發明專利說明書

200523251

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：93119651

※ 申請日期：93.6.30　　※IPC 分類：

一、發明名稱：（中文/英文）

雜環甲碸衍生物

HETEROCYCLIC METHYLSULFON DERIVATIVES

二、申 請 人：（共 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

日商第一製藥股份有限公司

DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：（中文/英文）

森田 清

MORITA, KIYOSHI

住居所或營業所地址：（中文/英文）

日本國東京都中央區日本橋3丁目14番10號

14-10, NIHONBASHI 3-CHOME, CHUO-KU, TOKYO 103-8234, JAPAN

國 籍：（中文/英文）

日本 JAPAN

三、發明人：（共 6 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 窪田　秀樹
KUBOTA, HIDEKI

2. 安河內　孝則
YASUKOUCHI, TAKANORI

3. 宮內　智
MIYAUCHI, SATORU

4. 本木　佳代子
MOTOKI, KAYOKO

5. 齋藤　正規
SAITO, MASANORI

6. 飯森　均
IIMORI, HITOSHI

住居所地址：（中文/英文）

1.-6.均日本國東京都江戶川區北葛西1丁目16-13第一製藥股份有限公司東京研究開發中心內
C/O DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. R&D CENTER, 16-13, KITAKASAI 1-CHOME, EDOGAWA-KU, TOKYO 134-8630, JAPAN

國　籍：（中文/英文）

1.-6.均日本 JAPAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本；2003年06月30日；特願2003-187796

2. 日本；2004年03月03日；特願2004-099151

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有抑制β類澱粉蛋白之產生及分泌之作用之新穎化合物，及以β類澱粉蛋白之產生・分泌異常為起因之各種疾病(例如阿茲海默症、唐氏症及與澱粉狀沉積相關之其他疾病)之治療劑。

【先前技術】

阿茲海默症為具有神經細胞之變性及脫落，老人斑之形成及神經原纖維變化等病理學特徵之神經變性疾病。阿茲海默症會引起記憶、認知、思考及判斷等進行性損失之癡呆症狀，最後終至於死亡。迄今為止，預防及治療本疾病之有效方法尚未得知。

構成沉積於腦內之老人斑之主要蛋白質為β類澱粉蛋白(amyloid β protein，Aβ)，係從39-43個胺基酸構成。β類澱粉蛋白顯示細胞障害性，咸認為由此將引起阿茲海默症(非專利文獻1)。已知從細胞分泌之β類澱粉蛋白主要為由40個或42個胺基酸形成之胜肽，尤其由42個胺基酸形成之β類澱粉蛋白凝集力更強，早期沉積於腦內，以及細胞毒性強(非專利文獻2)。β類澱粉蛋白雖在身體中泛在性地產生，然而其原本之機能尚不明朗。

β類澱粉蛋白係從為膜蛋白之類澱粉前驅體蛋白(APP)加工產生。在家族性阿茲海默症患者中，曾觀察到APP基因突變之病例。又，導入該突變APP基因之細胞中，β類澱粉蛋白之產生・分泌量增加。因此研判抑制β類澱粉蛋

白之產生·分泌之藥劑對阿茲海默症之預防或治療有效。

已知為從類澱粉前驅體蛋白切出β類澱粉蛋白之過程中，與β類澱粉蛋白N末端之切斷相關之β分泌酶(secretase)係為天冬胺酸蛋白酶之BACE(β側APP切斷酵素)(非專利文獻3)及Asp1(非專利文獻4)。另一方面，強烈暗示關於切斷C末側之γ分泌酶，早老素(presenilin)係構成其一部分(非專利文獻5)。此種β分泌酶及γ分泌酶雖被報導(非專利文獻6)，然而其幾乎均為胜肽性之化合物。

SMITH氏等在專利文獻1中揭示具有磺醯胺骨架且控制β類澱粉蛋白產生之化合物。又，BELANGER氏等在專利文獻2中揭示具有雙環烷基磺醯胺骨架且抑制γ分泌酶之化合物。又，專利文獻3、4及5中亦揭示抑制γ分泌酶之二芳基碸化合物。又，專利文獻6中揭示抑制類澱粉蛋白之凝集之硫萘衍生物。

[非專利文獻1]科學雜誌(Science)，259卷，514頁(1993年)

[非專利文獻2]生物化學期刊(Journal of Biological Chemistry)，270卷，7013頁(1995年)

[非專利文獻3]科學雜誌(Science)，286卷，735頁(1999年)

[非專利文獻4]分子與細胞神經科學(Molecular and Cellular Neuroscience)，16卷，609頁(2000年)

[非專利文獻5]醫藥化學期刊(Journal of Medicinal Chemistry)，44卷，2039頁(2001年)

