

在下文中，則以實施例、試驗例更詳加說明本發明，但是本發明並不限於此等者。

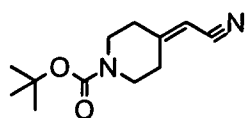
〔實施例 1〕

（ { [5-羥基-2-（ { 1- [4'-（羥基甲基）聯苯基-4-基] 嘧啶-4-基 } 甲基 ） -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基 ）

醋酸



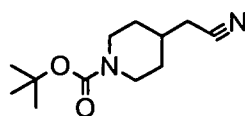
(1) 4-(氰亞甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



將氰甲基膦酸二乙酯 (16 mL, 100 mmol) 溶解於四氫呋喃 (360 mL)，並在氮氣環境下，在 -70°C 下加入六甲基二矽氮烷鋰之四氫呋喃溶液 (1 M, 100 mL, 100 mmol) 及 4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯 (18 g, 91 mmol) 之四氫呋喃溶液 (36 mL) 後，在相同溫度下攪拌 40 分鐘。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液後，以醋酸乙酯加以萃取，並將萃取液以飽和氯化銨水溶液加以洗淨。在減壓下餾除溶劑後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司 (MORITEX Corporation)；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.41 (己烷/醋酸乙酯 = 3/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得白色固體之標記化合物 (22 g) (收率為定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.19 (1H, s), 3.56-3.46 (4H, m), 2.56 (2H, t, $J = 5$ Hz), 2.33 (2H, t, $J = 5$ Hz), 1.48 (9H, s)。

(2) 4-(氰甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

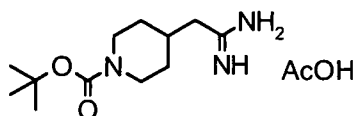


將 4-(氰亞甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (20 g, 91 mmol) 溶解於醋酸乙酯 (400 mL)，加入 10% 鈹-活性碳 (3.0 g)，並在氮氣環境下，在室溫下攪拌 3.5 小時。將反應液

以 Celite (矽藻土) 加以過濾，並將濾液在減壓下進行濃縮。將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.38 (己烷/醋酸乙酯 = 3/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得白色固體之標記化合物 (23 g) (收率為定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.24-4.07 (2H, m), 2.78-2.64 (2H, m), 2.32 (2H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 1.89-1.75 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.32-1.21 (2H, m)。

(3) 4-(2-胺基-2-亞胺基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 醋酸鹽



將 4-(氰甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (91 mmol) 溶解於乙醇 (200 mL)，並加入羥基胺水溶液 (50%, 17 mL, 170 mmol) 後進行加熱回流 3.5 小時。在反應液冷卻後，在減壓下進行濃縮，以獲得無色無定形固體之 4-[2-胺基-2-(羥基亞胺基)乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。

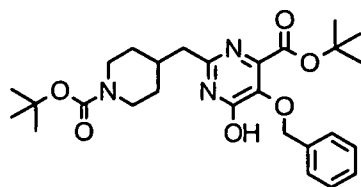
將此溶解於 1,4-二噁烷 (100 mL)，且在室溫下加入無水醋酸 (17 mL, 180 mmol) 及三乙基胺 (15 mL, 180 mmol) 後，在同一溫度下攪拌 2 小時。將反應液以醋酸乙酯加以稀釋後，以水、稀鹽酸及水依照此順序進行洗淨，並將有機層以無水硫酸鈉加以乾燥。在減壓下餾除溶劑後，將所獲得固體以己烷加以洗淨，以獲得白色固體之 4-[2-(

乙醯氧基亞胺基)-2-胺基乙基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。

將此溶解於乙醇 (200 mL) 及二氯甲烷 (40 mL)，並加入 10% 鈀-活性碳 (3.6 g)，在氫氣環境下，在室溫下攪拌 5 小時。將反應液以 Celite (矽藻土) 加以過濾後，將濾液在減壓下進行濃縮，以獲得白色固體之標記化合物 (24 g, 79 mmol (收率 85%))。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.99-3.86 (2H, m), 2.81-2.58 (2H, m), 2.23 (2H, d, $J = 8$ Hz), 1.85 (1H, m), 1.64 (3H, s), 1.64-1.56 (2H, m), 1.40 (9H, s), 0.99-1.08 (2H, m)。

(4) 5-(苯甲氧基)-2-{[1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基}-6-羥基嘧啶-4-甲酸三級丁酯



將二異丙基胺 (30 mL, 210 mmol) 溶解於四氫呋喃 (100 mL)，並在 3°C 逐滴加入正丁基鋰之己烷溶液 (2.77 M, 77 mL, 210 mmol) 後，在 -78°C 下攪拌 30 分鐘，以調製得二異丙基醯胺鋰 (LDA) 之四氫呋喃溶液。

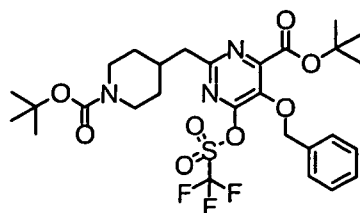
將草酸三級丁基甲酯 (34 g, 210 mmol) 及 (苯甲氧基) 醋酸甲酯 (35 g, 190 mmol) 溶解於四氫呋喃 (250 mL)，並在氮氣環境下，逐滴加入經在 -78°C 下所調製得 LDA 之四氫呋喃溶液後，在同一溫度下攪拌 3 小時。將反應液

緩慢地升溫至 -40°C 後，加入鹽酸（2 M, 210 mL），並以醋酸乙酯加以萃取。以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨萃取液，並以無水硫酸鎂加以乾燥後，在減壓下餾除溶劑，以獲得黃色油狀物質之 2-(苯甲氧基)-3-側氧基琥珀酸 4-三級丁基 1-甲酯（62 g）。

將其一部分（36 g, 120 mmol）及 4-(2-胺基-2-亞胺基乙基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 醋酸鹽（24 g, 79 mmol）溶解於甲醇（240 mL），並在 3°C 下加入甲氧鈉之甲醇溶液（28%, 48 mL, 240 mmol）後，在室溫下攪拌 14.5 小時。在反應液中加入鹽酸（1 M, 130 mL）後將析出的固體加以濾取，以獲得白色固體之標記化合物（26 g, 52 mmol）（收率 66%）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.47-7.44 (2H, m), 7.40-7.31 (3H, m), 5.23 (2H, s), 4.21-3.91 (2H, m), 2.74-2.58 (2H, m), 2.62 (2H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 2.06 (1H, m), 1.69-1.60 (2H, m), 1.53 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.28-1.16 (2H, m)。

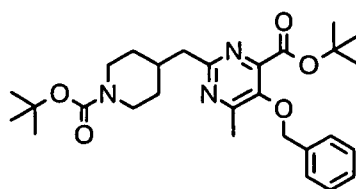
(5) 5-(苯甲氧基)-2-{[1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基}-6-{[(三氟甲基)磺醯基]氧基}嘧啶-4-甲酸三級丁酯



將 5-(苯甲氧基)-2- { [1-(三級丁氧基羰基) 哌啶 -4-基] 甲基 }-6-羥基嘧啶-4-甲酸三級丁酯 (5.0 g, 10 mmol) 溶解於二氯甲烷 (100 mL) , 並在 -78℃ 下加入三氟甲烷磺酸酐 (2.1 mL, 12 mmol) 及三乙基胺 (2.1 mL, 15 mmol) 後 , 在同一溫度下攪拌 30 分鐘。將反應液在減壓下進行濃縮後 , 將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司 ; 洗析溶劑 : 己烷 / 醋酸乙酯) 進行精製 , 並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.63 (己烷 / 醋酸乙酯 = 2/1) 的級份在減壓下進行濃縮 , 以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (6.0 g, 9.5 mmol) (收率 95%) 。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.44-7.36 (5H, m), 5.14 (2H, s), 4.21-3.95 (2H, m), 2.88 (2H, d, J = 7 Hz), 2.80-2.62 (2H, m), 2.07 (1H, m), 1.67-1.60 (2H, m), 1.57 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.27-1.17 (2H, m) 。

(6) 5-(苯甲氧基)-2- { [1-(三級丁氧基羰基) 哌啶 -4-基] 甲基 }-6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯

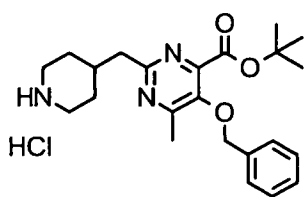


將 5-(苯甲氧基)-2- { [1-(三級丁氧基羰基) 哌啶 -4-基] 甲基 }-6- { [(三氟甲基) 磺醯基] 氧基 } 嘧啶-4-甲酸三級丁酯 (6.0 g, 9.5 mmol) 溶解於四氫呋喃 (90 mL) , 在室溫下加入甲基硼酸 (1.8 g, 30 mmol) 、氧化銀 (

6.7 g, 29 mmol)、碳酸鉀 (4.0 g, 29 mmol) 及 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮二氯甲烷錯合物 (0.78 g, 0.96 mmol) 後, 在氮氣環境下進行加熱回流 3 小時。將反應液冷卻至室溫後, 將不溶物加以過濾分離。將濾液在減壓下進行濃縮後, 將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司; 洗析溶劑: 己烷/醋酸乙酯) 進行精製, 並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.34 (己烷/醋酸乙酯 = 2/1) 的級份在減壓下進行濃縮, 以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (4.4 g, 8.8 mmol) (收率 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.44-7.34 (5H, m), 5.00 (2H, s), 4.17-3.98 (2H, m), 2.85 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.77-2.64 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.09 (1H, m), 1.66-1.59 (2H, m), 1.59 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.30-1.19 (2H, m)。

(7) 5-(苯甲氧基)-6-甲基-2-(哌啶-4-基甲基)嘧啶-4-甲酸三級丁酯 鹽酸鹽

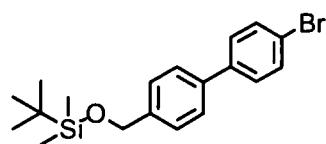


將 5-(苯甲氧基)-2-{[1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基}-6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯 (4.4 g, 8.8 mmol) 溶解於醋酸乙酯 (44 mL), 並加入氯化氫醋酸乙酯溶液 (4 M, 68 mL, 270 mmol) 後, 在室溫下攪拌 3 小時。藉由在反應液中加入己烷 (100 mL) 及醋酸乙酯 (100 mL),

固體則析出。將所獲得固體加以濾取，並在減壓下進行乾燥，以獲得白色固體之標記化合物（3.7 g, 8.5 mmol）（收率 95%）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.47-7.34 (5H, m), 4.99 (2H, s), 3.26-3.18 (2H, m), 2.90-2.78 (2H, m), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.46 (3H, s), 2.12 (1H, m), 1.78-1.70 (2H, m), 1.51 (9H, s), 1.51-1.39 (2H, m)。

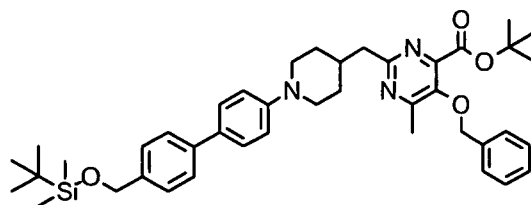
(8) [(4'-溴聯苯基-4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷



將 (4'-溴聯苯基-4-基) 甲醇 (0.70 g, 2.7 mmol) 及咪唑 (0.54 g, 8.0 mmol) 溶解於四氫呋喃 (20 mL)，並在氮氣環境下加入三級丁基二甲基氯矽烷 (1.2 g, 8.0 mmol) 後，在室溫下攪拌 1 小時。在反應液中加入水，以醋酸乙酯加以萃取後，以飽和碳酸氫鈉溶液、水及飽和氯化鈉水溶液依照此順序加以洗淨。將濾液在減壓下進行濃縮後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.90 (己烷/醋酸乙酯 = 9/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得白色固體之標記化合物 (0.92 g, 2.4 mmol) (收率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.78 (2H, s), 0.96 (9H, s), 0.12 (6H, s)。

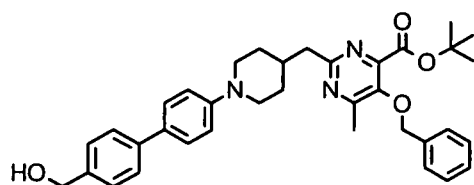
(9) 5-(苯甲氧基)-2-({1-[4'-({ [三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基} 甲基)聯苯基-4-基]哌啶-4-基} 甲基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯



將 5-(苯甲氧基)-6-甲基-2-(哌啶-4-基甲基)嘧啶-4-甲酸三級丁酯 鹽酸鹽 (1.0 g, 2.3 mmol)、[(4'-溴聯苯基-4-基)甲氧基](三級丁基)二甲基矽烷 (0.92 g, 2.4 mmol)、三級丁氧化鈉 (0.67 g, 7.0 mmol)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯基(X-PHOS)(0.11 g, 0.23 mmol)及 3-氯吡啶 (0.11 g, 0.12 mmol) 懸浮於甲苯 (50 mL)，並在氮氣環境下進行加熱回流 3 小時。將反應液冷卻至室溫，以 Celite (矽藻土) 加以過濾後，將濾液在減壓下進行濃縮。將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.50 (己烷/醋酸乙酯 = 2/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (0.98 g, 1.4 mmol) (收率 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.45-7.32 (7H, m), 6.99 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.01 (2H, s), 4.76 (2H, s), 3.73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.91 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.75 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.46 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.80 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.59 (9H, s), 1.54 (2H, q, $J = 12$ Hz), 0.95 (9H, s), 0.11 (6H, s)。

(10) 5-(苯甲氧基)-2-({ 1-[4'-(羥基甲基)聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯

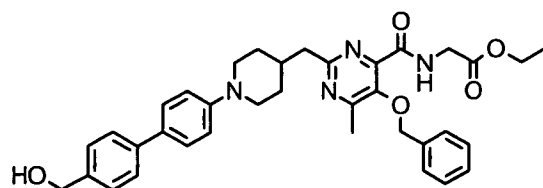


將 5-(苯甲氧基)-2-({ 1-[4'-({ [三級丁基 (二甲基) 矽烷基] 氧基 } 甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯 (0.98 g, 1.4 mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (10 mL)，並加入氯化氫二噁烷溶液 (4 M, 1.0 mL, 4 mmol) 後，在室溫下攪拌 1.5 小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉溶液進行中和，以醋酸乙酯加以萃取，將有機層在減壓下進行濃縮，以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (0.81 g, 1.4 mmol) (收率 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.45-7.34 (7H, m), 7.00 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.01 (2H, s), 4.72 (2H, s), 3.73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.91 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.46 (3H, s),

2.17-2.06 (1H, m), 1.80 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.59 (9H, s), 1.54 (2H, q, $J = 12$ Hz)。

(11) ({ [5- (苯 甲 氧 基) -2- ({ 1- [4'- (羥 基 甲 基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 乙 酯



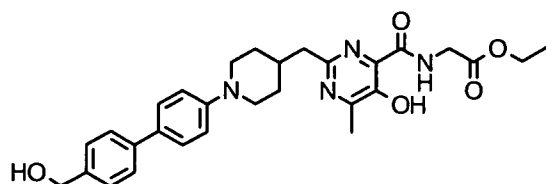
將 5- (苯 甲 氧 基) -2- ({ 1- [4'- (羥 基 甲 基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-甲 酸 三 級 丁 酯 (0.81 g, 1.4 mmol) 溶 解 於 四 氫 呋 喃 (10 mL) 及 甲 醇 (10 mL) 之 混 合 溶 劑 , 並 加 入 氫 氧 化 鈉 水 溶 液 (5 M, 10 mL, 50 mmol) 後 , 在 50℃ 下 攪 拌 15 分 鐘 。 將 反 應 液 冷 卻 至 室 溫 , 加 入 鹽 酸 (5 M, 10 mL, 50 mmol) 後 , 以 醋 酸 乙 酯 加 以 萃 取 。 將 有 機 層 在 減 壓 下 進 行 濃 縮 , 以 獲 得 黃 色 固 體 之 5- (苯 甲 氧 基) -2- ({ 1- [4'- (羥 基 甲 基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-甲 酸 。

將 其 溶 解 於 四 氫 呋 喃 (10 mL) 及 甲 醇 (10 mL) 之 混 合 溶 劑 , 並 加 入 甘 胺 酸 乙 酯 鹽 酸 鹽 (0.3 g, 2.1 mmol) 、 氯 化 4- (4,6-二 甲 氧 基 -1,3,5-三 氮 嘧 啶 -2-基) -4-甲 基 嗎 福 啉 鎂 (0.51 g, 1.8 mmol) 及 N-甲 基 嗎 啉 (0.39 mL, 3.5 mmol) 後 , 在 室 溫 下 攪 拌 14 小 時 。 將 反 應 液 在 減 壓 下 進 行 濃 縮 , 將 所 獲 得 殘 渣 以 矽 凝 膠 管 柱 式 層 析 法 (MORITEX 公 司 ;

洗析溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯）進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.60（己烷/醋酸乙酯 = 1/4）的級份在減壓下進行濃縮，以獲得黃色固體之標記化合物（0.32 g, 0.53 mmol）（收率 38%）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.52-7.47 (4H, m), 7.43-7.34 (5H, m), 7.00 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.12 (2H, s), 4.73 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.30-4.19 (4H, m), 3.75 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.90 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.78 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.47 (3H, s), 2.17-2.07 (1H, m), 1.79 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.59-1.48 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

(12) ({ [5-羥基-2-({ 1-[4'-(羥基甲基)聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯



將 ({ [5-(苯甲氧基)-2-({ 1-[4'-(羥基甲基)聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯 (0.43 g, 0.71 mmol) 溶解於醋酸乙酯 (20 mL) 及二氯甲烷 (20 mL) 之混合溶劑，並加入 10% 鈹-活性碳 (0.080 g) 後，在氫氣環境下，在室溫下攪拌 2.5 小時。將反應液以 Celite (矽藻土) 加以過濾，並將濾

液在減壓下進行濃縮，藉由將濾液在減壓下進行濃縮，固體則析出。將所獲得固體加以濾取，並在減壓下進行乾燥，以獲得白色固體之標記化合物（0.34 g, 0.66 mmol）（收率 93%）。

MS m/z : 519 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.83 (1H, s), 9.52 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.17 (1H, brs), 4.50 (2H, s), 4.15 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.09 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.74 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.79 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.15-2.05 (1H, m), 1.68 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.37 (2H, q, $J = 12$ Hz), 1.21 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

(13) ({ [5-羥基-2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸

將 ({ [5-羥基-2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯 (0.22 g, 0.42 mmol) 溶解於甲醇 (5 mL) 及四氫呋喃 (5 mL) 之混合溶劑，並加入氫氧化鈉水溶液 (1 M, 5.0 mL) 後，在室溫下攪拌 30 分鐘。將反應液在減壓下進行濃縮，藉由對所獲得殘渣加入鹽酸 (1 M, 5.0 mL)，固體則析出。將所獲得固體加以濾取，並在減壓下進行乾燥

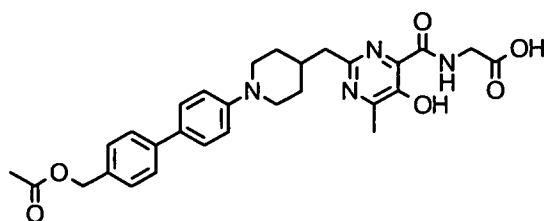
，以獲得淡黃白色固體之標記化合物（0.17 g, 0.35 mmol）（收率 82%）。

MS m/z : 491 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.87 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.42 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.17 (1H, t, $J = 6$ Hz), 4.51 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.01 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.74 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.15-2.04 (1H, m), 1.68 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.37 (2H, q, $J = 12$ Hz)。

[實施例 2]

({ [2- ({ 1- [4'- (乙醯氧基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



將 ({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸 (0.13 g, 0.27 mmol) 溶解於乙腈 (8 mL)，並加入無水醋酸 (0.063 mL, 0.67 mmol)、三乙基胺 (0.092 mL, 0.66 mmol) 及 4-二甲基胺基吡啶 (0.081 g, 0.66 mmol) 後，在室溫下攪拌 3 小時。將反應液在減壓下進行濃縮後

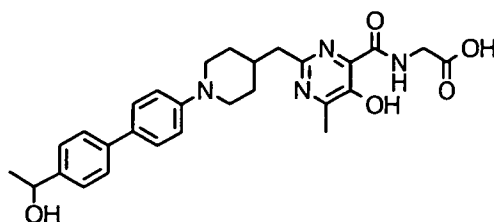
，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法（MORITEX 公司；洗析溶劑：二氯甲烷/甲醇）進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.20（二氯甲烷/甲醇 = 9/1）的級份在減壓下進行濃縮，藉由對殘渣加入乙醇及水之混合溶劑，固體則析出。將所獲得固體加以萃取，並在減壓下進行乾燥，以獲得淡黃白色固體之標記化合物（0.070 g, 0.13 mmol）（收率 50%）。

MS m/z : 533 ($M+H$)⁺;

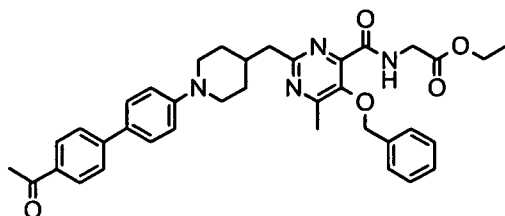
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.86 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.42 (1H, brs), 7.59 (2H, d, J = 8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8 Hz), 5.08 (2H, s), 4.01 (2H, d, J = 6 Hz), 3.75 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 6 Hz), 2.71 (2H, t, J = 12 Hz), 2.44 (3H, s), 2.16-2.03 (1H, m), 2.07 (3H, s), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, q, J = 12 Hz)。

[實施例 3]

（ { [5-羥基 -2-（ { 1- [4'-（ 1-羥基乙基 ） 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基 ） -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基 ） 醋酸



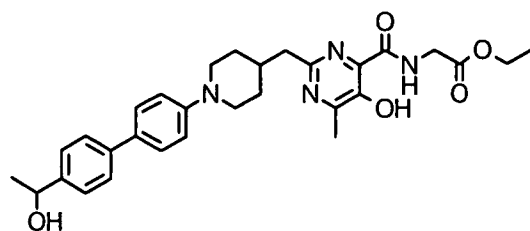
(1) ({ [2- { [1- (4'-乙醯基聯苯基 -4-基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -5- (苯甲氧基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯



準照實施例 1- (9) 、 1- (11) ，使用 1- (4'-溴聯苯基 -4-基) 乙烷酮取代 [(4'-溴聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得黃色固體之標記化合物 (收率 35%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.51-7.47 (2H, m), 7.42-7.34 (3H, m), 7.01 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.13 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.25 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.79 (2H, d, $J = 13$ Hz), 2.90 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.81 (2H, t, $J = 13$ Hz), 2.62 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.20-2.09 (1H, m), 1.80 (2H, d, $J = 13$ Hz), 1.59-1.47 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

(2) ({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (1-羥基乙基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基] 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯



將 ({ [2- { [1- (4'-乙 醯 基 聯 苯 基 -4-基) 哌 啶 -4-基] 甲 基 } -5- (苯 甲 氧 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 乙 酯 (0.67 g, 1.1 mmol) 溶 解 於 醋 酸 乙 酯 (35 mL) 及 二 氯 甲 烷 (35 mL) 之 混 合 溶 劑 , 並 加 入 10% 鈦 -活 性 碳 (0.65 g) 後 , 在 氫 氣 環 境 下 , 在 室 溫 下 攪 拌 8 小 時 。 將 反 應 液 以 Celite (矽 藻 土) 加 以 過 濾 後 , 將 濾 液 在 減 壓 下 進 行 濃 縮 。 將 所 獲 得 殘 渣 以 矽 凝 膠 管 柱 式 層 析 法 (MORITEX 公 司 ; 洗 析 溶 劑 : 二 氯 甲 烷 /醋 酸 乙 酯) 進 行 精 製 , 並 將 對 應 於 薄 層 層 析 法 之 R_f 值 = 0.27 (二 氯 甲 烷 /醋 酸 乙 酯 = 1/3) 的 級 份 在 減 壓 下 進 行 濃 縮 , 以 獲 得 白 色 固 體 之 標 記 化 合 物 (0.44 g, 0.82 mmol) (收 率 77%) 。

MS m/z : 533 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 11.37 (1H, s), 8.50 (1H, t, J = 6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 9 Hz), 7.41 (2H, d, J = 9 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8 Hz), 4.98-4.90 (1H, m), 4.29 (2H, q, J = 7 Hz), 4.23 (2H, d, J = 6 Hz), 3.74 (2H, d, J = 12 Hz), 2.84 (2H, d, J = 7 Hz), 2.76 (2H, t, J = 12 Hz), 2.54 (3H, s), 2.13-2.01 (1H, m), 1.78 (2H, d, J = 12 Hz), 1.59-1.45 (2H, m), 1.54 (3H, d, J = 7 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7 Hz)。

(3) ({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (1-羥基乙基) 聯
 苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 }
 胺基) 醋酸

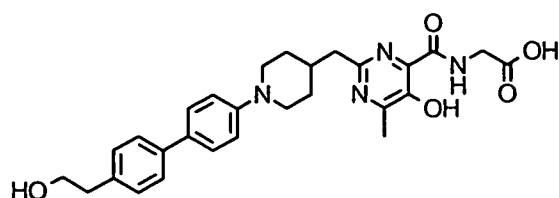
準照實施例 1-(13)，使用 ({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'-
 (1-羥基乙基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基
 嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯取代 ({ [5-羥基 -2-
 ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基
) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯，以獲得淡褐
 色固體之標記化合物 (收率 96%)。

MS m/z : 505 ($M+H$)⁺;

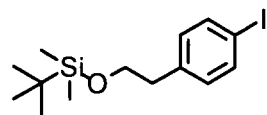
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.31 (1H, t, J = 6 Hz),
 7.52 (2H, d, J = 8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 9 Hz), 7.35 (2H, d,
 J = 8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9 Hz), 5.13 (1H, brs), 4.72 (1H,
 q, J = 7 Hz), 3.92 (2H, d, J = 6 Hz), 3.72 (2H, d, J = 13 Hz),
 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.69 (2H, t, J = 13 Hz), 2.43 (3H, s),
 2.14-2.03 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 13 Hz), 1.33 (3H, d, J =
 6 Hz), 1.42-1.30 (2H, m)。

[實施例 4]

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (2-羥基乙基) 聯苯基 -4-
 基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基)
 醋酸



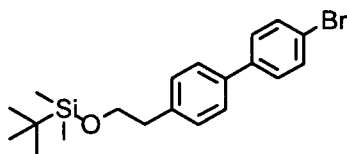
(1) 三級丁基〔2-(4-碘苯基)乙氧基〕二甲基矽烷



準照實施例 1-(8)，使用 2-(4-碘苯基)乙醇取代 (4'-溴聯苯基-4-基) 甲醇，以獲得無色油狀物質之標記化合物 (收率 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8$ Hz), 3.77 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2.75 (2H, t, $J = 7$ Hz), 0.86 (9H, s), -0.03 (6H, s)。

(2) 〔2-(4'-溴聯苯基-4-基)乙氧基〕(三級丁基)二甲基矽烷



將三級丁基〔2-(4-碘苯基)乙氧基〕二甲基矽烷 (7.1 g, 19.6 mmol)、(4-溴苯基)硼酸 (4.8 g, 23.9 mmol)、磷酸三鉀 n 水合物 (10.4 g, 49.0 mmol) 及〔1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵〕二氯化鈮二氯甲烷錯合物 (0.80 g, 0.98 mmol) 懸浮於 1,2-二甲氧基乙烷 (150 mL)，並在氮氣環境下，在室溫下攪拌 4 小時。將反應液以 Celite (矽藻土) 加以過濾後，將濾液在減壓下進行濃縮。將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.90 (己烷/醋酸乙酯 = 19/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得白色固體之標記化合物 (2.0 g, 5.1 mmol) (收率 26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8$ Hz), 3.86 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 7$ Hz), 0.91 (9H, s), 0.03 (6H, s)。

(3) ({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (2-羥基 乙基) 聯 苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基 嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸

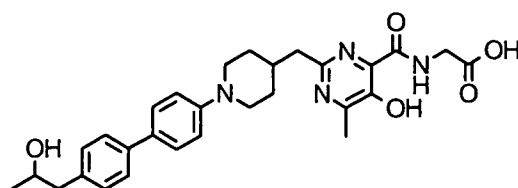
準照實施例 1- (9) 至 1- (13) ，使用 [2- (4'-溴 聯 苯基 -4-基) 乙氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代 [(4'- 溴 聯 苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得淡黃白色固體之標記化合物 (收率 15%) 。

MS m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

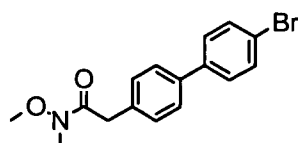
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.88 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.41 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.48 (4H, d, $J = 8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.65 (1H, t, $J = 6$ Hz), 4.01 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3.61 (2H, q, $J = 6$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.75-2.66 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.15-2.04 (1H, m), 1.68 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.37 (2H, q, $J = 12$ Hz)。

[實施例 5]

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (2-羥基 丙基) 聯 苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基 嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



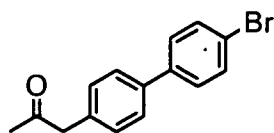
(1) 2-(4'-溴聯苯基-4-基)-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺



將 (4'-溴聯苯基-4-基) 醋酸 (12 g, 37 mmol) 溶解於四氫呋喃 (200 mL) 及甲醇 (200 mL) 之混合溶劑，並加入 N,O-二甲基羥基胺 鹽酸鹽 (5.4 g, 56 mmol)、氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三氮吡-2-基)-4-甲基嗎福啉鎂 (15 g, 60 mmol) 及 N-甲基嗎啉 (6.1 mL, 56 mmol) 後，在室溫下攪拌 1 小時。將反應液在減壓下進行濃縮後，對所獲得殘渣加入醋酸乙酯，並將有機層以水洗淨。在減壓下餾除溶劑後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.45 (己烷/醋酸乙酯 = 1/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得白色固體之標記化合物 (12 g, 37 mmol) 收率 100%。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8$ Hz), 3.82 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.22 (3H, s)。

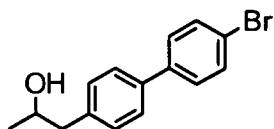
(2) (4'-溴聯苯基-4-基) 丙酮



將甲基鋰之二乙基醚溶液 (40 mL, 44 mmol) 以四氫呋喃 (120 mL) 加以稀釋，並在 -78°C 下加入 2-(4'-溴聯苯基-4-基)-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺 (12 g, 37 mmol) 之四氫呋喃 (50 mL) 溶液後，在同一溫度下攪拌 30 分鐘。在反應液中加入水，以醋酸乙酯加以萃取後，在減壓下餾除溶劑。將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.50 (己烷/醋酸乙酯 = 4/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得白色固體之標記化合物 (7.6 g, 26 mmol) (收率 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8$ Hz), 3.76 (2H, s), 2.21 (3H, s)。

(3) 1-(4'-溴聯苯基-4-基) 丙烷-2-醇

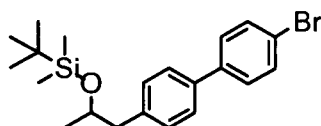


將 (4'-溴聯苯基-4-基) 丙酮 (7.6 g, 26 mmol) 溶解於乙醇 (250 mL)，並在 0°C 下加入硼氫化鈉 (1.2 g, 32 mmol) 後，在同一溫度下攪拌 30 分鐘。將反應液在減壓下進行濃縮後，對所獲得殘渣加入醋酸乙酯，並將有機層以水洗

淨。在減壓下餾除溶劑後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法（MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯）進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.45（己烷/醋酸乙酯 = 4/1）的級份在減壓下進行濃縮，以獲得白色固體之標記化合物（7.6 g, 26 mmol）（收率 99%）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.07 (1H, brs), 2.84 (1H, dd, $J = 13$ Hz, 5 Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 13$ Hz, 3 Hz), 1.58-1.49 (1H, m), 1.28 (3H, d, $J = 6$ Hz)。

(4) [2- (4'-溴聯苯基-4-基) -1-甲基乙氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷



準照實施例 1- (8) ，使用 1- (4'-溴聯苯基-4-基) 丙烷-2-醇取代 (4'-溴聯苯基-4-基) 甲醇，以獲得白色固體之標記化合物（收率 96%）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.04-3.93 (1H, m), 2.80-2.67 (2H, m), 1.17 (3H, d, $J = 6$ Hz), 0.83 (9H, s), -0.05 (3H, s), -0.17 (3H, s)。

(5) ({ [5-羥基-2- ({ 1- [4'- (2-羥基丙基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸

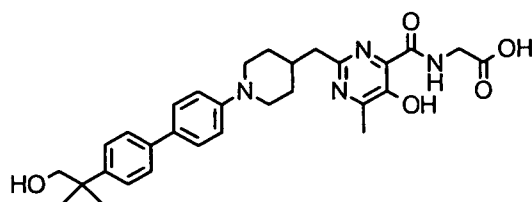
準照實施例 1- (9) 至 1- (13) , 使用 [2- (4'-溴聯苯基 -4-基) -1-甲基乙氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代 [(4'-溴聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷 , 以獲得白色固體之標記化合物 (收率 35%) 。

MS m/z : 519 ($M+H$)⁺ ;

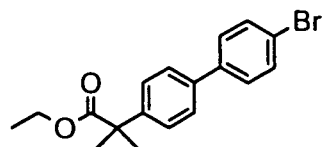
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.89 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.41 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 5$ Hz), 4.01 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.86-3.79 (1H, m), 3.73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.74-2.65 (3H, m), 2.57 (1H, dd, $J = 13$ Hz, 6 Hz), 2.44 (3H, s), 2.09-2.00 (1H, m), 1.69 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.36 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 1.05 (3H, d, $J = 6$ Hz) 。

[實施例 6]

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (2-羥基 -1,1-二甲基乙基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羧基 } 胺基) 醋酸



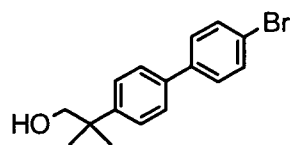
(1) 2- (4'-溴聯苯基 -4-基) -2-甲基丙酸乙酯



將 (4'-溴聯苯基 -4-基) 醋酸乙酯 (7.6 g, 24 mmol) 溶解於四氫呋喃 (130 mL)，並在 0℃ 下加入氫化鈉 (55%, 3.1 g, 71 mmol) 後，在室溫下攪拌 30 分鐘。在反應液中加入碘甲烷 (4.4 mL, 71 mmol) 後，在室溫下再攪拌 20 小時。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以醋酸乙酯加以萃取後，在減壓下餾除溶劑。將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷 / 醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.50 (己烷 / 醋酸乙酯 = 10/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (6.2 g, 18 mmol) (收率 76%)。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.55 (2H, d, J = 8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7 Hz), 1.61 (6H, s), 1.21 (3H, t, J = 7 Hz)。

(2) 2- (4'-溴聯苯基 -4-基) -2-甲基丙烷 -1-醇

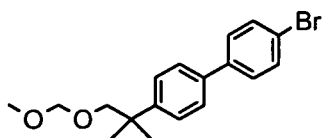


將 2- (4'-溴聯苯基 -4-基) -2-甲基丙酸乙酯 (6.2 g, 18 mmol) 溶解於四氫呋喃 (150 mL)，並在 0℃ 下加入氫化鋁鋰 (0.68 g, 18 mmol) 後，在同一溫度下攪拌 1.5 小時。在反應液中加入水，將不溶物以 Celite (矽藻土) 加以過濾，以醋酸乙酯加以萃取。在減壓下餾除溶劑後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶

劑：己烷/醋酸乙酯）進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.40（己烷/醋酸乙酯 = 1/1）的級份在減壓下進行濃縮，以獲得白色固體之標記化合物（5.0 g, 16 mmol）（收率 92%）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.59-7.51 (4H, m), 7.49-7.43 (4H, m), 3.66 (2H, s), 1.38 (6H, s)。

(3) 4-溴-4'-[2-(甲氧基甲氧基)-1,1-二甲基乙基]聯苯



將 2-(4'-溴聯苯基-4-基)-2-甲基丙烷-1-醇（5.0 g, 16 mmol）溶解於甲苯（40 mL），並加入氯甲基甲基醚（2.5 mL, 33 mmol）及 N,N -二異丙基乙基胺（3.6 mL, 21 mmol）後，在室溫下攪拌 17 小時。將反應液以醋酸乙酯加以稀釋後，將有機層以水洗淨。在減壓下餾除溶劑後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法（MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯）進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.45（己烷/醋酸乙酯 = 10/1）的級份在減壓下進行濃縮，以獲得白色固體之標記化合物（5.8 g, 16 mmol）（收率 100%）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.58 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.39 (6H, s)。

(4) ({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (2-羥基 -1,1-二甲基乙基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸

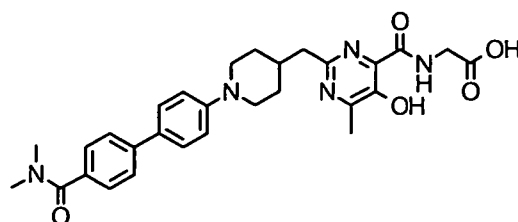
準照實施例 1- (9) 至 1- (13) , 使用 4-溴 -4'- [2- (甲氧基甲氧基) -1,1-二甲基乙基] 聯苯取代 [(4'-溴聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷 , 以獲得白色固體之標記化合物 (收率 25%) 。

MS m/z : 533 ($M+H$)⁺ ;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.86 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.41 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.67 (1H, brs), 4.00 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3.42 (2H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.15-2.05 (1H, m), 1.68 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.36 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 1.23 (6H, s) 。

[實施例 7]

({ [2- ({ 1- [4'- (二甲基胺甲醯基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



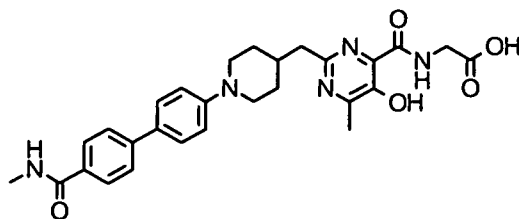
準照實施例 1- (9) 、 1- (11) 至 1- (13) ， 使用 4'-
 溴 -N,N-二 甲 基 聯 苯 基 -4-羧 醯 胺 取 代 [(4'-溴 聯 苯 基 -4-基
) 甲 氧 基] (三 級 丁 基) 二 甲 基 矽 烷 ， 以 獲 得 淡 黃 白 色 固
 體 之 標 記 化 合 物 (收 率 29%) 。

MS m/z : 532 ($M+H$)⁺ ;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.88 (1H, brs), 11.91
 (1H, s), 9.40 (1H, t, J = 6 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.56
 (2H, d, J = 8 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8
 Hz), 4.01 (2H, d, J = 6 Hz), 3.77 (2H, d, J = 12 Hz), 2.97
 (6H, brs), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.73 (2H, t, J = 12 Hz),
 2.44 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz),
 1.36 (2H, q, J = 12 Hz) 。

[實 施 例 8]

({ [5-羥 基 -6-甲 基 -2- ({ 1- [4'- (甲 基 胺 甲 醯 基)
 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基
) 醋 酸



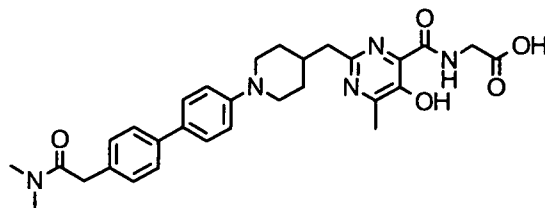
準照實施例 1- (9) 、 1- (11) 至 1- (13) ， 使用 4'-
 溴 -N-甲 基 聯 苯 基 -4-羧 醯 胺 取 代 [(4'-溴 聯 苯 基 -4-基) 甲
 氧 基] (三 級 丁 基) 二 甲 基 矽 烷 ， 以 獲 得 黃 色 固 體 之 標 記
 化 合 物 (收 率 20%) 。

MS m/z : 518 ($M+H$)⁺;

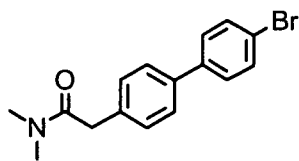
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.28 (1H, brs), 8.42 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8$ Hz), 3.86 (2H, brs), 3.78 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.81-2.69 (7H, m), 2.44 (3H, s), 2.15-2.05 (1H, m), 1.69 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.36 (2H, q, $J = 12$ Hz)。

[實施例 9]

[({ 2- [(1- { 4'- [2- (二甲基胺基) -2-側氧基乙基] 聯苯基 -4-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸



(1) 2- (4'-溴聯苯基 -4-基) -N,N-二甲基乙醯胺



將 (4'-溴聯苯基 -4-基) 醋酸 (1.0 g, 3.4 mmol) 溶解於四氫呋喃 (20 mL) 及甲醇 (20 mL) 之混合溶劑，並加入二甲基胺鹽酸鹽 (0.42 g, 5.2 mmol)、氯化 4- (4,6-二甲氧基 -1,3,5-三氮吡 -2-基) -4-甲基嗎福啉鎂 (1.3 g, 4.7 mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.95 mL, 8.6 mmol) 後，在室溫下攪拌 18 小時。將反應液在減壓下進行濃縮後，將所獲得殘

渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司; 洗析溶劑: 二氯甲烷/醋酸乙酯) 進行精製, 並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.55 (二氯甲烷/醋酸乙酯 = 1/1) 的級份在減壓下進行濃縮, 以獲得白色固體之標記化合物 (0.82 g, 2.6 mmol) (收率 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8$ Hz), 3.75 (2H, s), 3.04 (3H, s), 2.99 (3H, s)。

(2) [({ 2- [(1- { 4'- [2- (二甲基胺基) -2-側氧基乙基] 聯苯基 -4-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸

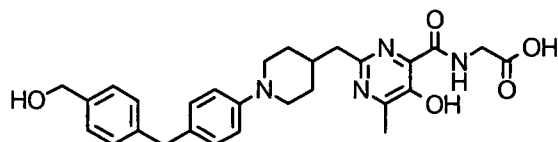
準照實施例 1- (9)、1- (11) 至 1- (13), 使用 2- (4'-溴聯苯基 -4-基) -N,N-二甲基乙醯胺取代 [(4'-溴聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷, 以獲得淡黃白色固體之標記化合物 (收率 11%)。

MS m/z : 546 ($M+H$)⁺;

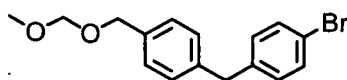
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.92 (1H, brs), 9.39 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.00 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.74 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3.69 (2H, s), 3.01 (3H, s), 2.84 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.15-2.04 (1H, m), 1.68 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.37 (2H, q, $J = 12$ Hz)。

〔實施例 10〕

〔 ({ 5-羥基-2-〔 (1- { 4-〔 4- (羥基甲基) 苯甲基] 苯基 } 哌啶-4-基) 甲基 } -6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸



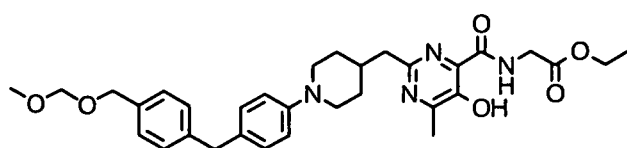
(1) 1-溴-4- { 4-〔 (甲氧基甲氧基) 甲基] 苯甲基 } 苯



將 [4- (4-溴苯甲基) 苯基] 甲醇 (2.7 g, 9.6 mmol) 溶解於四氫呋喃 (50 mL)，並在 0℃ 下加入氫化鈉 (55%，0.50 g, 12 mmol) 後，在氮氣環境下，在同一溫度下攪拌 30 分鐘。在反應液中，在 0℃ 下逐滴加入氯甲基甲基醚 (1.0 g, 13 mmol) 之四氫呋喃溶液 (10 mL) 後，在室溫下攪拌 4 小時。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液後，以醋酸乙酯加以萃取，並將有機層以無水硫酸鈉加以乾燥。在減壓下餾除溶劑後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.55 (己烷/醋酸乙酯 = 4/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得無色油狀物質之標記化合物 (2.5 g, 7.8 mmol) (收率 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.70 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.92 (2H, s), 3.41 (3H, s)。

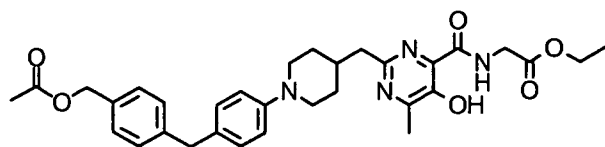
(2) { [(5-羥基-2- { [1- (4- { 4- [(甲氧基甲氧基) 甲基] 苯甲基 } 苯基) 哌啶-4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶-4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸乙酯



準照實施例 1- (9) 、 1- (11) 、 1- (12) ，使用 1- 溴-4- { 4- [(甲氧基甲氧基) 甲基] 苯甲基 } 苯取代 [(4'- 溴聯苯基-4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (收率 33%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.36 (1H, s), 8.49 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.28-7.23 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 7$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4.69 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.89 (2H, s), 3.61 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3.40 (3H, s), 2.82 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.53 (3H, s), 2.05-1.98 (1H, m), 1.75 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.54-1.44 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

(3) { ({ 2- { (1- { 4- { 4- (乙醯氧基甲基) 苯甲基] 苯基 } 哌啶-4-基) 甲基 } -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸乙酯



將 { [(5-羥基 -2- { [1- (4- { 4- [(甲氧基甲氧基) 甲基] 苯甲基 } 苯基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸乙酯 (1.1 g, 1.9 mmol) 溶解於醋酸乙酯 (14 mL) , 並在室溫下加入氯化氫二噁烷溶液 (4 M, 7 mL, 28 mmol) 後 , 在同一溫度下攪拌 12 小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液 , 以醋酸乙酯加以萃取 , 並將有機層以無水硫酸鈉加以乾燥。在減壓下餾除溶劑後 , 將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司 ; 洗析溶劑 : 己烷 / 醋酸乙酯) 進行精製 , 並將對應於薄層層析法之 Rf 值 = 0.60 (己烷 / 醋酸乙酯 = 1/1) 的級份在減壓下進行濃縮 , 以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (0.74 g, 1.3 mmol) (收率 69%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.35 (1H, s), 8.48 (1H, t, $J = 5 \text{ Hz}$), 7.28-7.23 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 7.04 (2H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 6.86 (2H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 5.06 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7 \text{ Hz}$), 4.22 (2H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 3.89 (2H, s), 3.61 (2H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 2.82 (2H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 2.66 (2H, t, $J = 12 \text{ Hz}$), 2.53 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.05-1.97 (1H, m), 1.77-1.70 (2H, m), 1.54-1.46 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$) 。

(4) [({ 5-羥基 -2- [(1- { 4- [4- (羥基 甲基) 苯
 甲基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基
) 胺基] 醋酸

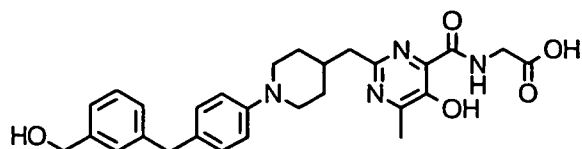
準照實施例 1- (13) , 使用 [({ 2- [(1- { 4- [4-
 (乙醯氧基 甲基) 苯 甲基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-
 羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸乙酯取代 ({ [5-
 羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基 甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-
 基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯 , 以
 獲得黃色固體之標記化合物 (收率 61%) 。

MS m/z : 505 ($M+H$)⁺ ;

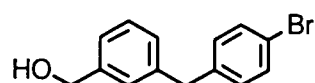
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.90 (1H, s), 9.38 (1H,
 t, J = 6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7 Hz),
 7.02 (2H, d, J = 8 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8 Hz), 5.08 (1H, t,
 J = 6 Hz), 4.42 (2H, d, J = 6 Hz), 4.00 (2H, d, J = 6 Hz),
 3.79 (2H, s), 3.58 (2H, d, J = 12 Hz), 2.76 (2H, d, J = 7 Hz),
 2.58 (2H, t, J = 12 Hz), 2.43 (3H, s), 2.03 (1H, brs), 1.65
 (2H, d, J = 12 Hz), 1.38-1.29 (2H, m) 。

[實施例 11]

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 4- [3- (羥基 甲基) 苯 甲基
] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺
 基] 醋酸



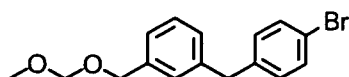
(1) [3-(4-溴苯基)苯基]甲醇



將溴化 4-溴苯甲基 (6.1 g, 22 mmol) 及 [3-(羥基甲基)苯基]硼酸 (3.0 g, 20 mmol) 溶解於甲苯 (40 mL)、乙醇 (30 mL) 及水 (20 mL) 之混合溶劑，並在氮氣環境下加入肆(三苯基膦)鈰 (1.1 g, 1.0 mmol) 及碳酸鈉 (4.2 g, 40 mmol) 後，進行 6 小時之加熱回流。在反應液中加入水，以醋酸乙酯加以萃取後，並將有機層以無水硫酸鈉加以乾燥。在減壓下餾除溶劑後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.75 (己烷/醋酸乙酯 = 1/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (4.7 g, 17 mmol) (收率 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.40 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.66 (2H, s), 3.93 (2H, s), 1.65 (1H, brs).