[專利文獻1]國際公開第00/50391號公報

[專利文獻2]國際公開第01/70677號公報

[專利文獻3]國際公開第02/081433號公報

[專利文獻4]國際公開第02/081435號公報

[專利文獻5]國際公開第03/18543號公報

[專利文獻6]特開平9-95444號公報

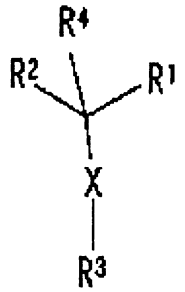
【發明內容】

本發明之目的，係提供與上述公知化合物化學構造不同，具有優良之β類澱粉蛋白之產生・分泌抑制作用，具有可望做為醫藥品性質之化合物。

為解決本課題之手段

於是，本發明人經種種檢討之結果，發現下列通式(1)表示之雜環甲硫化合物、雜環甲亞磺醯及雜環甲碸化合物具有優良之β類澱粉蛋白之產生・分泌抑制作用，做為以β類澱粉蛋白之產生・分泌異常為起因之各種疾病之治療劑有效，以致完成本發明。

亦即，本發明提供以下通式(1)表示之化合物



(1)

(式中，R^1及R^3各自獨立地表示可具有取代基之芳香族烴基或可具有取代基之芳香族雜環基，R^2表示可具有取代基之飽和或不飽和單環式雜環基或不飽和多環式雜環基，R^4

表示氫原子或C_{1-6}烷基，X表示-S-、-SO-或-SO_2-)、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物。

又，本發明提供上述通式(1)表示之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物做為有效成分之醫藥。

又，本發明提供含有上述通式(1)表示之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物及藥學上可容許之載體之醫藥組合物。

再者，本發明提供上述通式(1)表示之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物在醫藥製造上之使用。

再者，本發明提供一種以β類澱粉蛋白之產生・分泌異常為起因之疾病之治療方法，其特徵為投與上述通式(1)表示之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物之有效量。

發明之效果

若根據本發明，可提供具有優良之β類澱粉蛋白之產生・分泌抑制作用及具有可望做為醫藥品性質之化合物。

【實施方式】

實施本發明之最佳形態

針對通式(1)表示之化合物加以說明。

R^1及R^3表示之芳香族烴基，如苯基及萘基，而以苯基為較佳。

R^1及R^3表示之芳香族雜環基，為具有1至4個從氮原子、

氧原子及硫原子中選出之雜原子之5至6員芳香族雜環基，具體而言，如吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、四唑基、噻二唑基、吡哄基及嗒哄基等。

其中，以噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基及嗒哄基為較佳，而以噻吩基、吡啶基、嘧啶基及嗒哄基為更佳，以噻吩基、吡啶基及嘧啶基為特佳。

R^2表示之飽和單環式雜環基，為具有1至4個從氮原子、氧原子及硫原子中選出之雜原子之3至7員雜環基，具體而言，如吡咯啶基、四氫呋喃基、氧雜環丁基、四氫噻吩基、哌啶基、哌哄基、高哌哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、吖啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、二氧雜環戊基、氧雜四氫噻吩基(或氧硫雜環戊基，oxathiolanyl)及六氫嘧啶基等。

其中，以吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、哌啶基、哌哄基、高哌哄基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、吖啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、四氫哌喃基及四氫硫代哌喃基為較佳，而以哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基及六氫嘧啶基為更佳，

R^2表示之不飽和單環式雜環基，為具有1至4個從氮原子、氧原子及硫原子中選出之雜原子之4至7員者，具體而言，如吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、三哄基、四

唑基、噻二唑基、　二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、唔唑啉基、噻唑啉基、異唔唑啉基、異噻唑啉基、哌喃基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫嘧啶基、四氫嗒咔基及四氫嘧啶基等。

其中，以吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、唔唑基、噻唑基、異唔唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、三咔基、四唑基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、噻二唑基、吡咔基、嗒咔基、四氫吡啶基、二氫嘧啶基及四氫嗒咔基為較佳，而以咪唑基、吡啶基、嘧啶基及噻唑基為更佳。

R^2表示之不飽和多環式雜環基，為具有從氮原子、氧原子及硫原子中選出之1至4個雜原子之8至10員者，具體而言，如苯并呋喃基、苯并噻唑基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、苯并哌喃基、苯并唔唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并二氧雜環己基、苯并噻吩基、苯并異噻唑基、苯并異唔唑基、吭烯基、吭基、異吭烯基、異吭基、吲哚啉基、吲唑基、吲咔基、異吲哚基、異吲哚啉基、喹咔、喹喏啉基、喹唑啉基、啐啉基、呔咔基、嗦啶基、嘌呤基、四氫噻唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、三唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、咔唑基、呫噸基、吖啶基、啡咔基、啡唔咔基、啡噻咔基及喹寧環基(quinuclidinyl)等。

其中，以苯并呋喃基、苯并噻唑基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、苯并哌喃基、苯并唔唑基、苯并噻唑基、苯并

咪唑基、苯并二氧雜環己基、苯并噻吩基、苯并異噻唑基、苯并異噁唑基、吃烯基、吃基、異吃烯基、異吃基、吲哚啉基、吲唑基、吲啉基、喹啉、喹喏啉基、喹唑啉基、啶啉基、呔啉基、嗒啶基、咪唑并吡啶基及三唑并吡啶基為較佳，而以苯并咪唑基、吃烯基、咪唑并吡啶基及三唑并吡啶基為更佳。

R^1及R^3表示之芳香族烴基或芳香族雜環基，亦可被從下列者中選出之相同或相異之1至3個基取代：鹵素原子、C_{1-6}烷基、三鹵甲基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、甲醯基、C_{2-6}烷醯基、羧基、羧胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷基、酮基、硝基、氰基、脒基、C_{2-6}烯氧基、羥基、硫酮基、胺基、C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷氧羰基、胺甲醯基、C_{1-6}烷胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、硫代胺甲醯基、C_{1-6}烷硫代胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)硫代胺甲醯基、甔基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷亞磺醯基、C_{1-6}烷磺醯基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{1-6}烷基。

R^1及R^3表示之芳香族烴基或芳香族雜環基上取代之基，以鹵素原子、C_{1-6}烷基、三鹵甲基、C_{1-6}烷氧基、氰基、脒基、羥基、C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基、胺甲醯基、C_{1-6}烷胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基為較佳，其中以鹵素原子、C_{1-6}烷基、三鹵甲基、C_{1-6}烷氧基及氰基為更佳，而以鹵素原子及氰基為特佳。又，鹵素原子中以氯原子及氟原子為較佳。

R^2表示之飽和或不飽和單環式雜環基或不飽和多環式雜

環基上可取代之基，為-Q^{101}-Q^{102}-Q^{103}-Q^{104}- Q^{105}-Q^{106}-Q^{107}-（其中Q^{101}表示單鍵、C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基或雜環基；Q^{102}表示單鍵、-O-、-NH-、-CH=N-、-C(烷基)=N-、-N(烷基)-或-S-；Q^{103}表示單鍵、-CO-、-CS-、-SO-、-SO_2-或-CONH-；Q^{104}表示單鍵、C_{1-6}伸烷基、C_{2-6}伸烯基、C_{3-8}環伸烷基、C_{4-7}環伸烯基、芳香族烴基或雜環基；Q^{105}表示單鍵、-NH-或-N(烷基)-；Q^{106}表示單鍵、-O-、-CO-、-CS-、-SO_2-、-SO-或-S-；Q^{107}表示氫原子、鹵素原子、羥基、酮基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-7}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、疊氮基、氰基、胺基、C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基、C_{2-6}烷醯胺基、二(C_{2-6}烷醯基)胺基、羧胺基、C_{1-6}烷氧羰胺基、二(C_{1-6}烷氧羰基)胺基、雜環基、芳香族烴基、C_{4-7}環烯基、雜環-氧基或芳香族烴氧基；其中，C_{1-6}伸烷基或烷基、C_{2-6}伸烯基或烯基、C_{3-7}伸環烷基或C_{3-7}環烷基、C_{4-7}伸環烯基或C_{4-7}環烯基、雜環基、雜環氧基、芳香族烴基或芳香族烴氧基上亦可被從下列基中選出之1至3個基取代：鹵素原子、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、羧胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷基、甲醯基、C_{2-6}烷醯基、酮基、硝基、氰基、疊氮基、脒基、C_{2-6}烯氧基、羥基、羧基、C_{7-16}芳烷基、硫酮基、C_{2-6}烷醯基、C_{2-6}硫代烷醯基、硫代甲醯基、胺基、C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷氧羰基、胺甲醯基、C_{1-6}烷胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、硫代胺甲醯基、C_{1-6}烷硫代胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)硫代胺甲醯基、C_{1-6}烷氧胺

甲醯胺基、C_{1-6}烷氧胺甲醯基(C_{1-6}烷基)胺基、C_{2-6}烷醯胺基、C_{2-6}烷醯基(C_{1-6}烷基)胺基、硫代C_{2-6}烷醯胺基、硫代C_{2-6}烷醯基(C_{1-6}烷基)胺基、甲醯胺基、甲醯基(C_{1-6}烷基)胺基、硫代甲醯胺基、硫代甲醯基(C_{1-6}烷基)胺基、C_{2-6}烷醯氧基、甲醯氧基、C_{1-6}烷氧羰氧基、胺甲醯氧基、C_{1-6}烷胺甲醯氧基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯氧基、胺羰胺基、C_{1-6}烷胺羰胺基、二(C_{1-6}烷基)胺羰胺基、胺羰基(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷基胺羰基(C_{1-6}烷基)胺基、二(C_{1-6}烷基)胺羰基(C_{1-6}烷基)胺基、巯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷亞磺醯基、C_{1-6}烷磺醯基、胺磺醯基、C_{1-6}烷胺磺醯基、二(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、胺磺醯胺基、C_{1-6}烷胺磺醯胺基、二(C_{1-6}烷基)胺磺醯胺基、胺磺醯基(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷胺磺醯基(C_{1-6}烷基)胺基及二(C_{1-6}烷基)胺磺醯基(C_{1-6}烷基)胺基)。

更具體而言，R^2表示之不飽和雜環基上可取代之基如以下所述。

亦即，該R^2表示之雜環基，可被從下列者中選出之1至3個基取代：鹵素原子、氰基、C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、羧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰基C_{1-6}烷基、雜環-羰基C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-磺醯基C_{1-6}烷基、N,N-二烷基胺磺醯基C_{1-6}烷基、雜環-C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-硫代C_{1-6}烷基、疊氮基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基)胺