(2) 1-溴-4-{3-[(甲氧基甲氧基)甲基]苯基}苯



準照實施例 10- (1) , 使用 [3- (4-溴苯甲基) 苯基] 甲醇取代 [4- (4-溴苯甲基) 苯基] 甲醇 , 以獲得無色油狀物質之標記化合物 (收率 65%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.40 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7.28 (1H, t, $J = 7$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4.70 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.93 (2H, s), 3.40 (3H, s) 。

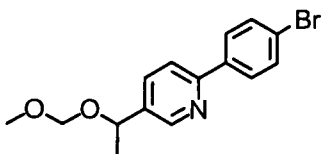
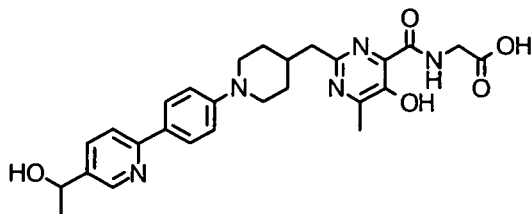
(3) [({ 5-羥基 -2- [(1- { 4- [3- (羥基甲基) 苯甲基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸

準照實施例 1- (9) 、 1- (11) 、 1- (12) 、 1- (10) 、 1- (13) , 使用 1-溴 -4- { 3- [(甲氧基甲氧基) 甲基] 苯甲基 } 苯取代 [(4'-溴聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷 , 以獲得黃色固體之標記化合物 (收率 23%) 。

MS m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.89 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.41 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.21 (1H, t, $J = 7$ Hz), 7.14 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7.05-7.00 (2H, m), 6.87-6.79 (2H, m), 5.14 (1H, brs), 4.44 (2H, s), 4.00 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.80 (2H, brs), 3.58 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.76 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.64-2.54 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.04 (1H, brs), 1.70-1.61 (2H, m), 1.40-1.29 (2H, m) 。

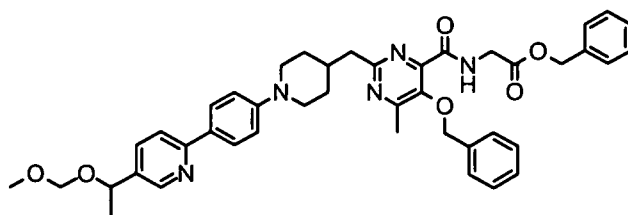
({ 5-羧基 -2-[(1-{ 4-[5-(1-羧基乙基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 氨基] 醋酸



苯基〕甲醇，以獲得淡黃色固體之標記化合物（1.8 g, 5.6 mmol）（收率 78%）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.64 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 9 Hz), 4.84 (1H, q, J = 6 Hz), 4.64 (1H, d, J = 7 Hz), 4.58 (1H, d, J = 7 Hz), 3.38 (3H, s), 1.54 (3H, d, J = 6 Hz)。

(2) ({ [5- (苯甲氧基) -2- { [1- (4- { 5- [1- (甲氧基甲氧基) 乙基] 吡啶 -2-基 } 苯基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸苯甲酯



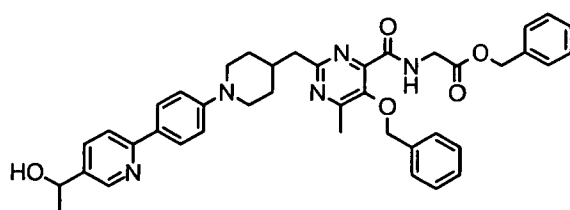
準照實施例 1- (9) ，使用 2- (4-溴苯基) -5- [1- (甲氧基甲氧基) 乙基] 吡啶取代 [(4'-溴聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得黃色油狀物質之 5- (苯甲氧基) -2- { [1- (4- { 5- [1- (甲氧基甲氧基) 乙基] 吡啶 -2-基 } 苯基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-甲酸三級丁酯 (收率 45%) 。

準照實施例 1- (11) ，使用甘胺酸苯甲酯對甲苯磺酸鹽取代甘胺酸乙酯鹽酸鹽、及使用 5- (苯甲氧基) -2- { [1- (4- { 5- [1- (甲氧基甲氧基) 乙基] 吡啶 -2-基 } 苯基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-甲酸三級丁酯取代

5- (苯 甲 氧 基) -2- ({ 1- [4'- (羥 基 甲 基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-甲 酸 三 級 丁 酯 , 以 獲 得 黃 色 油 狀 物 質 之 標 記 化 合 物 (收 率 為 定 量) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.58 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5 Hz), 7.91 (2H, d, J = 9 Hz), 7.69-7.64 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 7 Hz), 7.40-7.22 (8H, m), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 5.24 (2H, s), 5.11 (2H, s), 4.81 (1H, q, J = 7 Hz), 4.62 (1H, d, J = 7 Hz), 4.58 (1H, d, J = 7 Hz), 4.30 (2H, d, J = 5 Hz), 3.80 (2H, d, J = 12 Hz), 3.38 (3H, s), 2.88 (2H, d, J = 7 Hz), 2.80 (2H, t, J = 12 Hz), 2.47 (3H, s), 2.18-2.08 (1H, m), 1.78 (2H, d, J = 12 Hz), 1.55-1.48 (2H, m), 1.52 (3H, d, J = 7 Hz)。

(3) [({ 5- (苯 甲 氧 基) -2- [(1- { 4- [5- (1-羥 基 乙 基) 吡 啶 -2-基] 苯 基 } 哌 啶 -4-基) 甲 基] -6-甲 基 嘧 啶 -4-基 } 羰 基) 胺 基] 醋 酸 苯 甲 酯



將 ({ [5- (苯 甲 氧 基) -2- { [1- (4- { 5- [1- (甲 氧 基 甲 氧 基) 乙 基] 吡 啶 -2-基 } 苯 基) 哌 啶 -4-基] 甲 基 } -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 苯 甲 酯 (0.80 g, 1.1 mmol) 溶 解 於 醋 酸 乙 酯 (6 mL) , 並 加 入 氫 化 氫 二 噁 烷 溶 液 (4 M, 1.5 mL, 6.0 mmol) 後 , 在 室 溫 下 攪 拌 1.5 小 時 。

在反應液中加入己烷後，將所析出固體使用己烷加以濾取。對此加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯加以萃取，將有機層在減壓下進行濃縮。將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法（MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯）進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.30（己烷/醋酸乙酯 = 1/1）的級份在減壓下進行濃縮，以獲得黃色固體之標記化合物（0.32 g, 0.49 mmol）（收率 44%）。

MS m/z : 686 ($M+H$)⁺.

(4) [({ 5-羥基 -2- [(1- { 4- [5- (1-羥基乙基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸

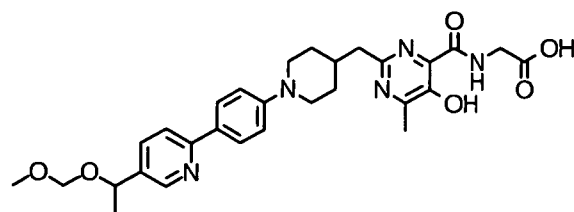
將 [({ 5- (苯甲氧基) -2- [(1- { 4- [5- (1-羥基乙基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸苯甲酯 (0.10 g, 0.16 mmol) 溶解於醋酸乙酯 (30 mL)，並加入 10% 鈹 - 活性碳 (0.25 g) 後，在氫氣環境下，在室溫下攪拌 9 小時。將反應液以 Celite (矽藻土) 加以過濾，將濾液在減壓下進行濃縮。將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法（MORITEX 公司；洗析溶劑：醋酸乙酯/甲醇）進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.10（醋酸乙酯/甲醇 = 4/1）的級份在減壓下進行濃縮，以獲得黃色固體之標記化合物（0.045 g, 0.089 mmol）（收率 56%）。

MS m/z : 506 ($M+H$)⁺;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.42 (1H, t, $J = 5$ Hz), 9.06 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.35 (1H, q, $J = 7$ Hz), 4.00 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.88 (2H, d, $J = 13$ Hz), 2.83-2.77 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.20-2.17 (1H, m), 1.68 (2H, d, $J = 13$ Hz), 1.38 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1.36-1.33 (2H, m)。

[實施例 13]

{ [(5-羥基-2- { [1- (4- { 5- [1- (甲氧基甲氧基) 乙基] 吡啶-2-基 } 苯基) 哌啶-4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶-4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸



準照實施例 12- (4) ，使用以實施例 12- (2) 所獲得之 ({ [5- (苯甲氧基) -2- { [1- (4- { 5- [1- (甲氧基甲氧基) 乙基] 吡啶-2-基 } 苯基) 哌啶-4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶-4-基) 羰基 } 胺基) 醋酸苯甲酯取代 [({ 5- (苯甲氧基) -2- [(1- { 4- [5- (1-羥基乙基) 吡啶-2-基] 苯基 } 哌啶-4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶-4-基) 羰基) 胺基] 醋酸苯甲酯，以獲得淡褐色固體之標記化合物 (收率 39%) 。

MS m/z : 550 ($M+H$) $^+$;

CC(=O)OC(C)c1cccnc1-c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)Cc3nc(C)c(O)c(=O)NCC(=O)OCCOC(=O)C(C)C1=CC=C(C=C1)N2=CC=CC=C2C3=CC=C(C=C3)N4CCN(CC4)CC5=NC6=C(NC(=O)NCC(=O)OC7=CC=CC=C7)N(C)C=C6OC8=CC=CC=C8

5

酯 (0.24 g, 0.35 mmol) 溶解於二氯甲烷 (30 mL)，並加入無水醋酸 (0.050 mL, 0.52 mmol) 及三乙基胺 (1.8 mL) 後，在室溫下攪拌 12 小時。在反應液中加入無水醋酸 (1.8 mL) 及吡啶 (0.90 mL)，再進行 12 小時攪拌後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯加以萃取。將有機層在減壓下進行濃縮後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.40 (己烷/醋酸乙酯 = 1/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (0.12 g, 0.17 mmol) (收率 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.62 (1H, s), 8.38 (1H, t, J = 5 Hz), 7.90 (2H, d, J = 9 Hz), 7.68-7.63 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 7 Hz), 7.40-7.21 (8H, m), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 5.92 (1H, q, J = 6 Hz), 5.24 (2H, s), 5.11 (2H, s), 4.30 (2H, d, J = 5 Hz), 3.80 (2H, d, J = 13 Hz), 2.88 (2H, d, J = 7 Hz), 2.81 (2H, t, J = 13 Hz), 2.47 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.78 (2H, d, J = 13 Hz), 1.58 (3H, d, J = 6 Hz), 1.57-1.48 (2H, m)。

(2) [({ 2- [(1- { 4- [5- (1-乙醯氧基乙基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸

準照實施例 12- (4)，使用 [({ 2- [(1- { 4- [5- (1-乙醯氧基乙基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基]

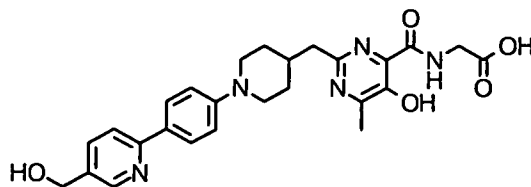
-5-(苯甲氧基)-6-甲基嘧啶-4-基}羰基)胺基)醋酸苯甲酯取代[(5-(苯甲氧基)-2-[(1-{4-{5-(1-羥基乙基)吡啶-2-基}苯基}嘧啶-4-基)甲基]-6-甲基嘧啶-4-基}羰基)胺基)醋酸苯甲酯，以獲得淡黃色固體之標記化合物(收率98%)。

MS m/z : 548 $(M+H)^+$;

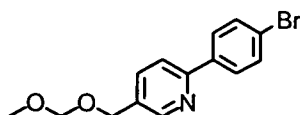
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.40 (1H, t, J = 6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2 Hz), 7.93 (2H, d, J = 9 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 5.83 (1H, q, J = 6 Hz), 3.98 (2H, d, J = 6 Hz), 3.81 (2H, d, J = 12 Hz), 2.79-2.73 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.16-2.08 (1H, m), 2.05 (3H, s), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.52 (3H, d, J = 6 Hz), 1.40-1.30 (2H, m) .

〔實施例 15〕

[({ 5-羟基 -2-[(1-{ 4-[5-(羟基甲基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 氨基] 醋酸



(1) 2 - (4 - 溴 苯 基) - 5 - [(甲 氧 基 甲 氧 基) 甲 基] 吡
啶

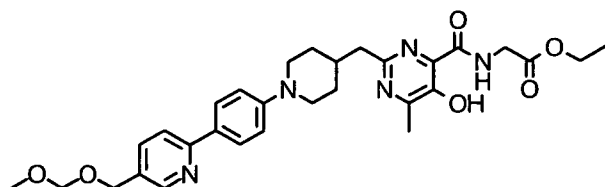


準照實施例 11- (1) ，使用 (6-溴吡啶 -3-基) 甲醇取代溴化 4-溴苯甲基、及使用 4-溴苯基硼酸取代 [[3- (羥基甲基) 苯基] 硼酸，以獲得白色固體之 [6- (4-溴苯基) 吡啶 -3-基] 甲醇 (收率 51%) 。

準照實施例 10- (1) ，使用 [6- (4-溴苯基) 吡啶 -3-基] 甲醇取代 [4- (4-溴苯甲基) 苯基] 甲醇，以獲得白色固體之標記化合物 (收率為定量) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.66 (1H, s), 7.88 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.74 (2H, s), 4.65 (2H, s), 3.43 (3H, s) 。

(2) { [(5-羥基 -2- { [1- (4- { 5- [(甲氧基甲氧基) 甲基] 吡啶 -2-基 } 苯基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸乙酯



準照實施例 1- (9) 、 1- (11) 、 1- (12) ，使用 2- (4-溴苯基) -5- [(甲氧基甲氧基) 甲基] 吡啶取代 [(4'-溴聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 22%) 。

MS m/z : 564 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.37 (1H, s), 8.60 (1H, s),

8.50 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.73 (2H, s), 4.62 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.79 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3.42 (3H, s), 2.84-2.77 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.13-2.07 (1H, m), 1.78 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.54-1.46 (2H, m), 1.33 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

(3) [({ 5-羥基-2- [(1- { 4- [5- (羥基甲基) 吡啶-2-基] 苯基 } 哌啶-4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸

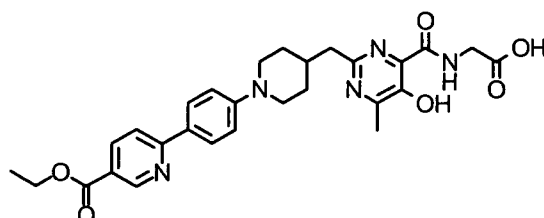
準照實施例 12- (3)、1- (13)，使用 { [(5-羥基-2- { [1- (4- { 5- [(甲氧基甲氧基) 甲基] 吡啶-2-基 } 苯基) 哌啶-4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶-4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸乙酯取代 ({ [5- (苯甲氧基) -2- { [1- (4- { 5- [1- (甲氧基甲氧基) 乙基] 吡啶-2-基 } 苯基) 哌啶-4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸苯甲酯，以獲得黃色固體之標記化合物 (收率 87%)。

MS m/z : 492 ($M+H$)⁺;

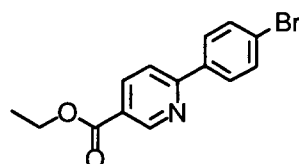
¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.39 (1H, t, $J = 5$ Hz), 8.50 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.28 (1H, t, $J = 5$ Hz), 4.52 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.98 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.80 (2H, d, $J = 13$ Hz), 2.79-2.72 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.17-2.07 (1H, m), 1.68 (2H, d, $J = 13$ Hz), 1.40-1.30 (2H, m)。

[實施例 16]

[({ 2- [(1- { 4- [5- (乙氧基羰基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸



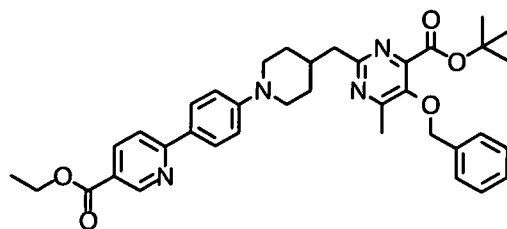
(1) 6- (4-溴苯基) 菸鹼酸乙酯



準照實施例 11- (1) ，使用 6-溴菸鹼酸乙酯取代溴化 4-溴苯甲基、及使用 4-溴苯基硼酸取代 [[3- (羥基甲基) 苯基] 硼酸，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 98%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.44 (2H, q, $J = 7$ Hz), 1.43 (3H, t, $J = 7$ Hz) 。

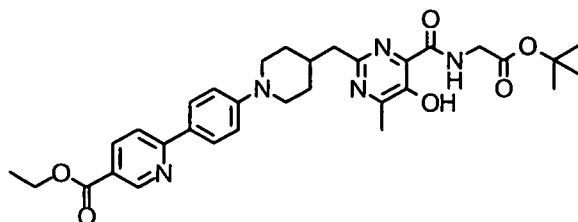
(2) 5- (苯甲氧基) -2- [(1- { 4- [5- (乙氧基羰基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-甲酸三級丁酯



準照實施例 1-(9)，使用 6-(4-溴苯基)菸鹼酸乙酯取代〔(4'-溴聯苯基-4-基)甲氧基〕(三級丁基)二甲基矽烷，以獲得黃色油狀物質之標記化合物(收率 23%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.21 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.43-7.38 (5H, m), 7.00 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.01 (2H, s), 4.42 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3.83 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.91-2.81 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.20-2.12 (1H, m), 1.80 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.59 (9H, s), 1.57-1.48 (2H, m), 1.42 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

(3) 6-{4-[4-({4-[(2-三級丁氧基-2-側氧基乙基) 胺甲醯基] -5-羥基-6-甲基嘧啶-2-基} 甲基) 哌啶-1-基] 苯基} 菸鹼酸乙酯



將 5-(苯甲氧基)-2-〔(1-{4-[5-(乙氧基羰基)吡啶-2-基] 苯基} 哌啶-4-基) 甲基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯 (0.25 g, 0.40 mmol) 溶解於二氯甲烷 (5 mL)，並加入三氟醋酸 (10 mL) 後，在室溫下攪拌 12 小時。

將反應液在減壓下進行濃縮，並加入飽和碳酸氫鈉水溶液後，以醋酸乙酯加以萃取。並將有機層以無水硫酸鈉加以乾燥後，在減壓下餾除溶劑，以獲得 2-〔 (1-〔 4-〔 5-(乙氧基羰基)吡啶-2-基〕苯基〕吡啶-4-基)甲基〕-5-羥基-6-甲基嘧啶-4-甲酸。

將此溶解於四氫呋喃 (20 mL) 及甲醇 (20 mL) 之混合溶劑，並加入甘胺酸三級丁酯 鹽酸鹽 (0.13 g, 0.80 mmol)、氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三氮吡-2-基)-4-甲基嗎福啉鎨 (0.22 g, 0.80 mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.40 mL, 4.0 mmol) 後，在室溫下攪拌 12 小時。將反應液在減壓下進行濃縮，並加入醋酸乙酯後，將有機層以水洗淨。在減壓下餾除溶劑後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.70 (己烷/醋酸乙酯 = 1/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得黃色固體之標記化合物 (0.043 g, 0.073 mmol) (收率 18%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.45 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.46 (1H, t, $J = 5$ Hz), 8.29-8.23 (1H, m), 7.99 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7.74-7.68 (1H, m), 6.99 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4.42 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.12 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.84 (2H, d, $J = 13$ Hz), 2.89-2.79 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.15-2.08 (1H, m), 1.86-1.45 (4H, m), 1.52 (9H, s), 1.42 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

(4) [({ 2- [(1- { 4- [5- (乙氧基羰基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸

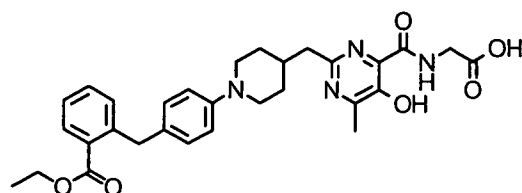
將 6- { 4- [4- ({ 4- [(2-三級丁氧基 -2-側氧基乙基) 胺甲醯基] -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -2-基 } 甲基) 哌啶 -1-基] 苯基 } 菸鹼酸乙酯 (0.043 g, 0.073 mmol) 溶解於二氯甲烷 (5 mL) , 並在室溫下加入三氟醋酸 (5 mL) 後 , 攪拌 12 小時。在反應液中加入鹽酸 (1 M) , 以醋酸乙酯加以萃取 , 將有機層在減壓下進行濃縮。將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司 ; 洗析溶劑 : 醋酸乙酯 / 甲醇) 進行精製後 , 並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.10 (醋酸乙酯 / 甲醇 = 4/1) 的級份在減壓下進行濃縮。將所獲得殘渣溶解於醋酸乙酯 , 並加入二異丙基醚後 , 藉由將所析出的固體使用二異丙基醚加以濾取 , 以獲得淡黃色固體之標記化合物 (0.020 g, 0.037 mmol) (收率 51%) 。

MS m/z : 534 (M+H)⁺ ;

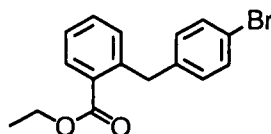
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.36 (1H, brs), 9.06 (1H, d, J = 2 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 8.04 (2H, d, J = 9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8 Hz), 7.04 (2H, d, J = 9 Hz), 4.35 (2H, q, J = 7 Hz), 3.93 (2H, brs), 3.88 (2H, d, J = 12 Hz), 2.83-2.77 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.19-2.11 (1H, m), 1.70 (2H, d, J = 12 Hz), 1.39-1.30 (2H, m), 1.35 (3H, t, J = 7 Hz) 。

[實施例 17]

[({ 2- [(1- { 4- [2- (乙氧基羰基) 苯甲基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羥基 -6-甲基嘓啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸



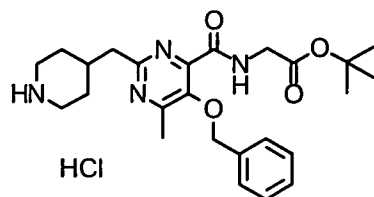
(1) 2- (4-溴苯甲基) 苯甲酸乙酯



準照實施例 11- (1) ，使用 [2- (乙氧基羰基) 苯基] 硼酸取代 [[3- (羥基甲基) 苯基] 硼酸 ，以獲得無色油狀物質之標記化合物 (收率 78%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.33 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7$ Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz) 。

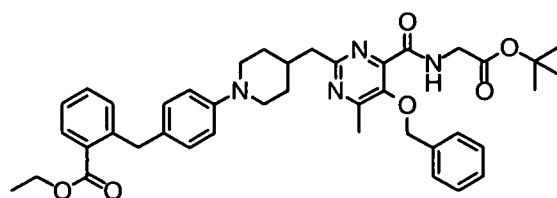
(2) ({ [5- (苯甲氧基) -6-甲基 -2- (哌啶 -4-基甲基) 嘓啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸三級丁酯 鹽酸鹽



準照實施例 1- (11) 、 1- (7) ，使用以實施例 1- (6) 所獲得 5- (苯甲氧基) -2- { [1- (三級丁氧基羰基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-甲酸三級丁酯取代 5- (苯甲氧基) -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-甲酸三級丁酯、及使用甘胺酸三級丁酯鹽酸鹽取代甘胺酸乙酯鹽酸鹽，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 72%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ : 7.46-7.45 (2H, m), 7.36-7.35 (3H, m), 5.11 (2H, s), 4.05 (2H, s), 3.38 (2H, d, $J = 13$ Hz), 2.99 (2H, t, $J = 13$ Hz), 2.90 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.36-2.27 (1H, m), 1.92 (2H, d, $J = 13$ Hz), 1.56-1.49 (2H, m), 1.49 (9H, s) 。