基C_{1-6}烷基、N-羥基C_{1-6}烷基-N-C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷醯胺基C_{1-6}烷基、二(C_{2-6}烷醯基)胺基C_{1-6}烷基、羧胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷氧羰基)胺基C_{1-6}烷基、胺甲醯胺基C_{1-6}烷基、N-C_{1-6}烷基胺甲醯胺基C_{1-6}烷基、(N,N-二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基)胺基C_{1-6}烷基、胺磺醯胺基C_{1-6}烷基、N-C_{1-6}烷基胺磺醯胺基C_{1-6}烷基、(二(C_{1-6}烷基)胺磺醯基)胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-磺醯胺基C_{2-6}烷醯胺基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基、N-C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基、雜環-C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基、雜環-C_{2-6}烯羰胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{2-6}烯羰胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基羰胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基硫代羰胺基C_{1-6}烷基、雜環-羰胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧草醯胺基C_{1-6}烷基、N-(C_{6-10}芳香族烴基-磺醯基)-N-C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷磺醯胺基C_{1-6}烷胺基、胺甲醯氧基C_{1-6}烷基、N-C_{1-6}烷胺甲醯氧基C_{1-6}烷基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺甲醯氧基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{1-6}烷胺甲醯氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰氧基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴氧羰氧基C_{1-6}烷基、雜環羰亞肼甲基、C_{6-10}芳香族烴羰亞肼甲基、C_{2-6}烯基、羧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧羰基C_{2-6}烯基、胺甲醯基C_{2-6}烯基、雜環- C_{2-6}烯基、甲醯基、羧基、雜環-羰基、C_{6-10}芳香族烴基-羰基、C_{1-6}烷氧羰基、胺甲醯基、N-C_{1-6}烷基胺甲醯基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、(C_{3-7}環烷基-C_{1-6}

烷基)胺甲醯基、C_{1-6}烷硫基C_{1-6}烷胺甲醯基、C_{1-6}烷亞磺醯基C_{1-6}烷胺甲醯基、C_{1-6}烷磺醯基C_{1-6}烷胺甲醯基、羥胺羰基、C_{1-6}烷氧胺甲醯基、羥基C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺甲醯基、胺基C_{1-6}烷基胺甲醯基、胺基C_{1-6}烷基硫代胺甲醯基、羥基C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷氧基羰基C_{1-6}烷基胺甲醯基、(C_{1-6}烷氧基羰胺基)C_{1-6}烷基胺甲醯基、(C_{1-6}烷氧羰胺基)C_{1-6}烷基硫代胺甲醯基、雜環-胺甲醯基、雜環-C_{1-6}烷胺甲醯基、C_{6-10}芳香族烴基-胺甲醯基、肼羰基、N-C_{1-6}烷基肼羰基、N'-C_{1-6}烷基肼羰基、N,N'-二(C_{1-6}烷基)肼羰基、N,N'-二(C_{1-6}烷基)肼羰基、N,N',N'-三(C_{1-6}烷基)肼羰基、N'-(雜環-羰基)-肼羰基、胺基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷胺基、胺基C_{1-6}烷胺基、(C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基)胺基、N-C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基-N-C_{1-6}烷胺基、(C_{1-6}烷氧基羰胺基C_{1-6}烷基)胺基、(二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基)胺基、雜環-胺基C_{1-6}烷胺基、羧基C_{1-6}烷胺基、N-羧基C_{1-6}烷基-N-C_{1-6}烷胺基、雜環-C_{1-6}烷胺基、N-(雜環-C_{1-6}烷基)-N-C_{1-6}烷胺基、羥基C_{1-6}烷胺基、N-羥基C_{1-6}烷基-N-C_{1-6}烷胺基、(C_{1-6}烷硫基C_{1-6}烷基)胺基、(C_{1-6}烷基胺甲醯氧基C_{1-6}烷基)胺基、N-C_{1-6}烷胺羰氧基C_{1-6}烷基-N-C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷亞磺醯基C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷磺醯基C_{1-6}烷胺基、通式-$N(R^{12})SO_2R^{11}$(式中，R^{11}表示C_{1-6}烷基、雜環基、C_{1-6}烷基-雜環基、雜環-C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、胺甲醯基C_{1-6}烷基、三氟甲基、二氟

甲基、氟甲基、胺基、C_{1-6}烷胺基或二(C_{1-6}烷基)胺基，R^{12}表示氫原子、C_{1-6}烷基、羥基或胺基)表示之基、羥基C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷胺基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{1-6}烷胺基、雜環-羰胺基、C_{1-6}烷氧羰胺基、雜環-C_{1-6}烷羰胺基、C_{6-10}芳香族烴基-羰胺基、雜環-胺基、羥亞胺基、C_{1-6}烷氧亞胺基、酮基、羥亞胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰基C_{1-6}烷胺基、(C_{2-6}烷醯胺基C_{1-6}烷基)胺基、C_{6-10}芳香族烴基及雜環基(其中，C_{6-10}芳香族烴基或者雜環或雜環基上亦可被從下列者中選出之1至3個基取代：鹵素原子、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、甲醯基、C_{2-6}烷醯基、羧基、羧胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷基、酮基、硝基、氰基、脒基、C_{2-6}烯氧基、羥基、硫酮基、胺基、C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、硫代胺甲醯基、C_{1-6}烷基硫代胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)硫代胺甲醯基、C_{2-6}烷醯胺基、C_{2-6}烷醯基(C_{1-6}烷基)胺基、硫代C_{2-6}烷醯胺基、硫代C_{2-6}烷醯基(C_{1-6}烷基)胺基、甲醯胺基、甲醯基(C_{1-6}烷基)胺基、硫代甲醯胺基、硫代甲醯基(C_{1-6}烷基)胺基、C_{2-6}烷醯氧基、甲醯氧基、巯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷亞磺醯基、C_{1-6}烷磺醯基、胺磺醯基、C_{1-6}烷胺磺醯基、二(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、C_{1-6}烷磺醯胺基、C_{1-6}烷磺醯基(C_{1-6}烷基)胺基及羥基-C_{1-6}烷基)。