(3) 2- { 4- [4- ({ 5- (苯甲氧基) -4- [(2-三級丁氧基 -2-側氧基乙基) 胺甲醯基] -6-甲基嘧啶 -2-基 } 甲基) 哌啶 -1-基] 苯甲基 } 苯甲酸乙酯



準照實施例 1- (9) ，但是取代 5- (苯甲氧基) -6-甲基 -2- (哌啶 -4-基甲基) 嘧啶 -4-甲酸三級丁酯 鹽酸鹽而使用 ({ [5- (苯甲氧基) -6-甲基 -2- (哌啶 -4-基甲基) 嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸三級丁酯 鹽酸鹽、及取代 [(4'-溴聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷而

使用 2- (4-溴 苯 甲 基) 苯 甲 酸 乙 酯 , 以 獲 得 白 色 固 體 之 標 記 化 合 物 (收 率 72%) 。

MS m/z : 693 (M+H)⁺。

(4) [({ 2- [(1- { 4- [2- (乙 氧 基 羰 基) 苯 甲 基] 苯 基 } 哌 啶 -4-基) 甲 基] -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基 } 羰 基) 胺 基] 醋 酸

準 照 實 施 例 16- (4) 使 用 2- { 4- [4- ({ 5- (苯 甲 氧 基) -4- [(2-三 級 丁 氧 基 -2-側 氧 基 乙 基) 胺 甲 醯 基] -6-甲 基 嘧 啶 -2-基 } 甲 基) 哌 啶 -1-基] 苯 甲 基 } 苯 甲 酸 乙 酯 取 代 6- { 4- [4- ({ 4- [(2-三 級 丁 氧 基 -2-側 氧 基 乙 基) 胺 甲 醯 基] -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -2-基 } 甲 基) 哌 啶 -1-基] 苯 基 } 菸 鹼 酸 乙 酯 , 以 獲 得 黃 色 固 體 之 標 記 化 合 物 (收 率 12%) 。

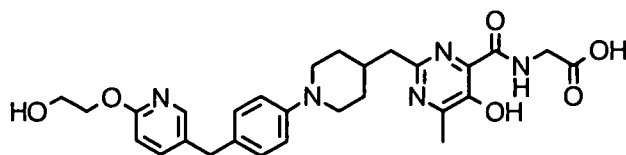
MS m/z : 547 (M+H)⁺;

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.82 (1H, d, J = 8 Hz), 7.46 (1H, t, J = 8 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8 Hz), 7.07 (4H, brs), 4.30 (2H, s), 4.24 (2H, q, J = 7 Hz), 4.05 (2H, s), 3.58 (2H, d, J = 12 Hz), 2.90 (2H, t, J = 12 Hz), 2.84 (2H, d, J = 7 Hz), 2.49 (3H, s), 2.21-2.12 (1H, m), 1.82 (2H, d, J = 12 Hz), 1.62-1.53 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7 Hz)。

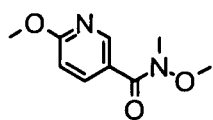


〔實施例 18〕

{ [(5-羥基-2- { [1- (4- { [6- (2-羥基乙氧基) 吡啶-3-基] 甲基 } 苯基) 哌啶-4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶-4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸



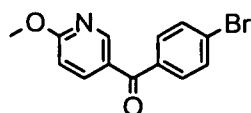
(1) N,6-二甲氧基-N-甲基菸鹼鹽胺



準照實施例 5- (1) , 使用 6-甲氧基菸鹼酸取代 (4'-溴聯苯基-4-基) 醋酸 , 以獲得無色油狀物質之標記化合物 (收率 92%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.65 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 9 Hz), 6.76 (1H, d, J = 9 Hz), 3.99 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.38 (3H, s) 。

(2) (4-溴苯基) (6-甲氧基吡啶-3-基) 甲酮

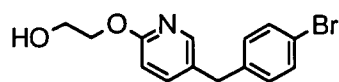


將 1,4-二溴苯 (6.5 g, 27 mmol) 溶解於四氫呋喃 (120 mL) , 並在 -78°C 添加入正丁基鋰之己烷溶液 (2.6 M, 10 mL, 27 mmol) 後 , 在同一溫度下攪拌 30 分鐘。在反應液中加入 N,6-二甲氧基-N-甲基菸鹼鹽胺 (2.7 g, 14 mmol) 之四氫呋喃 (20 mL) 溶液後 , 在 -78°C 下再攪拌 30 分鐘。在反

應液中加入水，以醋酸乙酯加以萃取後，將有機層在減壓下進行濃縮。將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法（MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯）進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.50（己烷/醋酸乙酯 = 10/1）的級份在減壓下進行濃縮，以獲得白色固體之標記化合物（2.8 g, 9.4 mmol）（收率 69%）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.59 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 8 Hz), 7.66 (4H, s), 6.85 (1H, d, J = 8 Hz), 4.03 (3H, s)。

(3) 2- { [5- (4-溴苯甲基) 吡啶 -2-基] 氧基 } 乙醇

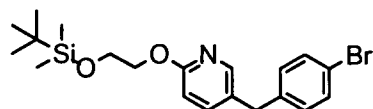


將 (4-溴苯基) (6-甲氧基吡啶 -3-基) 甲酮 (0.88 g, 3.0 mmol)、胼一水合物 (1.5 mL, 30 mmol) 及氫氧化鉀 (0.60 g, 12 mmol) 溶解於乙二醇 (10 mL) 後，在 140℃ 下攪拌 20 分鐘。將反應液冷卻至室溫後加入水，並以二乙基醚加以萃取。將有機層在減壓下進行濃縮後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法（MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯）進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.30（己烷/醋酸乙酯 = 1/1）的級份在減壓下進行濃縮，以獲得無色油狀物質之標記化合物（0.38 g, 1.2 mmol）（收率 41%）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (1H, s), 7.41 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 9 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8 Hz), 6.72

(1H, d, $J = 9$ Hz), 4.48-4.35 (2H, m), 3.97-3.90 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.84-3.75 (1H, m)。

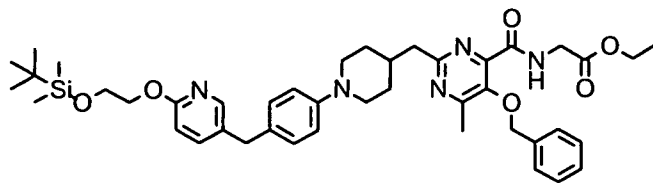
(4) 5-(4-溴苯甲基)-2-{[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙氧基)吡啶



準照實施例 1-(8)，使用 2-{[5-(4-溴苯甲基)吡啶-2-基]氧基}乙醇取代(4'-溴聯苯基-4-基)甲醇，以獲得無色油狀物質之標記化合物(收率 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (1H, s), 7.40 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.37-4.32 (2H, m), 3.98-3.92 (2H, m), 3.83 (2H, s), 0.89 (9H, s), 0.07 (6H, s)。

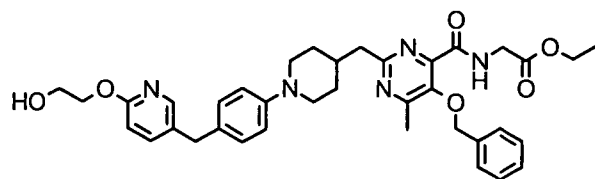
(5) ([5-(苯甲氧基)-2-{[1-(4-{[6-(2-{[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙氧基)吡啶-3-基]甲基}苯基)哌啶-4-基]甲基}-6-甲基嘧啶-4-基]羰基)胺基)醋酸乙酯



準照實施例 1-(9)、1-(11)，使用 5-(4-溴苯甲基)-2-{[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙氧基)吡啶取代[(4'-溴聯苯基-4-基)甲氧基](三級丁基)二甲基矽烷，以獲得標記化合物之粗生成物。

MS m/z : 768 $(M+H)^+$ 。

(6) ({ [5- (苯甲氧基) -2- { [1- (4- { [6- (2-
 羥基乙氧基) 吡啶 -3-基] 甲基 } 苯基) 哌啶 -4-基] 甲基 }
 -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯



將 ({ [5- (苯甲氧基) -2- { [1- (4- { [6- (2- {
 [三級丁基 (二甲基) 矽烷基] 氧基 } 乙氧基) 吡啶 -3-基
] 甲基 } 苯基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰
 基 } 胺基) 醋酸乙酯之粗生成物溶解於四氫呋喃 (20 mL
) , 並在 0℃ 下加入氟化四丁基銨之四氫呋喃溶液 (1.0 M
 、 1.4 mL, 4.8 mmol) 後 , 在同一溫度下攪拌 1 小時。在反
 應液中加入水 , 以醋酸乙酯加以萃取後 , 將有機層在減壓
 下進行濃縮。將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司 ; 洗析溶劑 : 己烷 / 醋酸乙酯) 進行精製 ,
 並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.50 (醋酸乙酯) 的級份
 在減壓下進行濃縮 , 以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (0.31 g, 0.47 mmol) (收率 66%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.95
 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J = 6$ Hz), 7.43-7.32 (5H, m), 7.03 (2H,
 d, $J = 9$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 6$ Hz),
 5.12 (2H, s), 4.46-4.40 (2H, m), 4.27 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.25



(2H, d, $J = 5$ Hz), 4.04-3.96 (1H, m), 3.97-3.90 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.63 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.89 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.69 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.46 (3H, s), 2.11-2.04 (1H, m), 1.76 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.53 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

(7) { [(5-羥基-2- { [1- (4- { [6- (2-羥基乙氧基) 吡啶-3-基] 甲基 } 苯基) 哌啶-4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶-4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸

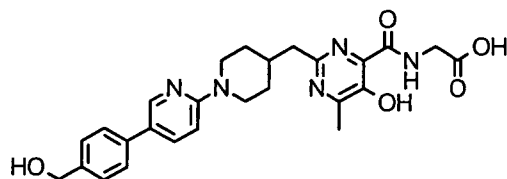
準照實施例 1- (12) 、 1- (13) ，使用 ({ [5- (苯甲氧基) -2- { [1- (4- { [6- (2-羥基乙氧基) 吡啶-3-基] 甲基 } 苯基) 哌啶-4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯取代 ({ [5- (苯甲氧基) -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 50%) 。

MS m/z : 536 ($M+H$)⁺;

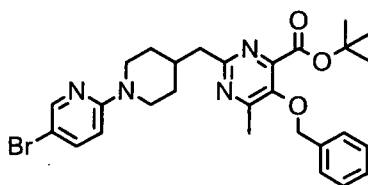
¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.87 (1H, brs), 11.90 (1H, s), 9.39 (1H, t, $J = 5$ Hz), 8.00 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.80 (1H, brs), 4.25-4.16 (2H, m), 4.00 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.74 (2H, s), 3.72-3.63 (2H, m), 3.58 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.76 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.59 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.43 (3H, s), 2.09-2.00 (1H, m), 1.64 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.33 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz)。

〔實施例 19〕

〔 ({ 5-羥基-2-〔 (1- { 5-〔 4- (羥基甲基) 苯基 } 吡啶-2-基 } 哌啶-4-基) 甲基 } -6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺基 } 醋酸



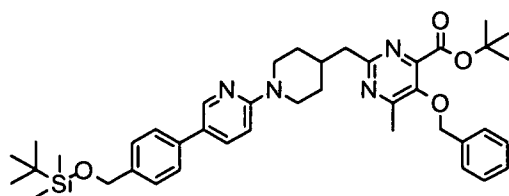
(1) 5- (苯甲氧基) -2- { [1- (5-溴吡啶-2-基) 哌啶-4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯



將 5- (苯甲氧基) -6-甲基-2- (哌啶-4-基甲基) 嘧啶-4-甲酸三級丁酯 鹽酸鹽 (6.5 g, 15 mmol) 、 2,5-二溴吡啶 (5.3 g, 7.5 mmol) 及碳酸鉀 (6.2 g, 45 mmol) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (150 mL) ，並在 100℃ 下攪拌 22 小時。將反應液在減壓下進行濃縮，並加入醋酸乙酯後，將有機層以水洗淨。在減壓下餾除溶劑後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.40 (己烷/醋酸乙酯 = 4/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得無色油狀物質之標記化合物 (2.3 g, 4.1 mmol) (收率 27%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 9 Hz), 7.45-7.33 (5H, m), 6.55 (1H, d, J = 9 Hz), 5.01 (2H, s), 4.21 (2H, d, J = 12 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7 Hz), 2.83 (2H, t, J = 12 Hz), 2.45 (3H, s), 2.24-2.14 (1H, m), 1.75 (2H, d, J = 12 Hz), 1.59 (9H, s), 1.37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz)。

(2) 5-(苯甲氧基)-2-[(1-{5-[4-({ [三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基} 甲基) 苯基]吡啶-2-基} 嘧啶-4-基) 甲基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯



將 5-(苯甲氧基)-2-[(1-(5-溴吡啶-2-基)嘧啶-4-基) 甲基]-6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯 (1.1 g, 2.0 mmol) 溶解於 1,4-二噁烷 (20 mL)，並加入雙頻那醇二硼烷 (bispinacol diborane) (0.60 g, 2.4 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹二氯甲烷錯合物 (0.16 g, 0.20 mmol) 及醋酸鉀 (0.59 g, 6.0 mmol) 後，進行加熱回流 21 小時。將反應液冷卻至室溫後，將不溶物以 Celite (矽藻土) 加以過濾，並將濾液在減壓下進行濃縮，以獲得 5-(苯甲氧基)-6-甲基-2-[(1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)吡啶-2-基]嘧啶-4-基) 甲基]嘧啶-4-甲酸三級丁酯。

將此溶解於甲苯 (16 mL)、乙醇 (10 mL) 及水 (10 mL) 之混合溶劑，並加入三級丁基 [(4-碘苯甲基) 氧基] 二甲基矽烷 (0.84 g, 2.4 mmol)、肆 (三苯基磷) 鈰 (0.46 g, 0.40 mmol) 及碳酸鈉 (1.1 g, 10 mmol) 後，進行加熱回流 1 小時。將反應液冷卻至室溫後，加入水並以醋酸乙酯加以萃取。將有機層在減壓下進行濃縮後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.40 (己烷/醋酸乙酯 = 4/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得淡黃色油狀物質之標記化合物 (0.82 g, 1.2 mmol) (收率 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.43 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 9 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8 Hz), 7.43-7.35 (5H, m), 7.41 (2H, d, J = 8 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9 Hz), 5.01 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.32 (2H, d, J = 12 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7 Hz), 2.83 (2H, t, J = 12 Hz), 2.46 (3H, s), 2.26-2.16 (1H, m), 1.78 (2H, d, J = 12 Hz), 1.60 (9H, s), 1.43 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 0.96 (9H, s), 0.12 (6H, s)。

(3) [({ 5-羥基 -2- [(1- { 5- [4- (羥基甲基) 苯基] 吡啶 -2-基 } 嘓啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘓啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸

準照實施例 1- (10) 至 1- (13)，使用 5- (苯甲氧基) -2- [(1- { 5- [4- ({ [三級丁基 (二甲基) 矽烷基]

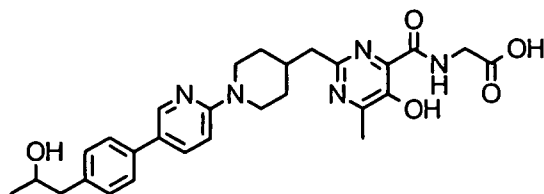
氧基 } 甲基) 苯基 } 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-甲酸三級丁酯取代 5-(苯甲氧基) -2-({ 1-[4'-({ [三級丁基 (二甲基) 矽烷基] 氧基 } 甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-甲酸三級丁酯 , 以獲得白色固體之標記化合物 (收率 50%) 。

MS m/z : 492 ($M+H$)⁺ ;

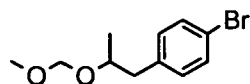
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.99 (1H, brs), 8.42 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 9$ Hz), 5.20 (1H, brs), 4.51 (2H, s), 4.32 (2H, d, $J = 13$ Hz), 3.51 (2H, brs), 2.83 (2H, t, $J = 13$ Hz), 2.74 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.20-2.08 (1H, m), 1.68 (2H, d, $J = 13$ Hz), 1.26 (2H, dq, $J = 13$ Hz, 3 Hz) 。

[實施例 20]

[({ 5-羥基 -2-[(1-{ 5-[4-(2-羥基丙基) 苯基] 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸



(1) 1-溴 -4-[2-(甲氧基甲氧基) 丙基] 苯



準照實施例 6- (3) , 使用 1- (4-溴 苯 基) 丙 烷 -2-醇 取代 2- (4'-溴 聯 苯 基 -4-基) -2-甲 基 丙 烷 -1-醇 , 以 獲 得 無 色 油 狀 物 質 之 標 記 化 合 物 (收 率 89%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.40 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 7$ Hz), 3.96-3.83 (1H, m), 3.18 (3H, s), 2.84-2.73 (1H, m), 2.72-2.61 (1H, m), 1.17 (3H, d, $J = 6$ Hz) 。

(2) [({ 5-羥 基 -2- [(1- { 5- [4- (2-羥 基 丙 基) 苯 基] 吡 啶 -2-基 } 哌 啶 -4-基) 甲 基] -6-甲 基 嘧 啶 -4-基 } 羰 基) 胺 基] 醋 酸

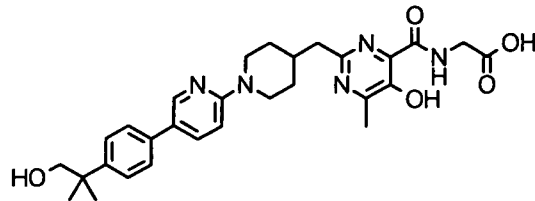
準照實施例 19- (2) 、 1- (10) 至 1- (13) , 使用 1- 溴 -4- [2- (甲 氧 基 甲 氧 基) 丙 基] 苯 取 代 三 級 丁 基 [(4- 碘 苯 甲 基) 氧 基] 二 甲 基 矽 烷 , 以 獲 得 白 色 固 體 之 標 記 化 合 物 (收 率 11%) 。

MS m/z : 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.32 (1H, t, $J = 5$ Hz), 8.40 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 9$ Hz), 4.60 (1H, brs), 4.32 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3.90 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.86-3.80 (1H, m), 2.83 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2.76 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.71-2.63 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.09-2.00 (1H, m), 1.66 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.25 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 1.04 (3H, d, $J = 6$ Hz) 。

〔實施例 21〕

{ ({ 5-羥基-2- { (1- { 5- { 4- (2-羥基-1,1-二甲基乙基) 苯基 } 吡啶-2-基 } 哌啶-4-基) 甲基 } -6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺基 } 醋酸



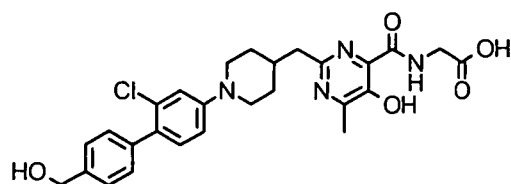
準照實施例 20- (1) 、 20- (2) ， 使用 2- (4-溴苯基) -2-甲基丙烷-1-醇取代 1- (4-溴苯基) 丙烷-2-醇，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 11%) 。

MS m/z : 534 ($M+H$)⁺;

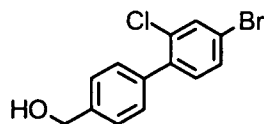
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.42 (1H, t, J = 5 Hz), 8.40 (1H, d, J = 3 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 9 Hz), 4.67 (1H, brs), 4.32 (2H, d, J = 13 Hz), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.42 (2H, s), 2.83 (2H, d, J = 7 Hz), 2.76 (2H, t, J = 12 Hz), 2.44 (3H, s), 2.25-2.10 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1.23 (6H, s)。

〔實施例 22〕

({ [2- ({ 1- [2-氯-4'- (羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



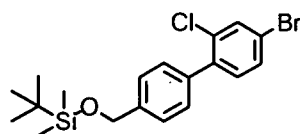
(1) (4'-溴-2'-氯聯苯基-4-基) 甲醇



準照實施例 4-(2)，使用〔4-(羥基甲基)苯基〕硼酸取代 4-溴苯基硼酸、及使用 4-溴-2-氯-1-碘苯取代三級丁基〔2-(4-碘苯基)乙氧基〕二甲基矽烷，以獲得黃色固體之標記化合物(收率 12%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.48-7.40 (5H, m), 7.21 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.77 (2H, d, $J = 6$ Hz), 1.71 (1H, t, $J = 6$ Hz)。

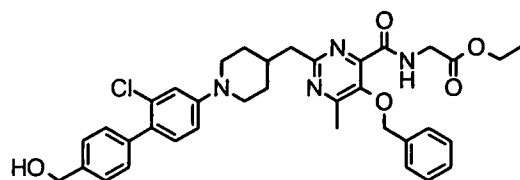
(2) [(4'-溴-2'-氯聯苯基-4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷



準照實施例 1-(8)，使用(4'-溴-2'-氯聯苯基-4-基) 甲醇取代(4'-溴聯苯基-4-基) 甲醇，以獲得無色油狀物質之標記化合物(收率 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7.41-7.36 (4H, m), 7.21 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.80 (2H, s), 0.96 (9H, s), 0.13 (6H, s)。

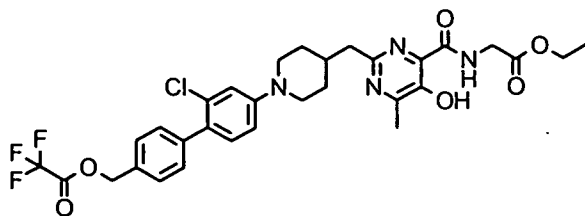
(3) ({ [5- (苯甲氧基) -2- ({ 1- [2-氯 -4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯



準照實施例 1- (9) 至 1- (11) ，使用 [(4'-溴 -2'-氯聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代 [(4'-溴聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得黃色無定形固體之標記化合物 (收率 62%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.53-7.17 (10H, m), 7.00 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5.13 (2H, s), 4.75 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.26 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.90 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.80 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.47 (3H, s), 2.19-2.08 (1H, m), 1.79 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.62-1.45 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz) 。

(4) [({ 2- [(1- { 2-氯 -4'- [(2,2,2-三氟乙醯氧基) 甲基] 聯苯基 -4-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸乙酯



將 ({ [5- (苯 甲 氧 基) -2- ({ 1- [2-氯 -4'- (羥 基 甲 基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 乙 酯 (0.96 g, 1.5 mmol) 溶 解 於 二 氯 甲 烷 (20 mL) , 並 在 氮 氣 環 境 下 加 入 三 氟 醋 酸 (20 mL) 後 , 在 室 溫 下 攪 拌 7 小 時 。 在 反 應 液 中 加 入 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 進 行 中 和 , 以 二 氯 甲 烷 加 以 萃 取 後 , 將 有 機 層 在 減 壓 下 進 行 濃 縮 。 將 所 獲 得 殘 渣 以 矽 凝 膠 管 柱 式 層 析 法 (MORITEX 公 司 ; 洗 析 溶 劑 : 二 氯 甲 烷 / 醋 酸 乙 酯) 進 行 精 製 , 並 將 對 應 於 薄 層 層 析 法 之 R_f 值 = 0.80 (二 氯 甲 烷 / 醋 酸 乙 酯 = 4/1) 的 級 份 在 減 壓 下 進 行 濃 縮 , 以 獲 得 黃 色 油 狀 物 質 之 標 記 化 合 物 (0.74 g, 1.3 mmol) (收 率 90%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.39 (1H, s), 8.50 (1H, t, $J = 5 \text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.43 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 6.99 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 5.40 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J = 7 \text{ Hz}$), 4.23 (2H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 3.73 (2H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 2.84 (2H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 2.79 (2H, t, $J = 12 \text{ Hz}$), 2.55 (3H, s), 2.14-2.04 (1H, m), 1.78 (2H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 1.49 (2H, q, $J = 12 \text{ Hz}$), 1.33 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$) 。

(5) ({ [2- ({ 1- [2-氯 -4'- (羥 基 甲 基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸

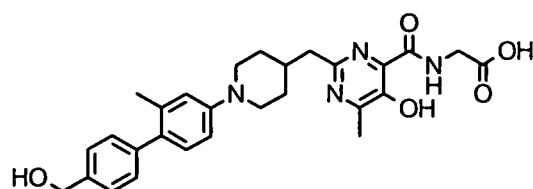
準照實施例 1- (13) , 使用 ({ [2- ({ 1- [2-氯 -4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -5-羥基 -6- 甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯取代 ({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯 , 以獲得白色固體之標記化合物 (收率 55%) 。

M.S m/z: 525 (M+H)⁺ ;

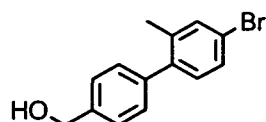
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.34 (1H, t, J = 5 Hz), 7.37-7.32 (4H, m), 7.20 (1H, d, J = 9 Hz), 7.01 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 9 Hz), 5.22 (1H, brs), 4.53 (2H, s), 3.92 (2H, d, J = 5 Hz), 3.76 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.74 (2H, t, J = 12 Hz), 2.44 (3H, s), 2.15-2.05 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 12 Hz), 1.34 (2H, q, J = 12 Hz) 。

[實施例 23]

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) -2-甲基聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



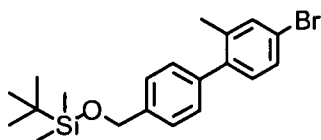
(1) (4'-溴 -2'-甲基聯苯基 -4-基) 甲醇



準照實施例 4- (2) ，使用 [4- (羥基甲基) 苯基] 硼酸取代 (4-溴苯基) 硼酸、及使用 4-溴-1-碘-2-甲基苯取代三級丁基 [2- (4-碘苯基) 乙氧基] 二甲基矽烷，以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (收率 7.1%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.45-7.41 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.77 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.24 (3H, s), 1.70 (1H, t, $J = 6$ Hz) 。

(2) [(4'-溴-2'-甲基聯苯基-4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷



準照實施例 1- (8) ，使用 (4'-溴-2'-甲基聯苯基-4-基) 甲醇取代 (4'-溴聯苯基-4-基) 甲醇，以獲得無色油狀物質之標記化合物 (收率 89%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (1H, s), 7.39-7.34 (3H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.79 (2H, s), 2.24 (3H, s), 0.97 (9H, s), 0.13 (6H, s) 。

(3) ({ [5-羥基-2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) -2-甲基聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸

準照實施例 1- (9) 至 1- (13) ，使用 [(4'-溴-2'-甲基聯苯基-4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代

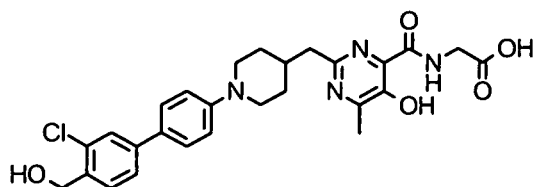
[(4'-溴聯苯基-4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷
，以獲得淡黃白色固體之標記化合物 (收率 27%) 。

MS m/z : 505 (M+H)⁺ ;

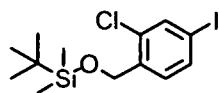
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.15 (1H, brs), 7.33 (2H, d, J = 8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8 Hz), 6.84 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 8 Hz), 4.52 (2H, s), 3.75-3.66 (4H, m), 2.77 (2H, d, J = 7 Hz), 2.66 (2H, t, J = 12 Hz), 2.43 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.10-1.99 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, q, J = 12 Hz) 。

[實施例 24]

({ [2- ({ 1- [3'-氯-4'- (羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



(1) 三級丁基 [(2-氯-4-碘苯甲基) 氧基] 二甲基矽烷



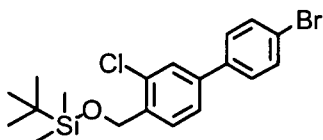
將 2-氯-4-碘苯甲酸 (5.0 g, 18 mmol) 溶解於四氫呋喃 (7 mL) ，並在 0℃ 下加入硼烷-四氫呋喃錯合物之四氫呋喃溶液 (1 M, 21 mL, 23 mmol) 後，在室溫下攪拌 3 天。在反應液中加入水及飽和碳酸氫鈉水溶液後，以醋酸乙

酯加以萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液加以洗淨，以無水硫酸鈉加以乾燥後，在減壓下餾除溶劑，以獲得白色固體之（2-氯-4-碘苯基）甲醇（4.8 g, 18 mmol（收率為定量））。

準照實施例 1-（8），使用（2-氯-4-碘苯基）甲醇取代（4'-溴聯苯基-4-基）甲醇，以獲得無色油狀物質之標記化合物（收率 95%）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 9$ Hz), 4.72 (2H, s), 0.95 (9H, s), 0.12 (6H, s)。

（2）〔（4'-溴-3-氯聯苯基-4-基）甲氧基〕（三級丁基）二甲基矽烷



準照實施例 11-（1），使用三級丁基〔（2-氯-4-碘苯基）氧基〕二甲基矽烷取代溴化 4-溴苯基、及使用（4-溴苯基）硼酸取代〔〔3-（羥基甲基）苯基〕硼酸，以獲得無色油狀物質之標記化合物（收率 96%）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.52-7.41 (4H, m), 4.82 (2H, s), 0.98 (9H, s), 0.15 (6H, s)。

（3）（〔〔2-（〔1-〔3'-氯-4'-（羥基甲基）聯苯基-4-基〕吡啶-4-基〕甲基〕-5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基〕羰基〕胺基〕醋酸

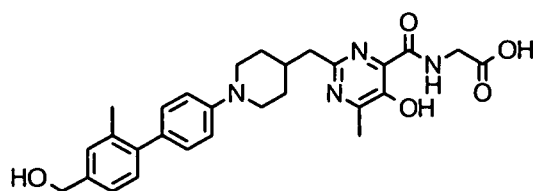
準照實施例 1-(9) 至 1-(13)，使用〔(4'-溴-3-氯聯苯基-4-基)甲氧基〕(三級丁基)二甲基矽烷取代〔(4'-溴聯苯基-4-基)甲氧基〕(三級丁基)二甲基矽烷，以獲得黃白色固體之標記化合物(收率 31%)。

MS m/z : 525 ($M+H$)⁺;

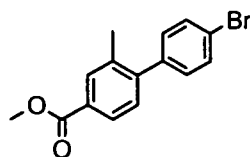
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.90 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.42 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.61-7.51 (5H, m), 7.02-6.96 (2H, m), 5.38 (1H, brs), 4.57 (2H, d, $J = 5$ Hz), 4.00 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.75 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.80-2.66 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.16-2.04 (1H, m), 1.67 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.35 (2H, q, $J = 12$ Hz)。

〔實施例 25〕

({ [5-羥基-2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) -2'-甲基聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



(1) 4'-溴-2-甲基聯苯基-4-甲酸甲酯

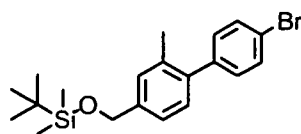


準照實施例 19-(2)，使用 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯取代 5-(苯甲氧基)-2- { [1-(5-溴吡啶-2-基) 哌啶-4-基

〕甲基}-6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯、及使用 1-溴-4-碘苯取代三級丁基〔(4-碘苯甲基)氧基〕二甲基矽烷，以獲得白色固體之標記化合物（收率 23%）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 9$ Hz), 3.94 (3H, s), 2.30 (3H, s)。

(2) 〔(4'-溴-2-甲基聯苯基-4-基)甲氧基〕(三級丁基)二甲基矽烷



準照實施例 6-(2)，使用 4'-溴-2-甲基聯苯基-4-甲酸甲酯取代 2-(4'-溴聯苯基-4-基)-2-甲基丙酸乙酯，以獲得無色油狀物質之(4'-溴-2-甲基聯苯基-4-基)甲醇（收率 97%）。

準照實施例 1-(8)，使用(4'-溴-2-甲基聯苯基-4-基)甲醇取代(4'-溴聯苯基-4-基)甲醇，以獲得無色油狀物質之標記化合物（收率 71%）。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.24-7.14 (5H, m), 4.75 (2H, s), 2.25 (3H, s), 0.96 (9H, s), 0.13 (6H, s)。

(3) (〔5-羥基-2-(〔1-(4'-(羥基甲基)-2'-甲基聯苯基-4-基〕嘧啶-4-基)甲基]-6-甲基嘧啶-4-基〕羰基)胺基)醋酸

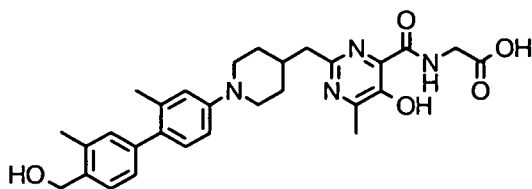
準照實施例 1- (9) 至 1- (13) ，使用 [(4'-溴 -2-甲基聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代 [(4'-溴聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得淡黃白色固體之標記化合物 (收率 17%) 。

MS m/z : 505 $(M+H)^+$;

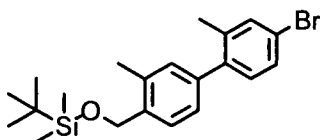
1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.94 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 7.20-7.08 (5H, m), 6.99-6.94 (2H, m), 4.47 (2H, s), 3.99 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.71 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.79 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.68 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.13-2.02 (1H, m), 1.69 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.37 (2H, q, $J = 12$ Hz) 。

[實施例 26]

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基 甲基) -2,3'-二甲基聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



(1) [(4'-溴 -2',3-二甲基聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷



準照實施例 19- (2) , 使用 [(4-溴 -2-甲基苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代 5- (苯甲氧基) -2- { [1- (5-溴吡啶 -2-基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-甲酸三級丁酯、及使用 4-溴 -1-碘 -2-甲基苯取代三級丁基 [(4-碘苯甲基) 氧基] 二甲基矽烷, 以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (收率 34%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.04 (1H, s), 4.75 (2H, s), 2.30 (3H, s), 2.24 (3H, s), 0.97 (9H, s), 0.13 (6H, s)。

(2) ({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) -2,3'-二甲基聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸

準照實施例 1- (9) 至 1- (13) , 使用 [(4'-溴 -2',3'-二甲基聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代 [(4'-溴聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷, 以獲得淡黃白色固體之標記化合物 (收率 45%) 。

MS m/z : 519 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

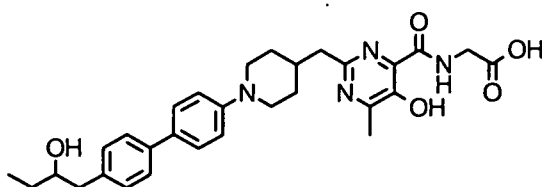
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.36 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6.83 (1H, s), 6.79 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.51 (2H, s), 3.96 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.70 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.44 (3H, s),



2.27 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.13-2.02 (1H, m), 1.68 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.37 (2H, q, $J = 12$ Hz)。

[實施例 27]

({ [5-羥基 -2-({ 1-[4'-(2-羥基丁基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



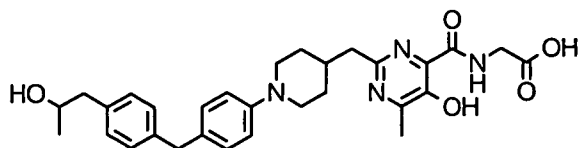
準照實施例 5-(2) 至 5-(5)，使用乙基鋰之苯與環己烷的混合溶液 (苯 / 環己烷 = 9/1) 取代甲基鋰之二乙基醚溶液，以獲得淡黃色固體之標記化合物 (收率 3.6%)。

MS m/z : 533 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.89 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.29 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 5$ Hz), 4.00 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.86-3.80 (1H, m), 3.73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.74-2.67 (2H, m), 2.63 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.15-2.03 (1H, m), 1.68 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.36 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 1.35-1.22 (2H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

〔實施例 28〕

〔 ({ 5-羥基 -2- { (1- { 4- [4- (2-羥基 丙基) 苯 甲 基] 苯 基 } 哌 啶 -4-基) 甲 基 } -6-甲 基 嘧 啶 -4-基 } 羰 基) 胺 基] 醋 酸



準照實施例 19- (2) ，使用 1-溴 -4- [2- (甲 氧 基 甲 氧 基) 丙 基] 苯 取 代 5- (苯 甲 氧 基) -2- { [1- (5-溴 吡 啶 -2-基) 哌 啶 -4-基] 甲 基 } -6-甲 基 嘧 啶 -4-甲 酸 三 級 丁 酯 、 及 使用 1-溴 -4- (溴 甲 基) 苯 取 代 三 級 丁 基 [(4-碘 苯 甲 基) 氧 基] 二 甲 基 矽 烷 ， 以 獲 得 黃 色 油 狀 物 質 之 1-溴 -4- { 4- [2- (甲 氧 基 甲 氧 基) 丙 基] 苯 甲 基 } 苯 之 粗 生 成 物 。

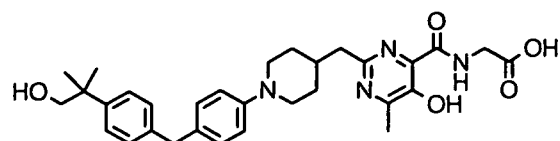
準照實施例 1- (9) 至 1- (13) ，使用 1-溴 -4- { 4- [2- (甲 氧 基 甲 氧 基) 丙 基] 苯 甲 基 } 苯 之 粗 生 成 物 取 代 [(4'-溴 聯 苯 基 -4-基) 甲 氧 基] (三 級 丁 基) 二 甲 基 矽 烷 ， 以 獲 得 白 色 固 體 之 標 記 化 合 物 (收 率 15%) 。

MS m/z : 533 ($M+H$)⁺ ;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.87 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.42 (1H, t, J = 5 Hz), 7.08 (4H, s), 7.03 (2H, d, J = 7 Hz), 6.83 (2H, d, J = 7 Hz), 4.53 (1H, brs), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.76 (2H, s), 3.79-3.72 (1H, m), 3.58 (2H, d, J = 12 Hz), 2.76 (2H, t, J = 7 Hz), 2.66-2.45 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.09-2.00 (1H, m), 1.66 (2H, d, J = 12 Hz), 1.35 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6 Hz) 。

〔實施例 29〕

〔 ({ 5-羥基-2-〔 (1-〔4-〔4-(2-羥基-1,1-二甲基乙基) 苯甲基〕 苯基〕 哌啶-4-基〕 甲基〕 -6-甲基嘧啶-4-基〕 羰基〕 胺基〕 醋酸



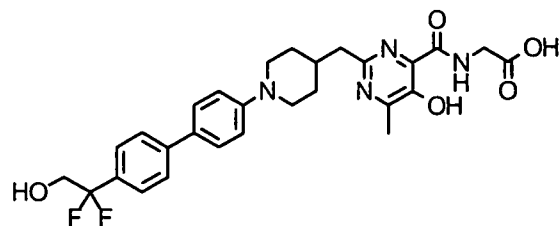
準照實施例 28 使用 1-溴-4-〔2-(甲氧基甲氧基)-1,1-二甲基乙基〕 苯取代 1-溴-4-〔2-(甲氧基甲氧基) 丙基〕 苯，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 12%)。

MS m/z : 547 ($M+H$)⁺;

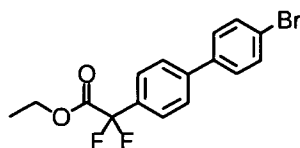
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.92 (1H, s), 9.43 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 5$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 5$ Hz), 7.04 (2H, brs), 6.84 (2H, brs), 4.65 (1H, brs), 4.00 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.76 (2H, s), 3.58 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3.42 (2H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.11-2.00 (1H, m), 1.66 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.36 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 1.17 (6H, s)。

〔實施例 30〕

〔 ({ [2- ({ 1- [4'- (1,1-二氟-2-羥基乙基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基] 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基] 胺基) 醋酸



(1) (4'-溴聯苯基-4-基) (二氟) 醋酸乙酯

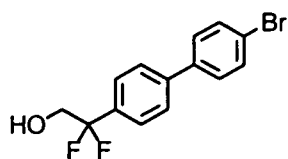


準照實施例 11-(1)，使用 4-碘苯基醋酸乙酯取代溴化 4-溴苯甲基、及使用 (4-溴苯基) 硼酸取代 [[3-(羥基甲基) 苯基] 硼酸，以獲得白色固體之 (4'-溴聯苯基-4-基) 醋酸乙酯 (收率 71%)。

(4'-溴聯苯基-4-基) 醋酸乙酯 (3.1 g, 9.8 mmol) 溶解於四氫呋喃 (50 mL)，並在氮氣環境下，在 -78℃ 下加入六甲基二矽氮烷鋰之四氫呋喃溶液 (1 M, 12 mL, 12 mmol) 並攪拌 20 分鐘後，在同一溫度下加入 N-氟苯磺醯亞胺 (3.7 g, 12 mmol)，並攪拌 20 分鐘。在反應液中，在 -78℃ 下加入六甲基二矽氮烷鋰之四氫呋喃溶液 (1 M, 12 mL, 12 mmol) 並攪拌 20 分鐘後，在同一溫度下加入 N-氟苯磺醯亞胺 (3.7 g, 12 mmol) 且再攪拌 1 小時。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以醋酸乙酯加以萃取，將萃取液在減壓下進行濃縮。將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.70 (己烷/醋酸乙酯 = 4/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得淡黃色油狀物質之標記化合物 (2.8 g, 7.8 mmol) (收率 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.33 (2H, q, $J = 7$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

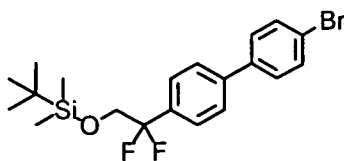
(2) 2-(4'-溴聯苯基-4-基)-2,2-二氟乙醇



將 (4'-溴聯苯基-4-基) (二氟) 醋酸乙酯 (2.8 g, 7.8 mmol) 溶解於甲醇 (20 mL)，並在 0°C 下加入硼氫化鈉 (0.59 g, 16 mmol) 後，在室溫下攪拌 30 分鐘。將反應液在減壓下進行濃縮，並對殘渣加入鹽酸 (1 M) 後，以醋酸乙酯加以萃取，並將有機層以無水硫酸鈉加以乾燥。在減壓下餾除溶劑後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.50 (己烷/醋酸乙酯 = 1/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得白色固體之標記化合物 (2.4 g, 7.7 mmol (收率 99%))。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.64-7.58 (6H, m), 7.49-7.44 (2H, m), 4.02 (2H, dt, $J = 13$ Hz, 6 Hz)。

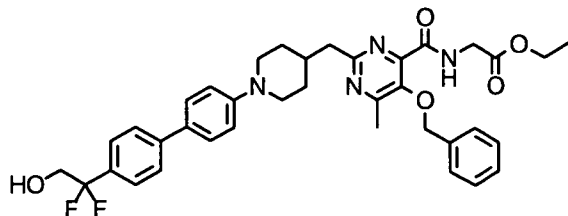
(3) [2-(4'-溴聯苯基-4-基)-2,2-二氟乙氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷



準照實施例 1-(8)，使用 2-(4'-溴聯苯基-4-基)-2,2-二氟乙醇取代 (4'-溴聯苯基-4-基) 甲醇，以獲得無色油狀物質之標記化合物 (收率 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.61-7.56 (6H, m), 7.47 (2H, d, $J = 7$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 12$ Hz), 0.85 (9H, s), 0.02 (6H, s)。

(4) ({ [5-(苯甲氧基)-2-({ 1-[4'-(1,1-二氟-2-羥基乙基)聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯



準照實施例 1-(9) 至 1-(11)，使用 [2-(4'-溴聯苯基-4-基)-2,2-二氟乙氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代 [(4'-溴聯苯基-4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 59%)。

MS m/z : 659 ($M+H$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.55-7.48 (6H, m), 7.41-7.35 (3H, m), 7.01 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.12 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 6$ Hz), 4.24 (2H, d, $J = 5$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 13$ Hz), 3.76 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.90 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.80 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.47 (3H, s), 2.19-2.08 (1H, m), 1.78 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.60-1.48 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 6$ Hz)。

(5) ({ [2- ({ 1- [4'- (1,1-二氟-2-羥基乙基) 聯
 苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基]
 羰基 } 胺基) 醋酸

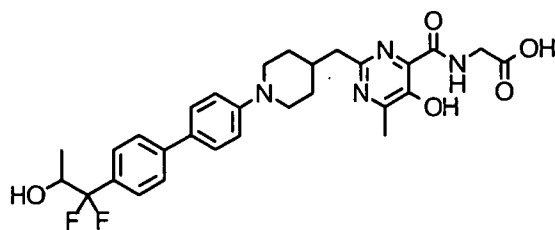
準照實施例 1- (12) 、 1- (13) ，使用 ({ [5- (苯
 甲氧基) -2- ({ 1- [4'- (1,1-二氟-2-羥基乙基) 聯苯基-4-
 基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基)
 醋酸乙酯取代 ({ [5- (苯甲氧基) -2- ({ 1- [4'- (羥基
 甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基
] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯，以獲得淡黃色固體之標記化合
 物 (收率 84%) 。

MS m/z : 541 ($M+H$)⁺ ;

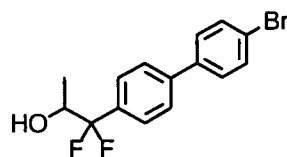
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.92 (1H, s), 9.43 (1H,
 t, J = 6 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8 Hz),
 7.54 (2H, d, J = 8 Hz), 7.09-6.97 (2H, m), 5.67 (1H, brs),
 4.02 (2H, d, J = 6 Hz), 3.87 (2H, t, J = 14 Hz), 3.76 (2H, d,
 J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.78-2.67 (2H, m), 2.45
 (3H, s), 2.18-2.06 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz),
 1.43-1.31 (2H, m) 。

[實施例 31]

({ [2- ({ 1- [4'- (1,1-二氟-2-羥基丙基) 聯苯基
 -4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基
 } 胺基) 醋酸



(1) 1-(4'-溴聯苯基-4-基)-1,1-二氟丙烷-2-醇



將實施例 30-(1) 所獲得之 (4'-溴聯苯基-4-基) (二氟) 醋酸乙酯 (1.8 g, 5.1 mmol) 溶解於四氫呋喃 (20 mL)，並在氮氣環境下，在 -78℃ 下加入甲基鋰之二乙基醚溶液 (1.1 M, 14 mL, 15 mmol) 後，在同一溫度下攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以醋酸乙酯加以萃取，將萃取液在減壓下進行濃縮，以獲得淡黃色油狀物質之 1-(4'-溴聯苯基-4-基)-1,1-二氟丙酮。

將此溶解於四氫呋喃 (30 mL)，並加入硼氫化鈉 (0.59 g, 16 mmol) 後，在室溫下攪拌 30 分鐘。在反應液中加入鹽酸 (1 M)，以醋酸乙酯加以萃取，將萃取液以飽和氯化鈉水溶液加以洗淨，並將有機層以無水硫酸鈉加以乾燥。在減壓下餾除溶劑後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/醋酸乙酯) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.30 (己烷/醋酸乙酯 = 4/1) 的級份在減壓下進行濃縮，以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (0.89 g, 2.7 mmol) (收率 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.63-7.57 (6H, m), 7.46 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.25-4.16 (1H, m), 1.27 (3H, d, $J = 7$ Hz)。

(2) ({ [2- ({ 1- [4'- (1,1-二氟-2-羥基丙基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸

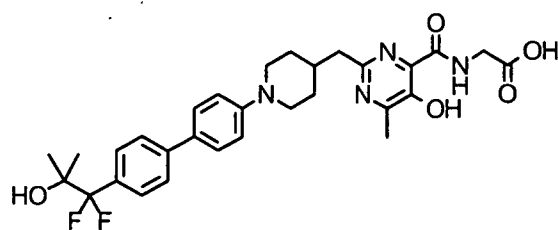
準照實施例 1- (9) 、 1- (11) 至 1- (13) ，使用 1- (4'-溴聯苯基-4-基) -1,1-二氟丙烷-2-醇取代 [(4'-溴聯苯基-4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得淡黃色固體之標記化合物 (收率 19%) 。

MS m/z : 555 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

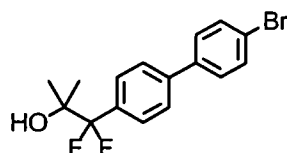
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.93 (1H, s), 9.44 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.70-7.52 (4H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.13-4.04 (1H, m), 4.01 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.79-3.70 (2H, m), 2.84-2.72 (2H, m), 2.80 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.21-2.10 (1H, m), 1.78-1.69 (2H, m), 1.52-1.33 (2H, m), 1.10 (3H, d, $J = 6$ Hz)。

[實施例 32]