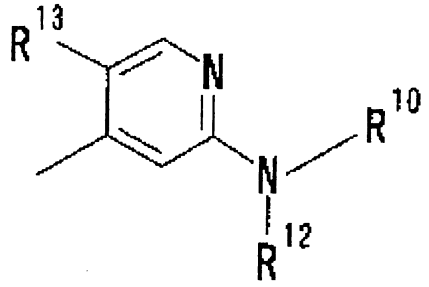
R^2表示之雜環基，以被從鹵素原子、氰基、C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、羧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧

羰基C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-磺醯基C_{1-6}烷基、雜環-C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-硫代C_{1-6}烷基、疊氮基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷醯胺基C_{1-6}烷基、二(C_{2-6}烷醯基)胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷氧羰基)胺基C_{1-6}烷基、(N,N-二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基)胺基C_{1-6}烷基、N-C_{1-6}烷基胺磺醯胺基C_{1-6}烷基、(二(C_{1-6}烷基)胺磺醯基)胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-磺醯胺基C_{2-6}烷醯胺基C_{1-6}烷基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基羰胺基C_{1-6}烷基、雜環-C_{1-6}烷基羰胺基C_{1-6}烷基、雜環-C_{2-6}烯基羰胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基羰胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基硫代羰胺基C_{1-6}烷基、雜環-羰胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧草醯胺基C_{1-6}烷基、N-(C_{6-10}芳香族烴基-磺醯基)-N-C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷磺醯胺基C_{1-6}烷胺基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺甲醯氧基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{1-6}烷基胺甲醯氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基羰氧基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基氧羰氧基C_{1-6}烷基、羧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧羰基C_{2-6}烯基、胺甲醯基C_{2-6}烯基、雜環- C_{2-6}烯基、甲醯基、羧基、雜環-羰基、C_{1-6}烷氧羰基、胺甲醯基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、(C_{3-7}環烷基-C_{1-6}烷基)胺甲醯基、C_{1-6}烷硫基C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷亞磺醯基C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷磺醯基C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷氧基胺甲醯基、胺基C_{1-6}烷基胺甲醯基、胺基C_{1-6}烷基硫代胺甲醯基、羥基C_{1-6}烷基胺甲醯基、

C_{1-6}烷氧基羰基C_{1-6}烷基胺甲醯基、(C_{1-6}烷氧基羰胺基)C_{1-6}烷基胺甲醯基、(C_{1-6}烷氧基羰胺基)C_{1-6}烷基硫代胺甲醯基、雜環-胺甲醯基、雜環-C_{1-6}烷基胺甲醯基、N',N'-二(C_{1-6}烷基)肼羰基、N'-(雜環-羰基)-肼羰基、胺基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷胺基、胺基C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷胺基、(C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷氧基羰胺基C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷胺基、雜環-胺基C_{1-6}烷胺基、羧基C_{1-6}烷胺基、(羧基C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、雜環-C_{1-6}烷胺基、(雜環-C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、羥基C_{1-6}烷胺基、(羥基C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷硫基C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷胺羰氧基C_{1-6}烷胺基、(C_{1-6}烷胺羰氧基C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷亞磺醯基C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷磺醯基C_{1-6}烷胺基、通式-$N(R^{12})SO_2R^{11}$(式中，R^{11}表示C_{1-6}烷基、雜環基、C_{1-6}烷基-雜環基、雜環-C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、胺甲醯基C_{1-6}烷基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、胺基、C_{1-6}烷胺基或二(C_{1-6}烷基)胺基，R^{12}表示氫原子、C_{1-6}烷基、羥基或胺基)表示之基、羥基C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷胺基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{1-6}烷胺基、雜環-羰胺基、C_{1-6}烷氧羰胺基、雜環-烷羰胺基、C_{6-10}芳香族烴基-羰胺基、酮基、羥亞胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰基C_{1-6}烷胺基、(C_{2-6}烷醯胺基C_{1-6}烷基)胺基、C_{6-10}芳香族烴基及雜環基(其中，C_{6-10}芳香族烴基或雜環基上亦可被從下列者中選出之1至3個基取代：鹵素原子、C_{1-6}