({ [2- ({ 1- [4'- (1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



(1) 1-(4'-溴聯苯基-4-基)-1,1-二氟-2-甲基丙烷-2-醇



將在實施例 30-(1) 所獲得之 (4'-溴聯苯基-4-基) (二氟) 醋酸乙酯 (0.10 g, 0.28 mmol) 溶解於四氫呋喃 (20 mL), 並在氮氣環境下, 在室溫下加入碘化甲基鎂之二乙基醚溶液 (3.0 M, 1.0 mL, 3.0 mmol) 後, 在同一溫度下攪拌 5 小時。在反應液中加入鹽酸 (1 M), 以醋酸乙酯加以萃取, 將萃取液以無水硫酸鈉加以乾燥。在減壓下餾除溶劑後, 將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司; 洗析溶劑: 己烷/醋酸乙酯) 以進行精製, 並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.35 (己烷/醋酸乙酯 = 4/1) 的級份在減壓下進行濃縮, 以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (0.063 g, 0.18 mmol) (收率 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.63-7.56 (6H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8$ Hz), 1.35 (6H, s)。

(2) ({ [2-({ 1-(4'-(1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸

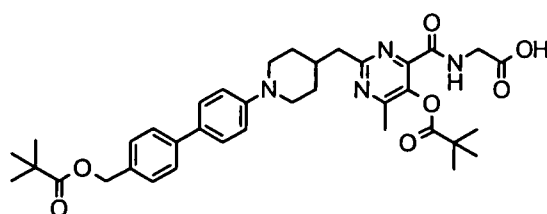
準照實施例 1- (9) 、 1- (11) 至 1- (13) ， 使用 1- (4'-溴聯苯基-4-基) -1,1-二氟-2-甲基丙烷-2-醇取代 [(4'-溴聯苯基-4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得淡黃色固體之標記化合物 (收率 11%) 。

MS m/z : 569 (M+H)⁺ ;

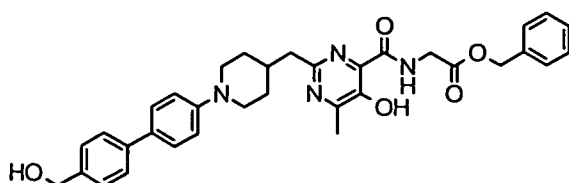
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.92 (1H, s), 9.43 (1H, t, J = 6 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8 Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.49 (2H, d, J = 8 Hz), 7.08-7.00 (2H, m), 4.00 (2H, d, J = 6 Hz), 3.76 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.78-2.70 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.70 (2H, d, J = 12 Hz), 1.44-1.32 (2H, m), 1.19 (6H, s) 。

[實施例 33]

{ [(5- [(2,2-二甲基丙醯基) 氧基] -2- { [1- (4'- { [(2,2-二甲基丙醯基) 氧基] 甲基 } 聯苯基-4-基) 哌啶-4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶-4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸



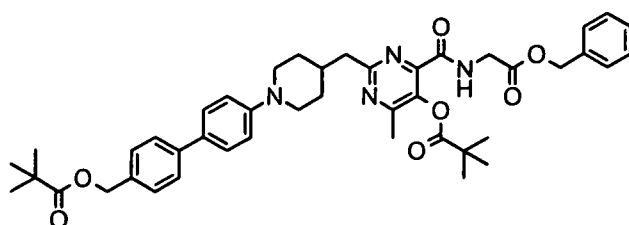
(1) ({ [5-羥基-2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸苯甲酯



將在實施例 1- (13) 所獲得之 ({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基 甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基 嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸 (0.30 g, 0.61 mmol) 溶解於二氯甲烷 (10 mL) , 並加入溴化苯甲基 (0.21 g, 1.2 mmol) 及三乙基胺 (0.26 mL, 1.8 mmol) 後 , 在室溫下攪拌兩天。將反應液在減壓下進行濃縮後 , 將所獲得殘渣矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司 ; 洗析溶劑 : 二氯甲烷 / 甲醇) 以進行精製 , 並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.55 (二氯甲烷 / 甲醇 = 10/1) 的級份在減壓下進行濃縮 , 以獲得淡黃色固體之標記化合物 (0.14 g, 0.24 mmol) (收率 39%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.34 (1H, s), 8.50 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.42-7.34 (5H, m), 7.00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.25 (2H, s), 4.72 (2H, s), 4.28 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.83 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.54 (3H, s), 2.12-1.99 (1H, m), 1.77 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.71-1.43 (2H, m) 。

(2) 三甲基乙酸 4- { [2- (苯甲氧基) -2-側氧基乙基] 胺甲醯基 } -2- { [1- (4'- { [(2,2-二甲基丙醯基) 氧基] 甲基 } 聯苯基 -4-基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -5-基



將 ({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基 甲基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋酸 苯 甲 酯 (0.025 g, 0.043 mmol) 及 三 甲 基 乙 醯 基 氯 (0.016 g, 0.13 mmol) 溶 解 於 二 氯 甲 烷 (3 mL) , 並 加 入 吡 啶 (0.010 mL, 0.12 mmol) 及 4-二 甲 基 胺 基 吡 啶 (0.016 g, 0.13 mmol) 後 , 在 室 溫 下 攪 拌 兩 天 。 將 反 應 液 在 減 壓 下 進 行 濃 縮 後 , 將 所 獲 得 殘 渣 以 矽 凝 膠 管 柱 式 層 析 法 (MORITEX 公 司 ; 洗 析 溶 劑 : 二 氯 甲 烷 / 甲 醇) 進 行 精 製 , 並 將 對 應 於 薄 層 層 析 法 之 R_f 值 = 0.35 (己 烷 / 醋 酸 乙 酯 = 2/1) 的 級 份 在 減 壓 下 進 行 濃 縮 , 以 獲 得 淡 黃 色 固 體 之 標 記 化 合 物 (0.017 g, 0.022 mmol) (收 率 52%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.44 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.40-7.32 (7H, m), 7.00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.22 (2H, s), 5.13 (2H, s), 4.24 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.74 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.92 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.77 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.47 (3H, s), 2.18-2.04 (1H, m), 1.80 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.61-1.47 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.24 (9H, s)。

(3) { [(5- [(2,2-二 甲 基 丙 醯 基) 氧 基] -2- { [1- (4'- { [(2,2-二 甲 基 丙 醯 基) 氧 基] 甲 基 } 聯 苯 基 -4-

基) 嘧啶 -4-基 } 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-基) 羰基 } 胺基 }
醋酸

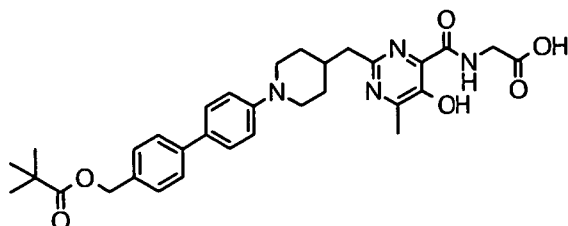
準照實施例 12-(4)，使用三甲基乙酸 4- { [2-(苯甲氧基) -2-側氧基乙基] 胺甲醯基 } -2- { [1-(4'- { [(2,2-二甲基丙醯基) 氧基] 甲基 } 聯苯基 -4-基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -5-基酯取代 [({ 5-(苯甲氧基) -2- [(1- { 4- [5-(1-羥基乙基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸苯甲酯，以獲得淡黃色固體之標記化合物 (收率 43%) 。

MS m/z : 659 $(M+H)^+$;

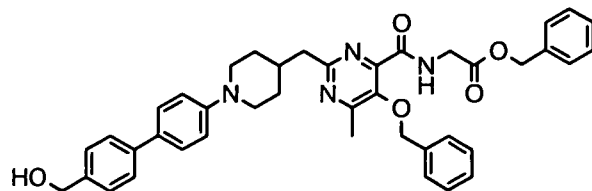
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.71 (1H, brs), 7.47 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8 Hz), 5.10 (2H, s), 3.80 (2H, brs), 3.56 (2H, d, J = 12 Hz), 2.79 (2H, d, J = 7 Hz), 2.57 (2H, t, J = 12 Hz), 2.32 (3H, s), 2.05-1.91 (1H, m), 1.64 (2H, d, J = 12 Hz), 1.45-1.31 (2H, m), 1.28 (9H, s), 1.22 (9H, s) .

〔實施例 34〕

{ [(2- { [1- (4'- { [(2,2-二 甲 基 丙 醯 基) 氧 基] 甲 基 } 聯 苯 基 -4-基) 哌 啶 -4-基] 甲 基 } -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基) 羧 基] 胺 基 } 醋 酸



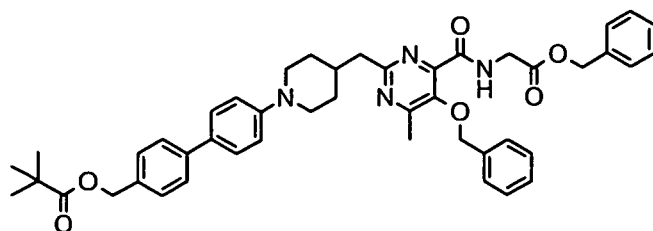
(1) ({ [5- (苯甲氧基) -2- ({ 1- [4'- (羥基甲
基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基]
羰基 } 胺基) 醋酸苯甲酯



準照實施例 1- (11) ，使用甘胺酸苯甲酯取代甘胺酸
乙酯 鹽酸鹽 ，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 42%
) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.56
(2H, d, $J = 8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8$
Hz), 7.42-7.31 (10H, m), 7.00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.24 (2H,
s), 5.11 (2H, s), 4.72 (2H, d, $J = 5$ Hz), 4.30 (2H, d, $J = 5$
Hz), 3.74 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.89 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.78
(2H, t, $J = 12$ Hz), 2.46 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.78
(2H, d, $J = 12$ Hz), 1.65 (1H, t, $J = 5$ Hz), 1.60-1.48 (2H, m)
。

(2) 三甲基乙酸 [4'- (4- { [5- (苯甲氧基) -4-
{ [2- (苯甲氧基) -2-側氧基乙基] 胺甲醯基 } -6-甲基嘧
啶 -2-基] 甲基 } 哌啶 -1-基) 聯苯基 -4-基] 甲酯 (methyl)



準照實施例 33- (2) , 使用 ({ [5- (苯甲氧基) -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸苯甲酯取代 ({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸苯甲酯 , 以獲得淡黃色油狀物質之標記化合物 (收率 79%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.42-7.33 (10H, m), 7.00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.24 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.11 (2H, s), 4.30 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.75 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.89 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.78 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.47 (3H, s), 2.18-2.06 (1H, m), 1.79 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.60-1.47 (2H, m), 1.24 (9H, s)。

(3) { [(2- { [1- (4'- { [(2,2-二甲基丙醯基) 氧基] 甲基 } 聯苯基 -4-基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基) 羰基 } 胺基 } 醋酸

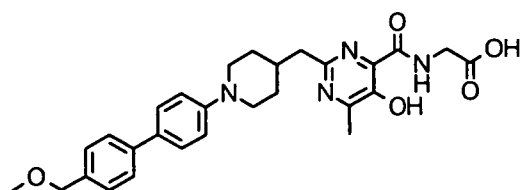
準照實施例 12- (4) , 使用三甲基乙酸 [4'- (4- { [5- (苯甲氧基) -4- { [2- (苯甲氧基) -2-側氧基乙基] 胺甲醯基 } -6-甲基嘧啶 -2-基] 甲基 } 哌啶 -1-基) 聯苯基 -4-基] 甲酯取代 [({ 5- (苯甲氧基) -2- [(1- { 4- [5- (1-羥基乙基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸苯甲酯 , 以獲得黃色固體之標記化合物 (收率 28%) 。

MS m/z : 575 ($M+H$)⁺;

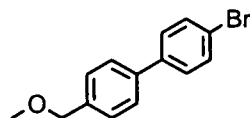
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 11.53 (1H, brs), 8.58 (1H, brs), 7.51 (4H, d, $J = 8$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.12 (2H, s), 3.69 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3.52 (2H, brs), 2.93-2.74 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.13-1.98 (1H, m), 1.87-1.59 (4H, m), 1.24 (9H, s)。

[實施例 35]

({ [5-羥基-2-({ 1-[4'-(甲氧基甲基) 聯苯基-4-基] 嘧啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



(1) (4'-溴聯苯基-4-基) 甲基甲基醚



將 (4'-溴聯苯基-4-基) 甲醇 (1.2 g, 4.6 mmol) 溶解於四氫呋喃 (20 mL)，並在氮氣環境下，在 4℃ 下加入碘甲烷 (0.97 g, 6.8 mmol)，接著加入氫化鈉 (63%, 0.26 g, 6.8 mmol) 後，在室溫下攪拌 30 分鐘。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以醋酸乙酯加以萃取。在減壓下餾除溶劑後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司；洗析溶劑：己烷/二氯甲烷) 進行精製，並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.50 (己烷/二氯甲烷 = 1/1) 的級份在

減壓下進行濃縮，以獲得白色固體之標記化合物(1.2 g, 4.3 mmol) (收率 95%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.58-7.53 (4H, m), 7.48-7.44 (2H, m), 7.43-7.40 (2H, m), 4.50 (2H, s), 3.42 (3H, s) 。

(2) ({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (甲氧基 甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸

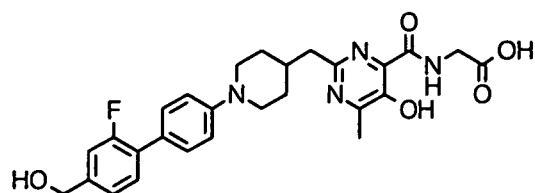
準照實施例 1- (9) 、 1- (11) 、 22- (4) 、 1- (13) ，使用 (4'-溴聯苯基 -4-基) 甲基甲基醚取代 [(4'-溴聯苯基 -4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得淡黃白色固體之標記化合物 (收率 26%) 。

MS m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

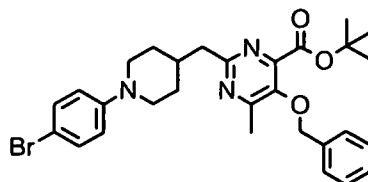
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.90 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.40 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.41 (2H, s), 4.00 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.75 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3.29 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.71 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.15-2.05 (1H, m), 1.68 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.37 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz) 。

[實施例 36]

({ [2- ({ 1- [2'-氟 -4'- (羥基 甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



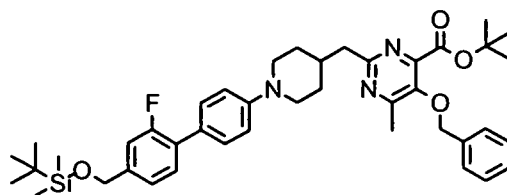
(1) 5-(苯甲氧基)-2-{[1-(4-溴苯基)哌啶-4-基]甲基}-6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯



準照實施例 1-(9)，使用 1,4-二溴苯取代〔(4'-溴聯苯基-4-基)甲氧基〕(三級丁基)二甲基矽烷，以獲得橙黃色油狀物質之標記化合物(收率 18%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.46-7.35 (5H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.01 (2H, s), 3.62 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.89 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.69 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.46 (3H, s), 2.15-2.03 (1H, m), 1.77 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.59 (9H, s), 1.51 (2H, q, $J = 12$ Hz)。

(2) 5-(苯甲氧基)-2-{[1-{4'-({[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-2'-氟聯苯基-4-基]哌啶-4-基]甲基}-6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯



準照實施例 19- (2) , 使用 5- (苯甲氧基) -2- { [1- (4-溴苯基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-甲酸三級丁酯取代 5- (苯甲氧基) -2- { [1- (5-溴吡啶 -2-基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-甲酸三級丁酯、及使用 [(4-溴 -3-氟苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代三級丁基 [(4-碘苯甲基) 氧基] 二甲基矽烷 , 以獲得淡黃色油狀物質之標記化合物 (收率 16%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.48-7.35 (8H, m), 7.14-7.08 (2H, m), 6.99 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 5.01 (2H, s), 4.75 (2H, s), 3.74 (2H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 2.91 (2H, d, $J = 7 \text{ Hz}$), 2.76 (2H, t, $J = 12 \text{ Hz}$), 2.47 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.79 (2H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 1.58 (9H, s), 1.54 (2H, q, $J = 12 \text{ Hz}$), 0.96 (9H, s), 0.12 (6H, s)。

(3) ({ [2- ({ 1- { 2'-氟 -4'- (羥基 甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸

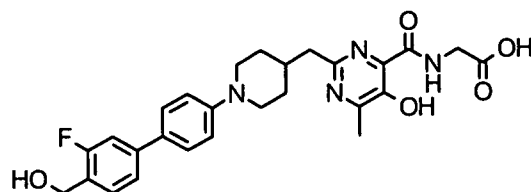
準照實施例 1- (10) 、 1- (11) 、 22- (4) 、 1- (13) , 使用 5- (苯甲氧基) -2- ({ 1- [4'- ({ [三級丁基 (二甲基) 矽烷基] 氧基 } 甲基) -2'-氟聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-甲酸三級丁酯取代 5- (苯甲氧基) -2- ({ 1- [4'- ({ [三級丁基 (二甲基) 矽烷基] 氧基 } 甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-甲酸三級丁酯 , 以獲得白色固體之標記化合物 (收率 37%) 。

MS m/z : 509 ($M+H$)⁺ ;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.91 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.43 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 9$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.20-7.15 (2H, m), 7.01 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.33 (1H, brs), 4.52 (2H, s), 4.00 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.75 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.71-2.63 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.69 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.36 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz)。

[實施例 37]

({ [2- ({ 1- [3'-氟-4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



準照實施例 36- (2) 、 1- (10) 、 1- (11) 、 22- (4) 、 1- (13) ，使用 [(4-溴-2-氟苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代 [(4-溴-3-氟苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得淡紅色固體之標記化合物 (收率 12%) 。

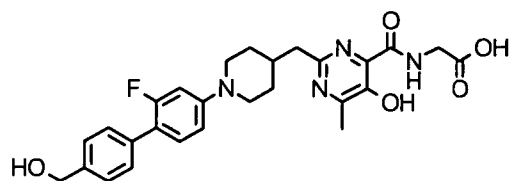
MS m/z : 509 ($M+H$)⁺ ;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.91 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.43 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8$ Hz),

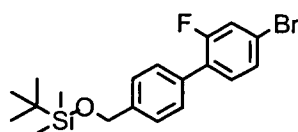
7.50-7.41 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 12 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8 Hz), 5.26 (1H, brs), 4.54 (2H, d, J = 4 Hz), 4.00 (2H, d, J = 5 Hz), 3.76 (2H, d, J = 12 Hz), 2.78 (2H, d, J = 7 Hz), 2.77-2.67 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.18-2.06 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12 Hz), 1.36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz)。

[實施例 38]

({ [2- ({ 1- [2-氟-4'- (羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



(1) [(4'-溴-2'-氟聯苯基-4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷



準照實施例 4- (2) ，使用三級丁基 [(4-碘苯基) 氧基] 二甲基矽烷取代三級丁基 [2- (4-碘苯基) 乙氧基] 二甲基矽烷、及使用 (4-溴-2-氟苯基) 硼酸取代 (4-溴苯基) 硼酸，以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (收率 57%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (2H, d, J = 7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7 Hz), 7.38-7.27 (3H, m), 4.79 (2H, s), 0.97 (9H, s), 0.12 (6H, s)。

(2) ({ [2- ({ 1- [2-氟 -4'- (羥基 甲基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸

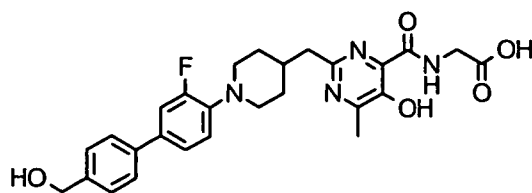
準 照 實 施 例 1- (9) 至 1- (11) 、 22- (4) 、 1- (13) ， 使 用 [(4'-溴 -2'-氟 聯 苯 基 -4-基) 甲 氧 基] (三 級 丁 基) 二 甲 基 矽 烷 取 代 [(4'-溴 聯 苯 基 -4-基) 甲 氧 基] (三 級 丁 基) 二 甲 基 矽 烷 ， 以 獲 得 白 色 固 體 之 標 記 化 合 物 (收 率 19%) 。

MS m/z : 509 ($M+H$)⁺ ;

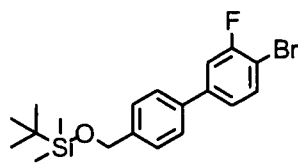
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.91 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.43 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6.86-6.77 (2H, m), 5.21 (1H, brs), 4.51 (2H, s), 4.00 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.78 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.77 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.77-2.70 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.66 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.34 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz) 。

[實 施 例 39]

({ [2- ({ 1- [3-氟 -4'- (羥基 甲基) 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -5-羥 基 -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸



(1) [(4'-溴-3'-氟聯苯基-4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷



準照實施例 4-(2)，使用三級丁基 [(4-碘苯甲基) 氧基] 二甲基矽烷取代三級丁基 [2-(4-碘苯基) 乙氧基] 二甲基矽烷、及使用 (4-溴-3-氟苯基) 硼酸取代 (4-溴苯基) 硼酸，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 11$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 6$ Hz), 4.79 (2H, s), 0.97 (9H, s), 0.12 (6H, s)。

(2) ({ [2-({ 1-[3-氟-4'-(羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸

準照實施例 1-(9) 至 1-(11)、22-(4)、1-(13)，使用 [(4'-溴-3'-氟聯苯基-4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代 [(4'-溴聯苯基-4-基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 5.2%)。

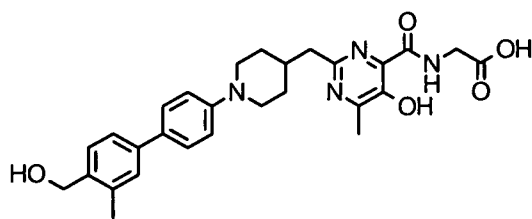
MS m/z : 509 ($M+H$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.91 (1H, brs), 11.93

(1H, s), 9.42 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.47-7.39 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.09 (1H, t, $J = 9$ Hz), 5.22 (1H, t, $J = 5$ Hz), 4.51 (2H, d, $J = 5$ Hz), 4.00 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.36 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.81 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.73-2.63 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.13-2.03 (1H, m), 1.71 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.44 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz)。

[實施例 40]

({ [5-羥基-2-({ 1-[4'-(羥基甲基) -3'-甲基聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



準照實施例 36-(2)、1-(10)、1-(11)、22-(4)、1-(13)，使用 [(4-溴-2-甲基苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代 [(4-溴-3-氟苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 15%)。

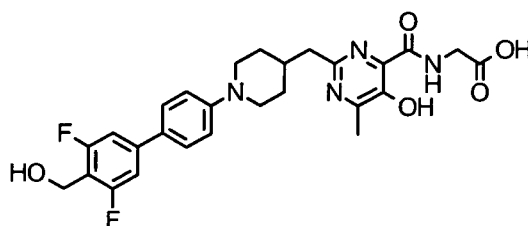
MS m/z : 505 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.88 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.38 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 9$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.02 (1H, brs), 4.49 (2H, d, $J = 3$ Hz),

4.00 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.70 (2H, dt, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 2.44 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.17-2.01 (1H, m), 1.69 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.37 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz)。

[實施例 41]

({ [2- ({ 1- [3',5'-二氟-4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



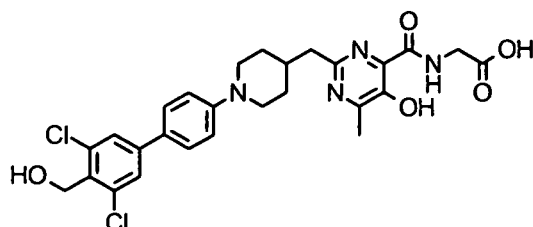
準照實施例 36- (2) 、 1- (10) 、 1- (11) 、 22- (4) 、 1- (13) ，使用 [(4-溴-2,6-二氟苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代 [(4-溴-3-氟苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 9%) 。

MS m/z : 527 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.86 (1H, brs), 11.90 (1H, s), 9.39 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.19 (1H, brs), 4.49 (2H, s), 4.01 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.79 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.75 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.19-2.04 (1H, m), 1.68 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.35 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz)。

[實施例 42]

({ [2- ({ 1- [3',5'-二氯-4'- (羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



準照實施例 36- (2) 、 1- (10) 、 1- (11) 、 22- (4) 、 1- (13) ，使用 [(4-溴-2,6-二氯苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代 [(4-溴-3-氟苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 15%) 。

MS m/z : 559 ($M+H$)⁺;