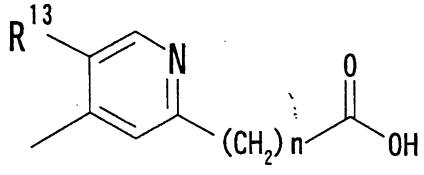
烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烷醯基、酮基、硝基、氰基、羥基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基羰基、甲醯胺基及羥基C_{1-6}烷基)中選出之1至3個基取代為較佳，而以2個取代為特佳。

R^2以通式：



(式中，R^{10}表示氫原子、C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基亞磺醯基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺醯基C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、雜環-C_{1-6}烷基或通式-SO_2-R^{11}(式中，R^{11}表示C_{1-6}烷基、雜環基、C_{1-6}烷基-雜環基、雜環-C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、胺甲醯基C_{1-6}烷基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、胺基、C_{1-6}烷胺基或二(C_{1-6}烷基)胺基)，R^{12}表示氫原子、C_{1-6}烷基、羥基或胺基；其中，R^{11}及R^{12}亦可與R^{11}所鍵結之硫原子及R^{12}所鍵結之氮原子一起形成5員或6員之脂肪族雜環，R^{13}表示C_{1-6}烷基、鹵素原子或氰基)表示之基為更佳。

又，R^2以通式：



(式中，R^{13}表示C_{1-6}烷基、鹵素原子或氰基，n表示0至6之整數)表示之基為更佳。

R^4以氫原子為特佳。又，X從藥理效果之觀點而言以$-SO_2-$及-SO-為較佳，從藥理效果之觀點而言以$-SO_2-$為特佳。

以下具體地說明可於R^1及R^3表示之芳香族烴基或芳香族雜環基上取代之基，以及於R^2表示之飽和或不飽和之單環式雜環基或不飽和之多環式雜環基上取代之基。

「雜環」意指以1至4個雜原子(N、O或S等)做為環構造之構成部分之環，可為飽和、不飽和或芳香族之任一種，可為單環式或多環式之任一種。又，多環式雜環中亦包括螺型雜環化合物及具有架橋環式構造之雜環化合物。記載為雜環-C_{1-6}烷基之情況之「雜環」意指從上述雜環衍生出之雜環基。再者，「雜環基」意指從上述「雜環」衍生之1價之基。

飽和單環式雜環基，為具有從氮原子、氧原子及硫原子中選出之1至4個雜原子之3至7員環，具體而言，如吡咯啶基、四氫呋喃基、氧雜環丁基、四氫噻吩基、哌啶基、哌咔基、高哌咔基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、氧雜環丙基(oxirane)、硫雜環丙基(thiorane)、二氧環己基、吖啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、噁唑啶基、噻唑啶基、異噁唑啶基、異噻唑啶基、二氧雜環戊基、氧雜四氫噻吩基(oxathiolanyl)及六氫嘧啶基等。

不飽和單環式雜環基，為具有從氮原子、氧原子及硫原

子中選出之1至4個雜原子之4至7員環，具體而言，如吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、三吡基、四唑基、噻二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡吡基、嗒吡基、吡咯啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、噁唑啶基、噻唑啶基、異噁唑啶基、異噻唑啶基、哌喃基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫嗒吡基、二氫嘧啶基、四氫嗒吡基及四氫嘧啶基等。

多環式雜環基，為具有從氮原子、氧原子及硫原子中選出之1至4個雜原子之8至14員環，具體而言，如苯并呋喃基、苯并噻唑基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、苯并哌喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并二氧雜環己基、苯并噻吩基、苯并異噻唑基、苯并異噁唑基、吃烯基、吃基、異吃烯基、異吃基、吲哚啉基、吲唑基、吲吡基、異吲哚基、異吲哚啉基、喹吡、喹喏啉基、喹唑啉基、啐啉基、呔吡基、嗪啶基、嘌呤基、四氫噻唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、卟唑基、呫噸基、吖啶基、啡吡基、啡噁吡基、啡噻吡基及喹寧環基(quinuclidinyl)等。

鹵素原子意指氯原子、氟原子、溴原子及碘原子，其中以氯原子及氟原子為較佳。

C_{1-6}烷基意指C_{1-6}之直鏈狀或分枝鏈狀之烷基，該烷基之具體例，如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、2-甲基戊基及正己

基等。

C_{1-6}伸烷基意指C_{1-6}之直鏈狀或分枝鏈狀之伸烷基，該伸烷基之具體例，如亞甲基、伸乙基、伸丙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基及六亞甲基等。

C_{2-6}烯基意指C_{2-6}之直鏈狀或分枝鏈狀之烯基，該烯基之具體例，如乙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基及戊烯基等。

C_{2-6}伸烯基意指C_{2-6}之直鏈狀或分枝鏈狀之伸烯基，該伸烯基之具體例，如伸乙烯基、伸丙烯基、伸丁烯基及伸戊烯基等。

C_{3-7}環烷基意指C_{3-7}之環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基等。

C_{4-7}環烯基意指C_{4-7}之環烯基，如環戊烯基及環己烯基等。

又，環烷基與烷基之組合，如環烷基-烷基，而以C_{3-7}環烷基-C_{1-6}烷基為特佳。

C_{1-7}烷氧基意指具有上述烷基或環烷基之烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、戊氧基、環戊氧基、環己氧基及環庚氧基等。

C_{2-6}烷醯基意指C_{2-6}之直鏈狀或分枝鏈狀之烯基，該烯基之具體例，如乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基及己醯基等。

R^1以2,5-二氟苯基及2-氟-5-氰基苯基為特佳。又，R^3以4-氯苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3-

氟-4-氯苯基、4-三氟甲基苯基、5-氯-2-噻吩基、5-氯-2-吡啶基、6-氯-3-吡啶基及6-三氟甲基-3-吡啶基等為特佳。

本發明之通式(1)所示之化合物，雖有立體異構物或從不對稱碳而來之光學異構物，然而本發明包含任何其等之立體異構物、光學異構物或其等之混合物。又，本發明化合物之S-氧化物，存在於含硫雜環基時，該S-氧化物包含單氧化物及二氧化物之任一種。

本發明之通式(1)表示之化合物之鹽，只要為醫藥上可容許之鹽即可，並無特別限定，具體而言，可為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽及硫酸鹽等礦酸鹽類，甲磺酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽及對甲苯磺酸鹽等有機磺酸鹽類，以及安息香酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、戊二酸鹽、己二酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、蘋果酸鹽及扁桃酸(mandelic acid)等有機羧酸鹽類。

又，通式(1)表示之化合物具有酸性基時，亦可形成鹼金屬離子或鹼土金屬離子。溶媒合物只要為醫藥上可容許者即可，並無特別限定，具體而言，可為水合物或乙醇合物等。

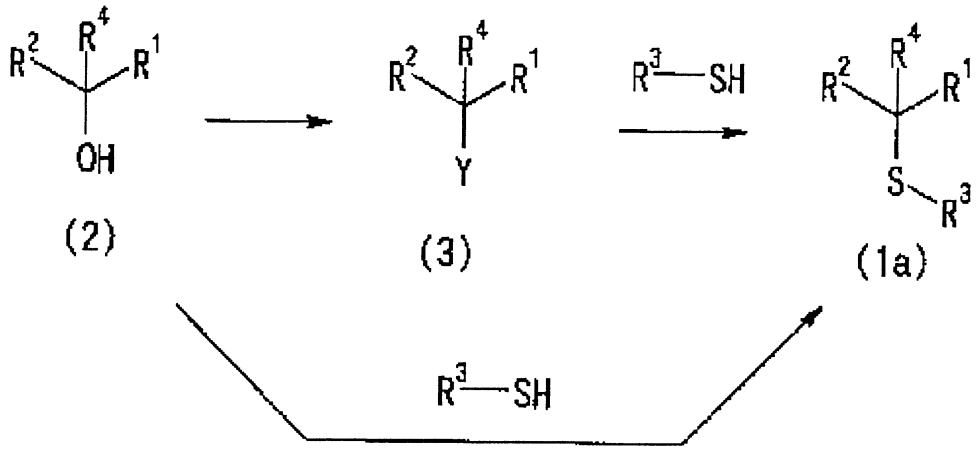
以下針對本發明之通式(1)表示之化合物之製造方法加以說明。

本發明之通式(1)表示之化合物、其鹽及其溶媒合物，可依照已知之一般化學製造方法之組合而製造，以下說明代表性之合成法。

以下，針對本發明之通式(1)表示之硫化合物(1a)、亞磺醯化合物(1b)及磺醯化合物(1c)之製造方法，例示代表性之方法。

1) 硫化合物(1a)之製造方法

本發明中之硫化合物(1a)可以下列方法製造。



(式中，Y表示脫離基，R^1至R^4與上述者相同)。

將醇衍生物(2)衍生為化合物(3)後，藉由使得到之化合物(3)與硫醇化合物(R^3-SH)在鹼存在下反應，可製造本發明之硫化合物(1a)。此種情況，硫醇化合物亦可使用鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽(例如鋰鹽、鈉鹽或鉀鹽)。

化合物(3)與硫醇化合物(R^3-SH)反應之溫度，通常為-20至200℃，而以室溫至100℃為較佳。視化合物(3)或硫醇化合物(R^3-SH)之種類，有時以高於此反應溫度為較佳，又，有時以在封管中反應為較佳。反應時間通常為0.5小時至1日。

鹼可為鹼金屬或鹼土金屬之氫化物(例如氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀或氫化鈣)，鹼金屬或鹼土金屬之胺化物類(例

如，胺化鋰、胺化鈉、二異丙基胺化鋰、二環己基胺化鋰、六甲基二矽氮化鈉或六甲基二矽氮化鉀)，鹼金屬或鹼土金屬之低級烷氧化物(例如，甲氧化鈉、乙氧化鈉或正丁氧化鉀)，鹼金屬、鹼土金屬或銀之氫氧化物(例如氫氧化銀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰或氫氧化鋇)，鹼金屬、鹼土金屬或銀之碳酸鹽(例如，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫或碳酸銀)，鹼金屬之碳酸氫鹽(例如，碳酸氫鈉或碳酸氫鉀)，烷基鋰(例如正丁基鋰)，或烷基格里納(Grignard)試劑(例如，甲基鎂溴化物)，氧化銀等無機鹼，或胺類(例如，三乙胺、二異丙基乙胺或N-甲基嗎福啉)，鹼性雜環化合物(例如，二甲胺基吡啶、吡啶、咪唑、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶(collidine)、1,8-二氮雜雙環[5,4,0]十一碳-7-烯、1,5-二氮雜雙環[4,3,0]壬-5-烯及1,4-二氮雜雙環[2,2,2]辛烷)等有機鹼等。