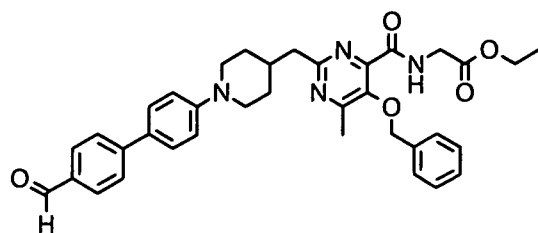
¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.88 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.40 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.67 (2H, s), 7.60 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.18 (1H, t, $J = 4$ Hz), 4.68 (2H, d, $J = 4$ Hz), 4.01 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.79 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.73 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.19-2.05 (1H, m), 1.68 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.34 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz)。

[實施例 43]

({ [2- ({ 1- [3',5'-二甲基-4'- (羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸

OC(=O)CNC(=O)c1nc(C)nc(CCN2CCCCN2Cc3ccc(cc3)-c4ccc(cc4)C5(C)C5)c1

(1) ({ [5- (苯甲氧基) -2- { [1- (4'-甲醯基聯
 苯基 -4-基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 }
 胺基) 醋酸乙酯

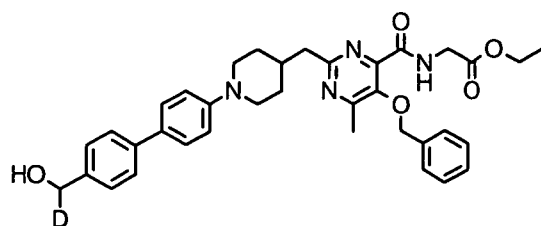


將草醯基氯 (0.31 g, 2.5 mmol) 溶解於二氯甲烷 (5 mL) , 並在 -78℃ 下逐滴加入二甲基亞砷 (0.18 g, 2.3 mmol) 之二氯甲烷溶液 (4 mL) 後 , 在同一溫度下攪拌 15 分鐘。在反應液中逐滴加入以實施例 1- (11) 所獲得之 ({ [5- (苯甲氧基) -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯 (1.0 g, 1.6 mmol) 之二氯甲烷溶液 (26 mL) , 並在同一溫度下攪拌 25 分鐘後 , 逐滴加入三乙基胺 (1.1 mL, 8.2 mmol) , 並以歷時 1.5 小時升溫至室溫。在反應液中加入水 , 以二氯甲烷加以萃取後 , 以飽和氯化鈉水溶液洗淨萃取液 , 並以無水硫酸鈉進行乾燥。在減壓下餾除溶劑後 , 將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (Biotage 公司 (Biotage Japan Co. Ltd.) ; 洗析溶劑 : 二氯甲烷 / 醋酸乙酯) 進行精製 , 以獲得黃色固體之標記化合物 (0.85 g, 1.4 mmol) (收率 85%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.01 (1H, s), 8.34 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.57

(2H, d, $J = 9$ Hz), 7.51-7.46 (2H, m), 7.42-7.33 (3H, m), 7.01 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.12 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.24 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.79 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.90 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.83 (2H, dt, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 2.47 (3H, s), 2.23-2.07 (1H, m), 1.80 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.53 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

(2) ({ [5- (苯甲氧基) -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯 -d1

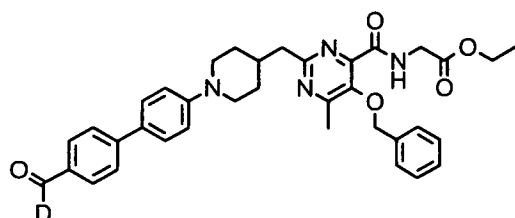


將 ({ [5- (苯甲氧基) -2- { [1- (4'-甲醯基聯苯基 -4-基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯 (0.85 g, 1.4 mmol) 溶解於重甲醇 (7.5 mL) 及二氯甲烷 (7.5 mL) 之混合溶劑，並在 0℃ 下加入氘化硼化鈉 (0.059 g, 1.4 mmol) 後，在同一溫度下攪拌 45 分鐘。在反應液中加入重水，在減壓下餾除溶劑後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (Biotage 公司；洗析溶劑：二氯甲烷/醋酸乙酯) 進行精製，以獲得白色固體之標記化合物 (0.74 g, 1.2 mmol) (收率 87%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.52-7.46 (2H, m), 7.50 (2H, d, $J = 9$ Hz),

7.40 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.38-7.35 (3H, m), 7.00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.12 (2H, s), 4.69 (1H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.24 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.74 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.90 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.78 (2H, dt, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 2.46 (3H, s), 2.19-2.05 (1H, m), 1.79 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.71 (1H, brs), 1.54 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

(3) ({ [5- (苯甲氧基) -2- { [1- (4'-甲醯基聯苯基 -4-基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯 -d1

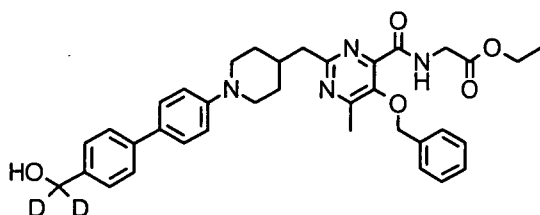


準照實施例 44- (1) ，使用 ({ [5- (苯甲氧基) -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯 -d1 取代 ({ [5- (苯甲氧基) -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯，以獲得標記化合物及 ({ [5- (苯甲氧基) -2- { [1- (4'-甲醯基聯苯基 -4-基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯的 5 : 1 混合物 (收率 87%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.01 (0.2H, s), 8.34 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8$ Hz),

7.57 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.51-7.46 (2H, m), 7.42-7.32 (3H, m), 7.01 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.12 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.24 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.80 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.90 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.83 (2H, dt, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 2.47 (3H, s), 2.22-2.08 (1H, m), 1.79 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.53 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

(4) ({ [5- (苯甲氧基) -2- ({ 1- [4'- (羥基甲基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯 -d2



對 ({ [5- (苯甲氧基) -2- { [1- (4'-甲醯基聯苯基 -4-基) 哌啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯 -d1 反復進行兩次實施例 44- (2)、44- (3) 之操作後，實施實施例 44- (2) 之操作，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.52-7.46 (2H, m), 7.50 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.42-7.33 (3H, m), 7.00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.12 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.24 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.74 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.90 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.78 (2H, dt, $J = 12$ Hz, 2 Hz), 2.47 (3H, s), 2.20-2.05 (1H, m),

1.79 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.64-1.49 (3H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

(5) ({ [5-羥基-2-({ 1-[4'-(羥基甲基)聯苯基-4-基]哌啶-4-基} 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基} 胺基) 醋酸-d₂

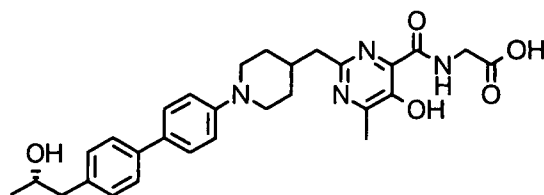
準照實施例 22-(4)、1-(13)，使用({ [5-(苯甲氧基)-2-({ 1-[4'-(羥基甲基)聯苯基-4-基]哌啶-4-基} 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基} 胺基) 醋酸乙酯-d₂、及經氘化的三氟醋酸、甲醇、氫氧化鈉水溶液及鹽酸取代({ [5-(苯甲氧基)-2-({ 1-[2-氯-4'-(羥基甲基)聯苯基-4-基]哌啶-4-基} 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基} 胺基) 醋酸乙酯，以獲得黃白色固體之標記化合物(收率 80%)。

MS m/z : 493 ($M+H$)⁺;

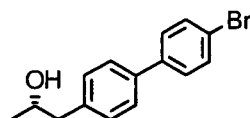
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.88 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.38 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.10 (1H, s), 4.00 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.71 (2H, dt, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 2.44 (3H, s), 2.19-2.02 (1H, m), 1.69 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.37 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz)。

[實施例 45]

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 4'- [(2S)-2-羥基丙基] 聯苯基 -4-基 } 嘧啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸



(1) (2S)-1- (4'-溴聯苯基 -4-基) 丙烷 -2-醇



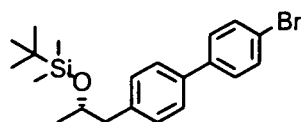
將氯化正丁基鎂之四氫呋喃溶液 (2 M, 0.40 mL, 0.80 mmol) 稀釋於四氫呋喃 (1 mL) , 並在氮氣環境下 , 在 0 °C 下加入正丁基鋰之己烷溶液 (2.8 M, 0.57 mL, 1.6 mmol) 後 , 在同一溫度下攪拌 10 分鐘 , 以調製得三正丁基鎂鋰之四氫呋喃溶液。

將 4,4'-二溴聯苯 (0.62 g, 2.0 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 mL) , 並在氮氣環境下 , 在 0 °C 下加入三正丁基鎂鋰之四氫呋喃溶液 , 在相同溫度下攪拌 1 小時後加入 (2S)-2-甲基環氧乙烷 (0.15 mL, 2.2 mmol) 。將反應液升溫至室溫並攪拌 30 分鐘後 , 加入飽和氯化銨水溶液 , 以醋酸乙酯加以萃取。在減壓下餾除溶劑後 , 將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司 ; 洗析溶劑 : 己烷 / 醋酸乙酯) 進行精製 , 並將對應於薄層層析法之 R_f 值 = 0.40 (己烷 / 醋酸乙酯 = 2/1) 的級份在減壓下進行濃縮 , 以獲得白

色固體之標記化合物 (0.23 g, 0.79 mmol (收率 39%)) 。

$^1\text{H-NMR}$ 與實施例 5- (3) 相同。

(2) [(1S) - 2 - (4'-溴聯苯基 - 4 - 基) - 1 - 甲基乙氧基]
(三級丁基) 二甲基矽烷



將 (2S) - 1 - (4'-溴聯苯基 - 4 - 基) 丙烷 - 2 - 醇 (0.23 g, 0.79 mmol) 及咪唑 (0.11 g, 1.6 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) , 並在氮氣環境下加入三級丁基二甲基氯矽烷 (0.24 g, 1.6 mmol) 後 , 在室溫下攪拌 1 小時。在反應液中加入二乙基醚 , 以水及鹽酸 (1 M) 依照此順序進行洗淨。在減壓下餾除溶劑後 , 將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (MORITEX 公司 ; 洗析溶劑 : 己烷 / 醋酸乙酯) 進行精製 , 並將對應於薄層層析法之 Rf 值 = 0.80 (己烷 / 醋酸乙酯 = 10/1) 的級份在減壓下進行濃縮 , 以獲得白色固體之標記化合物 (0.25 g, 0.62 mmol (收率 78%)) 。

$^1\text{H-NMR}$ 與實施例 5- (4) 相同。

(3) [({ 5-羥基 - 2 - [(1 - { 4'- [(2S) - 2-羥基丙基] 聯苯基 - 4 - 基 } 哌啶 - 4 - 基) 甲基] - 6-甲基嘧啶 - 4 - 基 } 羰基) 胺基] 醋酸

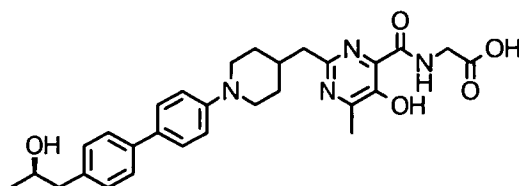
準照實施例 1- (9) 至 1- (13) , 使用 [(1S) - 2 - (4'-溴聯苯基 - 4 - 基) - 1 - 甲基乙氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代 [(4'-溴聯苯基 - 4 - 基) 甲氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷 , 以獲得白色固體之標記化合物 (收率 37%) 。

$[\alpha]_D^{20} +8.9^\circ$ ($c = 1.00$, DMF) 。

MS 及 $^1\text{H-NMR}$ 是與實施例 5- (5) 相同 。

[實施例 46]

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 4'- [(2R)-2-羥基丙基] 聯苯基 -4-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸



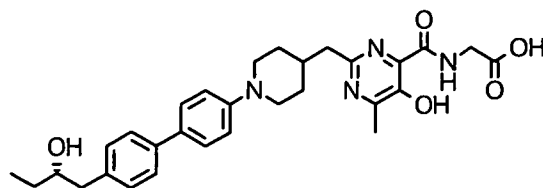
準照實施例 45- (1) 至 45- (3) ，使用 (2R)-2-甲基環氧乙烷取代 (2S)-2-甲基環氧乙烷，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 18%) 。

$[\alpha]_D^{20} -8.9^\circ$ ($c = 1.00$, DMF) 。

MS 及 $^1\text{H-NMR}$ 是與實施例 5- (5) 相同 。

[實施例 47]

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 4'- [(2S)-2-羥基丁基] 聯苯基 -4-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸



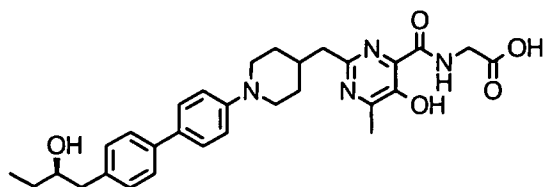
準照實施例 45- (1) 至 45- (3) ，使用 (2S)-2-乙基環氧乙烷取代 (2S)-2-甲基環氧乙烷，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 8.2%) 。

[α] D19 +14.3° (c = 1.00, DMF) 。

MS 及 $^1\text{H-NMR}$ 與實施例 27 相同 。

[實施例 48]

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 4'- [(2R)-2-羥基丁基] 聯苯基 -4-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸



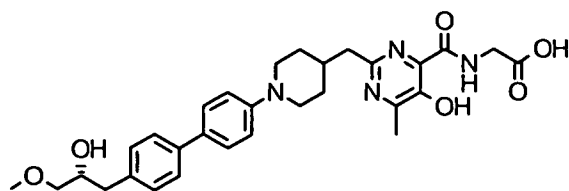
準照實施例 45- (1) 至 45- (3) ，使用 (2R)-2-乙基環氧乙烷取代 (2S)-2-甲基環氧乙烷，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 8.2%) 。

[α] D^{20} -14.3° (c = 1.00, DMF) 。

MS 及 $^1\text{H-NMR}$ 是與實施例 27 相同 。

[實施例 49]

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 4'- [(2R)-2-羥基 -3-甲氧基丙基] 聯苯基 -4-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸



準照實施例 45- (1) 至 45- (3) ，使用 (2R)-2- (甲氧基甲基) 環氧乙烷取代 (2S)-2-甲基環氧乙烷，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 6.6%) 。

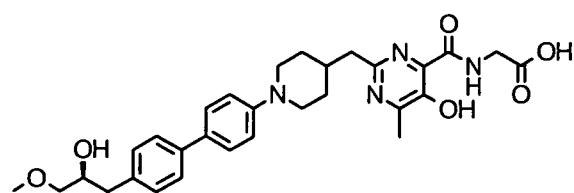
$[\alpha]_D^{20} +6.5^\circ$ ($c = 1.00$, DMF)。

MS m/z : 549 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.87 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.40 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.75 (1H, brs), 4.00 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.83-3.73 (1H, m), 3.73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3.26 (3H, s), 3.23 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.74-2.67 (2H, m), 2.63 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.15-2.03 (1H, m), 1.68 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.36 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz)。

[實施例 50]

[({ 5-羥基-2- [(1- { 4'- [(2S)-2-羥基-3-甲氧基丙基] 聯苯基-4-基 } 哌啶-4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸



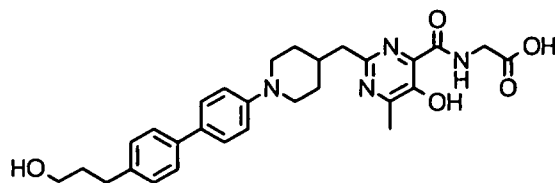
準照實施例 45-(1) 至 45-(3)，使用 (2S)-2-(甲氧基甲基)環氧乙烷取代 (2S)-2-甲基環氧乙烷，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 9.4%)。

$[\alpha]_D^{21} -6.7^\circ$ ($c = 1.00$, DMF)。

MS 及 ¹H-NMR 是與實施例 49 相同。

[實施例 51]

({ [5-羥基 -2-({ 1-[4'-(3-羥基丙基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



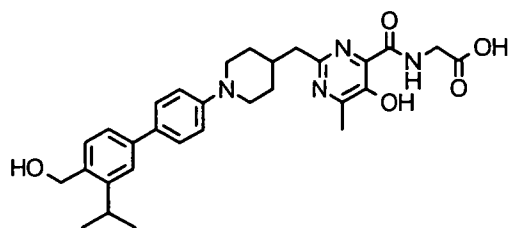
準照實施例 36-(2)、1-(10) 至 1-(13)，使用 [3-(4-溴苯基)丙氧基] (三級丁基)二甲基矽烷取代 [(4-溴-3-氟苯甲基)氧基] (三級丁基)二甲基矽烷，以獲得淡黃白色固體之標記化合物 (收率 9%)。

MS m/z : 519 ($M+H$)⁺;

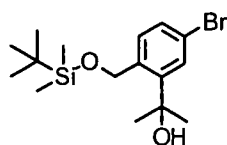
¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.88 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.40 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.47 (1H, t, $J = 6$ Hz), 4.01 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3.43 (2H, q, $J = 6$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.61 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.14-2.04 (1H, m), 1.76-1.65 (4H, m), 1.37 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz)。

[實施例 52]

({ [5-羥基 -2-({ 1-[4'-(羥基甲基) -3'-異丙基 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



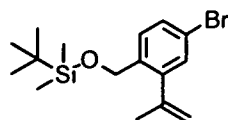
(1) 2-[5-溴-2-({ [三級丁基(二甲基)矽烷基] 氧基 } 甲基) 苯基] 丙烷-2-醇



將 2-[5-溴-2-(羥基甲基甲基) 苯基] 丙烷-2-醇 (1.1 g, 4.4 mmol) 及咪唑 (0.78 g, 12 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) , 並加入三級丁基二甲基氯矽烷 (0.86 g, 5.7 mmol) 後 , 在室溫下攪拌一晚。在反應液中加入水 , 以己烷加以萃取後 , 以水及飽和氯化鈉水溶液依照此順序進行洗淨 , 並以無水硫酸鈉加以乾燥。將有機層在減壓下進行濃縮後 , 將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (Biotage 公司 ; 洗析溶劑 : 己烷 / 醋酸乙酯) 進行精製 , 以獲得無色油狀物質之標記化合物 (1.1 g, 3.1 mmol) (收率 70%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.93 (2H, s), 4.34 (1H, s), 1.61 (6H, s), 0.91 (9H, s), 0.11 (6H, s) 。

(2) [(4-溴-2-異丙烯基苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷

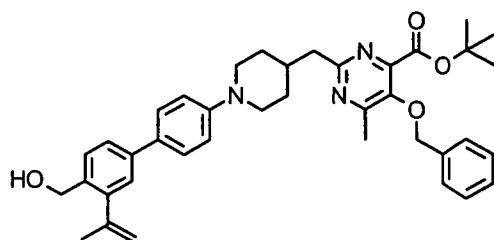


將 2-[5-溴-2-({[三級丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)苯基]丙烷-2-醇 (0.79 g, 2.2 mmol) 溶解於二氯甲烷 (7 mL)，並在 0℃ 下將三乙基胺 (0.61 mL, 4.4 mmol) 及甲烷磺醯基氯 (0.34 mL, 4.4 mmol) 依照此順序逐滴加入後，在室溫下攪拌 3 小時。在反應液中加入水、己烷及醋酸乙酯後，以己烷加以萃取。將萃取液以鹽酸 (1 M)、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液依照此順序進行洗淨後，以無水硫酸鈉加以乾燥。

將有機層在減壓下進行濃縮後，將所獲得殘渣溶解於二氯甲烷 (12 mL)，並加入 1,8-二氮雙環[5,4,0]十一烯-7 (DBU) (3.3 mL, 22 mmol) 後，在室溫下攪拌一晚。將反應液在減壓下進行濃縮，加入水及己烷後，以己烷加以萃取。將萃取液以鹽酸 (1 M)、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液依照此順序洗淨後，以無水硫酸鈉加以乾燥。在減壓下餾除溶劑後，將所獲得殘渣以矽凝膠管柱式層析法 (Biotage 公司；洗析溶劑：己烷) 進行精製，以獲得無色油狀物質之標記化合物 (0.56 g, 1.6 mmol) (收率 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.25 (1H, brs), 5.21 (1H, s), 4.84 (1H, s), 4.65 (2H, s), 2.01 (3H, s), 0.92 (9H, s), 0.08 (6H, s)。

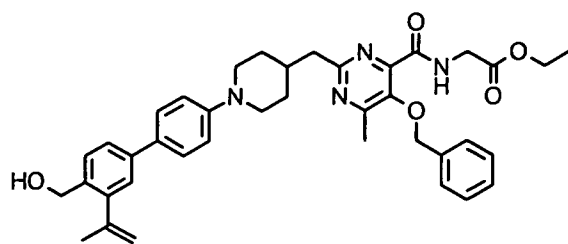
(3) 5-(苯甲氧基)-2-({ 1-[4'-(羥基甲基)-3'-異丙烯基聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘓啶-4-甲酸三級丁酯



準照實施例 36-(2)、18-(6)，使用 [(4-溴-2-異丙烯基苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代 [(4-溴-3-氟苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得黃色油狀物質之標記化合物 (收率 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52-7.33 (8H, m), 7.49 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.28-5.23 (1H, m), 5.01 (2H, s), 4.97-4.93 (1H, m), 4.71 (2H, s), 3.73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.91 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.75 (2H, dt, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 2.46 (3H, s), 2.17-2.06 (4H, m), 1.80 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.74 (1H, brs), 1.59 (9H, s), 1.53 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz)。

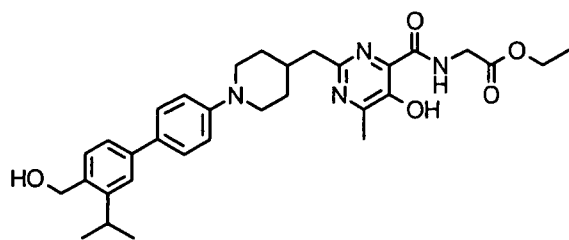
(4) ({ [5-(苯甲氧基)-2-({ 1-[4'-(羥基甲基)-3'-異丙烯基聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘓啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯



準照實施例 1-(11)，使用 5-(苯甲氧基)-2-({1-[4'-(羥基甲基)-3'-異丙烯基聯苯基-4-基]哌啶-4-基}甲基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯取代 5-(苯甲氧基)-2-({1-[4'-(羥基甲基)聯苯基-4-基]哌啶-4-基}甲基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯，以獲得黃色油狀物質之標記化合物(收率 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.53-7.45 (6H, m), 7.41-7.30 (4H, m), 6.99 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.28-5.23 (1H, m), 5.12 (2H, s), 4.97-4.94 (1H, m), 4.72 (2H, d, $J = 4$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.25 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.74 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.90 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.78 (2H, dt, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 2.47 (3H, s), 2.17-2.07 (4H, m), 1.79 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.74 (1H, brs), 1.54 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz)。

(5) ({[5-羥基-2-({1-[4'-(羥基甲基)-3'-異丙基聯苯基-4-基]哌啶-4-基}甲基)-6-甲基嘧啶-4-基]羰基}胺基)醋酸乙酯



將 ({ [5- (苯 甲 氧 基) -2- ({ 1- [4'- (羥 基 甲 基) -3'-異 丙 烯 基 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸 乙 酯 (0.094 g, 0.14 mmol) 溶 解 於 甲 醇 (3 mL) , 並 加 入 鈀 -活 性 碳 伸 乙 基 二 胺 複 合 物 (0.090 g) 後 , 在 氫 氣 環 境 下 , 在 室 溫 下 攪 拌 2 小 時 。 將 反 應 液 以 Celite (矽 藻 土) 加 以 過 濾 , 並 將 濾 液 在 減 壓 下 進 行 濃 縮 後 , 將 所 獲 得 殘 渣 以 矽 凝 膠 管 柱 式 層 析 法 (Biotage 公 司 ; 洗 析 溶 劑 : 二 氯 甲 烷 / 醋 酸 乙 酯) 進 行 精 製 , 以 獲 得 黃 白 色 無 定 形 固 體 之 標 記 化 合 物 (0.049 g, 0.088 mmol) (收 率 60%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.37 (1H, brs), 8.51 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.49 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.36 (2H, s), 7.00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.76 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3.38-3.25 (1H, m), 2.83 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.76 (2H, dt, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 2.54 (3H, s), 2.14-1.99 (1H, m), 1.78 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1.74 (1H, brs), 1.52 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.30 (6H, d, $J = 7$ Hz) 。

(6) ({ [5-羥 基 -2- ({ 1- [4'- (羥 基 甲 基) -3'-異 丙 基 聯 苯 基 -4-基] 哌 啶 -4-基 } 甲 基) -6-甲 基 嘧 啶 -4-基] 羰 基 } 胺 基) 醋 酸

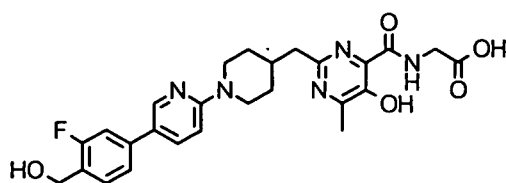
準照實施例 1-(13)，使用 ({ [5-羥基-2-({ 1-[4'-(羥基甲基)-3'-異丙基聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯取代 ({ [5-羥基-2-({ 1-[4'-(羥基甲基)聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸乙酯，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 85%)。

MS m/z : 533 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.88 (1H, s), 11.92 (1H, s), 9.41 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.51 (2H, brs), 7.45 (1H, s), 7.36 (2H, brs), 7.02 (2H, brs), 4.56 (2H, s), 4.01 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.72 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3.28-3.15 (1H, m), 2.87-2.62 (2H, m), 2.80 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.12 (1H, brs), 1.80-1.61 (2H, m), 1.53-1.31 (2H, m), 1.23 (6H, d, $J = 7$ Hz)。

[實施例 53]

[({ 2-[(1-[5-[3-氟-4-(羥基甲基)苯基] 吡啶-2-基) 哌啶-4-基] 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸



準照實施例 1-(11)，使用以實施例 19-(1) 所獲得 5-(苯甲氧基)-2-{ [1-(5-溴吡啶-2-基)哌啶-4-基] 甲

基 } -6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯 (1.8 g, 3.2 mmol) 取代 5-(苯甲氧基)-2-({1-[4'-(羥基甲基)聯苯基-4-基]嘧啶-4-基}甲基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯，以獲得淡黃色油狀物質之({[5-(苯甲氧基)-2-{[1-(5-溴吡啶-2-基)嘧啶-4-基]甲基}-6-甲基嘧啶-4-基]羰基}胺基)醋酸乙酯 (1.7 g, 2.9 mmol) (收率 92%)。

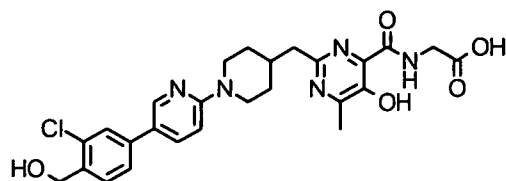
準照實施例 19-(2)、1-(10)、22-(4)、1-(13)，使用({[5-(苯甲氧基)-2-{[1-(5-溴吡啶-2-基)嘧啶-4-基]甲基}-6-甲基嘧啶-4-基]羰基}胺基)醋酸乙酯取代 5-(苯甲氧基)-2-{[1-(5-溴吡啶-2-基)嘧啶-4-基]甲基}-6-甲基嘧啶-4-甲酸三級丁酯、及使用[(4-溴-2-氟苯甲基)氧基](三級丁基)二甲基矽烷取代三級丁基[(4-碘苯甲基)氧基]二甲基矽烷，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 21%)。

MS m/z : 510 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.87 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.38 (1H, t, $J = 5$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 7.50-7.40 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J = 9$ Hz), 5.25 (1H, t, $J = 6$ Hz), 4.54 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.33 (2H, d, $J = 13$ Hz), 3.99 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 13$ Hz), 2.76 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.25-2.14 (1H, m), 1.66 (2H, d, $J = 13$ Hz), 1.24 (2H, dq, $J = 13$ Hz, 3 Hz)。

〔實施例 54〕

〔 ({ 2- [(1- { 5- [3-氯-4- (羥基甲基) 苯基] 吡啶-2-基 } 哌啶-4-基) 甲基] -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸



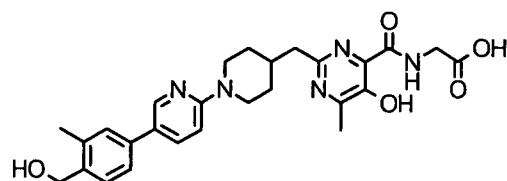
準照實施例 53，使用〔 (4-溴-2-氯苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷取代〔 (4-溴-2-氟苯甲基) 氧基] (三級丁基) 二甲基矽烷，以獲得白色固體之標記化合物 (收率 22%)。

MS m/z : 526 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.89 (1H, brs), 11.92 (1H, s), 9.39 (1H, t, $J = 5$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 7.66 (1H, s), 7.63-7.54 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J = 9$ Hz), 5.40 (1H, t, $J = 5$ Hz), 4.57 (2H, d, $J = 5$ Hz), 4.35 (2H, d, $J = 13$ Hz), 4.00 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 13$ Hz), 2.77 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.25-2.16 (1H, m), 1.67 (2H, d, $J = 13$ Hz), 1.25 (2H, dq, $J = 13$ Hz, 3 Hz)。

〔實施例 55〕

〔 ({ 5-羥基-2- [(1- { 5- [4- (羥基甲基) -3-甲基苯基] 吡啶-2-基 } 哌啶-4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸



準照實施例 53，使用〔（4-溴-2-甲基苯甲基）氧基〕（三級丁基）二甲基矽烷取代〔（4-溴-2-氟苯甲基）氧基〕（三級丁基）二甲基矽烷，以獲得白色固體之標記化合物（收率 18%）。

MS m/z : 506 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.89 (1H, brs), 11.91 (1H, s), 9.39 (1H, t, $J = 5$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 7.41-7.35 (3H, m), 6.88 (1H, d, $J = 9$ Hz), 5.05 (1H, t, $J = 5$ Hz), 4.49 (2H, d, $J = 5$ Hz), 4.32 (2H, d, $J = 13$ Hz), 4.00 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 13$ Hz), 2.76 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.24-2.14 (1H, m), 1.66 (2H, d, $J = 13$ Hz), 1.24 (2H, dq, $J = 13$ Hz, 3 Hz)。

《製劑例》

製劑例 1（注射劑）

將 1.5 重量 % 之實施例化合物在 10 容量 % 之丙二醇中加以攪拌，接著以注射用水調整成一定容量後加以滅菌而作為注射劑。

製劑例 2（硬膠囊劑）

將 100 mg 之粉末狀的實施例化合物、128.7 mg 之乳糖、70 mg 之纖維素及 1.3 mg 之硬脂酸鎂加以混合，並使此通過 60 網眼之篩網後，將所獲得粉末裝入於 250 mg 之 3 號膠囊以作為膠囊劑。

製劑例 3（錠劑）

將 100 mg 之粉末狀的實施例化合物、124 mg 之乳糖、25 mg 之纖維素及 1 mg 之硬脂酸鎂加以混合，並以打錠機加以打錠，以作成 1 錠 200 mg 之錠劑。該錠劑可視需要而施加糖衣。

《試驗例》

本發明之化合物的藥理活性係以下列試驗加以確認。

使用來自人肝癌之 Hep3B 細胞種（ATCC, Manassas, VA）而進行評估被驗化合物之體外（in vitro：在玻璃試管內）紅血球生成素（EPO）誘導活性。將 Hep3B 細胞在 10%FBS（牛胎兒血清）的存在下，在 DMEM（Dulbecco's modified Eagle's medium）中以 37℃、一晚上進行培養（24-孔板、 1.0×10^5 cells/孔）。將含有溶解於 0.5% DMSO（dimethyl sulfoxide）的被驗化合物（調製濃度為 $1.56 \mu\text{M}$ ）或對照溶劑（Control: 0.5% DMSO）替換新鮮的 DMEM（+10% FBS）後以 37℃、24 小時間進行培養。回收培養上清液後，使用人（human）EPO ELISA 套組（StemCell Technologies）將培養上清液中的 EPO 濃度之加以定量。

被驗化合物使用各實施例化合物時的 EPO 濃度，係以在對照組中之 EPO 濃度的倍數表示。結果如表 1 所示。相較於溶劑對照組的 EPO 濃度，使用各實施例化合物時之 EPO 濃度是顯著增大。亦即，本發明之化合物是顯現優異的 EPO 產生增強活性而在醫藥（尤其是用作為預防或治療貧血之醫藥）上是有用。

表 1

實施例化合物號碼	EPO 濃度 (倍)
對照組 (0.5% DMSO)	1
1	55
3	24
4	73
5	48
6	36
7	50
8	94
9	36
16	47
20	11
24	30
25	22
26	13
27	30
30	23
35	53
36	25
37	31
38	24
39	18
40	25
41	20
42	28
44	26
45	41
46	45
47	34
48	42
49	18
50	23

〔 產業上之利用可能性 〕

本發明之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽係具有優異的 EPO 產生增強活性、且對起因於 EPO 降低的疾病等是有用。具體而言，本發明之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽係作為用於預防及/或治療貧血，較佳為腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血、或伴隨鬱血性心衰竭之貧血，更佳為伴隨慢性腎臟疾病之貧血之醫藥而有用，且也可用作為用於預防及/或治療缺血性腦疾病等之醫藥。

【圖式簡單說明】

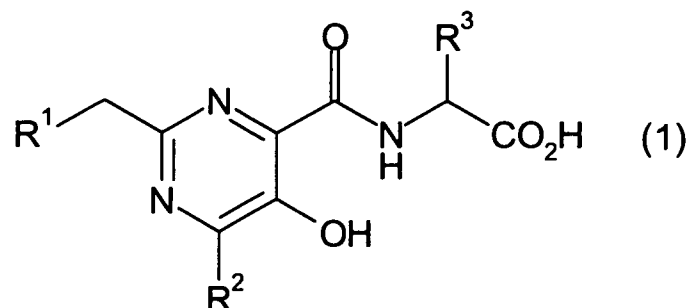
無。

【主要元件符號說明】

無。

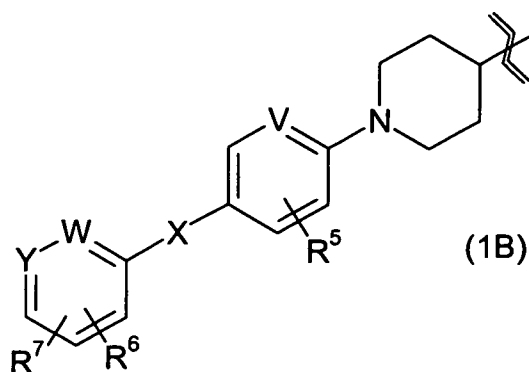
七、申請專利範圍：

1. 一種以下列通式 (1) 所代表之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽：



[在通式 (1) 中，

R^1 是代表以下列通式 (1B) 所代表之基：



[在通式 (1B) 中，

R^5 是代表氫原子、鹵素原子或 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基；

R^6 是代表氫原子、鹵素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、胺甲醯基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基胺甲醯基、或 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基) ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基) 胺甲醯基；

R^7 是代表可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之羥基 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之羥基鹵 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷氧

基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 ($C_1 \sim C_6$ 烷氧基) 羰基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 ($C_1 \sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基胺甲醯基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 ($C_1 \sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基、可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可獨立地具有一個或兩個選自取代基群 α 中的取代基之 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

取代基群 α 是代表由側氧基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_2 \sim C_7$ 烷醯基胺基、羥基亞胺基、及 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基亞胺基所構成的族群；

V、W 及 Y 是各自獨立地代表具有一個氫原子的碳原子

、或是氮原子；

X 是代表單鍵、亞甲基、或伸乙基〕；

R^2 是代表 $C_1 \sim C_3$ 烷基或甲基硫烷基；

R^3 是代表氫原子或甲基〕。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^2 是甲基或甲基硫烷基。

3.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^2 是甲基。

4.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^3 是氫原子。

5.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^5 是氫原子、鹵素原子或甲基。

6.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^5 是氫原子。

7.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^6 是氫原子、鹵素原子或甲基。

8.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^6 是氫原子。

9.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^7 是羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基鹵 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $(C_1 \sim C_6$ 烷氧基) 羰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基

$C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、($C_1 \sim C_6$ 烷基)($C_1 \sim C_6$ 烷基)胺甲醯基、羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基胺甲醯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、($C_1 \sim C_6$ 烷基)($C_1 \sim C_6$ 烷基)胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或羥基 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲醯基 $C_1 \sim C_6$ 烷基。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^7 是羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1,1-二氟-2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1,1-二氟-2-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基甲氧基甲基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、羥基乙基胺甲醯基、或羥基乙基胺甲醯基甲基。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^7 是羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、乙氧基羰基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、或二甲基胺甲醯基甲基。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 X 為單鍵或亞甲基。

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中

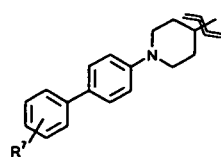
R^5 是代表氫原子、鹵素原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R^6 是代表氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、胺甲鹽基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺甲鹽基、或 ($C_1 \sim C_6$ 烷基) ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺甲鹽基；

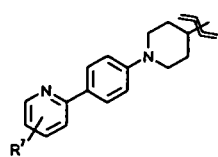
R^7 是代表羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1,1-二氟-2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1,1-二氟-2-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基甲氧基甲基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲鹽基、二甲基胺甲鹽基、甲基胺甲鹽基甲基、二甲基胺甲鹽基甲基、羥基乙基胺甲鹽基、或羥基乙基胺甲鹽基甲基；

X 是單鍵或亞甲基。

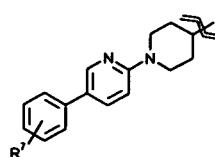
14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^1 是以下列通式 (1B-1) 至通式 (1B-8) 中任一者所代表之基：



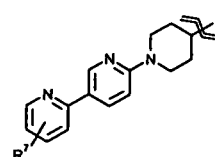
(1B-1)



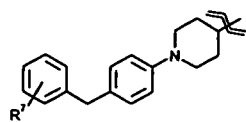
(1B-2)



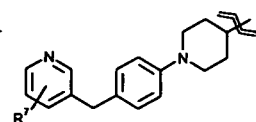
(1B-3)



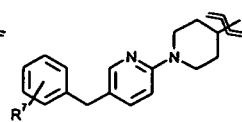
(1B-4)



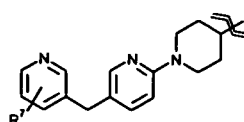
(1B-5)



(1B-6)



(1B-7)

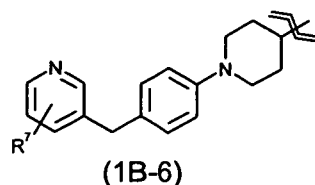
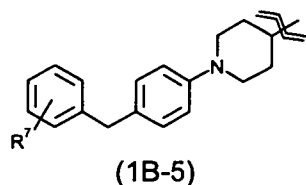
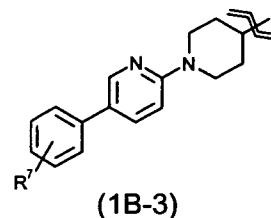
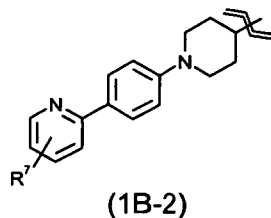
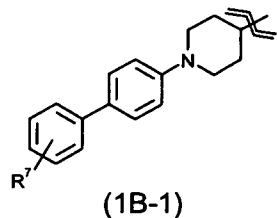


(1B-8)

[在通式 (1B-1) 至通式 (1B-8) 中，

R^7 是代表羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1,1-二氟-2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1,1-二氟-2-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基甲氧基甲基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲鹽基、二甲基胺甲鹽基、甲基胺甲鹽基甲基、二甲基胺甲鹽基甲基、羥基乙基胺甲鹽基、或羥基乙基胺甲鹽基甲基〕。

15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^1 是以下列通式 (1B-1)、通式 (1B-2)、通式 (1B-3)、通式 (1B-5)、或通式 (1B-6) 中任一者所代表之基：



〔在通式 (1B-1)、通式 (1B-2)、通式 (1B-3)、通式 (1B-5)、或通式 (1B-6) 中，

R^7 是代表羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1,1-二氟-2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1,1-二氟-2-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基甲氧基甲基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲鹽基、二甲基胺甲鹽基、甲基胺甲鹽基甲基、二甲基胺甲鹽基甲基、羥基乙基胺甲鹽基、或羥基乙基胺甲鹽基甲基〕。

羥基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基甲氧基甲基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、甲基胺甲醯基甲基、二甲基胺甲醯基甲基、羥基乙基胺甲醯基、或羥基乙基胺甲醯基甲基〕。

16.如申請專利範圍第 13 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中 R^7 是羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、2-羥基丁基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、甲氧基甲基、2-羥基-3-甲氧基丙基、乙氧基羰基、1-甲氧基甲氧基乙基、2-羥基乙氧基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、或二甲基胺甲醯基甲基。

17.如申請專利範圍第 13 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其係於 R^7 是代表具有羥基之基的情況，該羥基與 $C_1 \sim C_6$ 烷醯基形成酯鍵的化合物。

18.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其係選自下列化合物、或其藥理上容許之鹽：

({ [5-羥基-2-({ 1-[4'-(羥基甲基)聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2-({ 1-[4'-(乙醯氧基甲基)聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (1-羥基乙基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (2-羥基乙基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (2-羥基丙基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (2-羥基 -1,1-二甲基乙基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2- ({ 1- [4'- (二甲基胺甲醯基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羥基 -6-甲基 -2- ({ 1- [4'- (甲基胺甲醯基) 聯苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) 嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

[({ 2- [(1- { 4'- [2- (二甲基胺基) -2-側氧基乙基] 聯苯基 -4-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -5-羥基 -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 4- [4- (羥基甲基) 苯甲基] 苯基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基] 羰基) 胺基] 醋酸、

{ ({ 5-羟基 -2- [(1- { 4- [3- (羟基甲基) 苯甲基] 苯基 } 嘧啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基 } 醋酸、

{ ({ 5-羟基 -2- [(1- { 4- [5- (1-羟基乙基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 嘧啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基 } 醋酸、

{ [(5-羟基 -2- { [1- (4- { 5- [1- (甲氧基甲氧基) 乙基] 吡啶 -2-基 } 苯基) 嘧啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸、

{ ({ 2- [(1- { 4- [5- (1-乙醚氧基乙基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 嘧啶 -4-基) 甲基] -5-羟基 -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基 } 醋酸、

{ ({ 5-羟基 -2- [(1- { 4- [5- (羟基甲基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 嘧啶 -4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基 } 醋酸、

{ ({ 2- [(1- { 4- [5- (乙氧基羰基) 吡啶 -2-基] 苯基 } 嘧啶 -4-基) 甲基] -5-羟基 -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基 } 醋酸、

{ ({ 2- [(1- { 4- [2- (乙氧基羰基) 苯甲基] 苯基 } 嘧啶 -4-基) 甲基] -5-羟基 -6-甲基嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺基 } 醋酸、

{ [(5-羟基 -2- { [1- (4- { [6- (2-羟基乙氧基) 吡啶 -3-基] 甲基 } 苯基) 嘧啶 -4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶 -4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸、

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 5- [4- (羥基 甲基) 苯基] 吡
啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基 嘧啶 -4-基 } 羰基) 胺
基] 醋酸、

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 5- [4- (2-羥基 丙基) 苯基]
吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基 嘧啶 -4-基 } 羰基)
胺基] 醋酸、

[({ 5-羥基 -2- [(1- { 5- [4- (2-羥基 -1,1-二 甲基 乙
基) 苯基] 吡啶 -2-基 } 哌啶 -4-基) 甲基] -6-甲基 嘧啶 -4-
基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

({ [2- ({ 1- [2-氯 -4'- (羥基 甲基) 聯 苯基 -4-基]
哌啶 -4-基 } 甲基) -5-羥基 -6-甲基 嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基
) 醋酸、

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基 甲基) -2-甲基 聯 苯
基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基 嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺
基) 醋酸、

({ [2- ({ 1- [3'-氯 -4'- (羥基 甲基) 聯 苯基 -4-基]
哌啶 -4-基 } 甲基) -5-羥基 -6-甲基 嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺基
) 醋酸、

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基 甲基) -2'-甲基 聯 苯
基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基 嘧啶 -4-基] 羰基 } 胺
基) 醋酸、

({ [5-羥基 -2- ({ 1- [4'- (羥基 甲基) -2,3'-二 甲基
聯 苯基 -4-基] 哌啶 -4-基 } 甲基) -6-甲基 嘧啶 -4-基] 羰基
 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羥基-2-({ 1-[4'-(2-羥基丁基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

[({ 5-羥基-2-[(1-{ 4-[4-(2-羥基丙基) 苯甲基] 苯基 } 哌啶-4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 5-羥基-2-[(1-{ 4-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙基) 苯甲基] 苯基 } 哌啶-4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

({ [2-({ 1-[4'-(1,1-二氟-2-羥基乙基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2-({ 1-[4'-(1,1-二氟-2-羥基丙基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2-({ 1-[4'-(1,1-二氟-2-羥基-2-甲基丙基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

{ [(5-[(2,2-二甲基丙醯基) 氧基] -2-{ [1-(4'-{ [(2,2-二甲基丙醯基) 氧基] 甲基 } 聯苯基-4-基) 哌啶-4-基] 甲基 } -6-甲基嘧啶-4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸、

{ [(2-{ [1-(4'-{ [(2,2-二甲基丙醯基) 氧基] 甲基 } 聯苯基-4-基) 哌啶-4-基] 甲基 } -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基) 羰基] 胺基 } 醋酸、

({ [5-羥基-2-({ 1-[4'-(甲氧基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2-({ 1-[2'-氟-4'-(羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2-({ 1-[3'-氟-4'-(羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2-({ 1-[2-氟-4'-(羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2-({ 1-[3-氟-4'-(羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羥基-2-({ 1-[4'-(羥基甲基) -3'-甲基聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2-({ 1-[3',5'-二氟-4'-(羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2-({ 1-[3',5'-二氯-4'-(羥基甲基) 聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [2- ({ 1- [3',5'-二甲基-4'-(羥基甲基)聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

[({ 5-羥基-2- [(1- { 4'- [2-羥基-3-甲氧基丙基] 聯苯基-4-基 } 哌啶-4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

({ [5-羥基-2- ({ 1- [4'-(3-羥基丙基)聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

({ [5-羥基-2- ({ 1- [4'-(羥基甲基)-3'-異丙基聯苯基-4-基] 哌啶-4-基 } 甲基) -6-甲基嘧啶-4-基] 羰基 } 胺基) 醋酸、

[({ 2- [(1- { 5- [3-氟-4-(羥基甲基)苯基] 吡啶-2-基 } 哌啶-4-基) 甲基] -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、

[({ 2- [(1- { 5- [3-氯-4-(羥基甲基)苯基] 吡啶-2-基 } 哌啶-4-基) 甲基] -5-羥基-6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸、或

[({ 5-羥基-2- [(1- { 5- [4-(羥基甲基)-3-甲基苯基] 吡啶-2-基 } 哌啶-4-基) 甲基] -6-甲基嘧啶-4-基 } 羰基) 胺基] 醋酸。

19. 一種醫藥組成物，其含有如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽作

為有效成分。

20.如申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其係用於貧血之預防及/或治療。

21.如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中貧血為腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血、或伴隨鬱血性心衰竭之貧血。

22.如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中貧血為伴隨慢性腎臟疾病之貧血。

23.如申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其係用於產生紅血球生成素。

24.一種如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽之用途，其係用於製造醫藥，而該醫藥係用於起因於 EPO（紅血球生成素（erythropoietin））之降低的疾病之預防及/或治療。

25.如申請專利範圍第 24 項之用途，其中起因於 EPO 之降低的疾病為貧血。

26.如申請專利範圍第 25 項之用途，其中貧血為腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血、或伴隨鬱血性心衰竭之貧血。

27.如申請專利範圍第 25 項之用途，其中貧血為伴隨慢性腎臟

疾病之貧血。

28.如申請專利範圍第 1 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其係用於在起因於 EPO 之降低的疾病之治療或預防之方法中使用。

29.如申請專利範圍第 28 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中起因於 EPO 之降低的疾病為貧血。

30.如申請專利範圍第 29 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中貧血為腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血、或伴隨鬱血性心衰竭之貧血。

31.如申請專利範圍第 29 項之化合物、其藥理上容許之酯、或其藥理上容許之鹽，其中貧血為伴隨慢性腎臟疾病之貧血。