溶媒可為醇系溶媒、醚系溶媒、鹵素系溶媒、芳香族系溶媒、腈系溶媒、醯胺系溶媒、酮系溶媒、亞碸系溶媒或水，亦可將其等2種以上混合使用。其中，以二氯甲烷、四氫呋喃及二甲基甲醯胺為較佳。

上述之製造步驟中所使用之醇衍生物(2)可藉由公知之方法製造，關於製造方法，雖已知有各種實例，然而其中一例如以下所示。將R^1-C(=O)-R^4所示之醛或酮，在四氫呋喃或乙醚等溶媒中，藉由與當量甚至過量之有機金屬試藥(以例如R^2-Li表示之有機鋰試藥，或者R^2-MgCl或R^2-MgBr表示之格里納試藥為代表)反應，可製造醇衍生物

(2)。上述之有機金屬試藥，例如在R^2為芳香族烴基或芳香族雜環基時，可依照H. Gilman等人之論文J. Org. Chem.，16卷，1788-1791頁(1951年)，或F. Trecourt等人之論文Tetrahedron，56卷，1349-1460頁(2000年)所記載之方式，藉由在鹵化芳基或鹵化雜芳基中添加烷基鋰試藥或烷基格里納試藥，進行金屬交換反應而容易地調製。

具有脫離基Y之化合物(3)可藉由公知之方法，將醇衍生物(2)之羥基變換為脫離基而製造。Y表示之脫離基，如鹵素原子(氯原子、溴原子或碘原子等)、可被鹵化之C_{1-6}烷磺醯氧基(甲磺醯氧基、乙磺醯氧基或三氟甲磺醯氧基等)、或可具有取代基之C_{6-10}芳香族烴磺醯氧基等。芳香族烴磺醯氧基之取代基如1至3個鹵素原子、可被鹵化之C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基等。脫離基之較佳實例，如苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、1-萘磺醯氧基及2-萘磺醯氧基等。

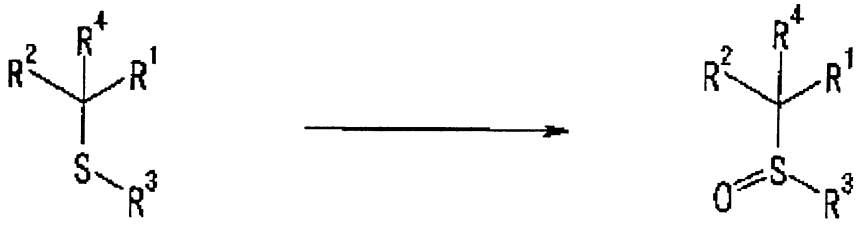
又，硫化合物(1a)之別種途徑合成法，如將醇衍生物(2)與硫醇化合物(R^3-SH)進行光延反應。具體而言，可藉由將醇衍生物(2)與1至3當量之硫醇化合物(R^3-SH)，在1至3當量之三芳香基膦(例如三苯膦等)或三烷基膦(例如三丁基膦)及1至2當量之偶氮二羧酸化合物(例如偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯、偶氮二羧酸與二哌啶形成之醯胺、或偶氮二羧酸貳(二甲胺化物))共存下，在溶媒中反應而製造化合物(1a)。

反應溫度通常為-20至150℃，而以0℃至80℃為較佳。反應時間通常為0.5小時至5日。溶媒可為醚系溶媒、鹵素

系溶媒或芳香族系溶媒，亦可將其等2種以上混合使用。其中，以四氫呋喃為較佳。

2) 亞磺醯化合物(1b)之製造法

本發明之亞磺醯化合物(1b)，可如下列方式，藉由將硫醚化合物(1a)在溶媒中使用氧化劑氧化而製造。



(1a) (1b)

(式中，R^1至R^4與上述者相同)。

反應溫度通常為-20℃至200℃，而以0℃至100℃為較佳。反應時間通常為0.1小時至7日，而以0.5小時至2日為較佳。溶媒可為醇系溶媒、醚系溶媒、鹵素系溶媒、芳香族系溶媒、腈系溶媒、醯胺系溶媒、酮系溶媒、亞碸系溶媒或水，亦可將其等2種以上混合使用。其中，以二氯甲烷、氯仿、甲醇及乙醇為較佳。

氧化劑如過氧化氫、有機過氧化物(例如過乙酸及間氯過安息香酸)、偏過碘酸鹽(例如偏過碘酸鈉)、硝酸醯基酯、四氧化二氮、鹵素、N-鹵素化物(例如，N-氯琥珀醯亞胺及N-溴琥珀醯亞胺)、氫過氧化物(例如第三丁基過氧化氫)、碘苯二乙酸酯、碘苯二氯化物、二亞氯酸第三丁酯、硫醯氯、單態氧(singlet oxygen)、臭氧、硒氧化物或

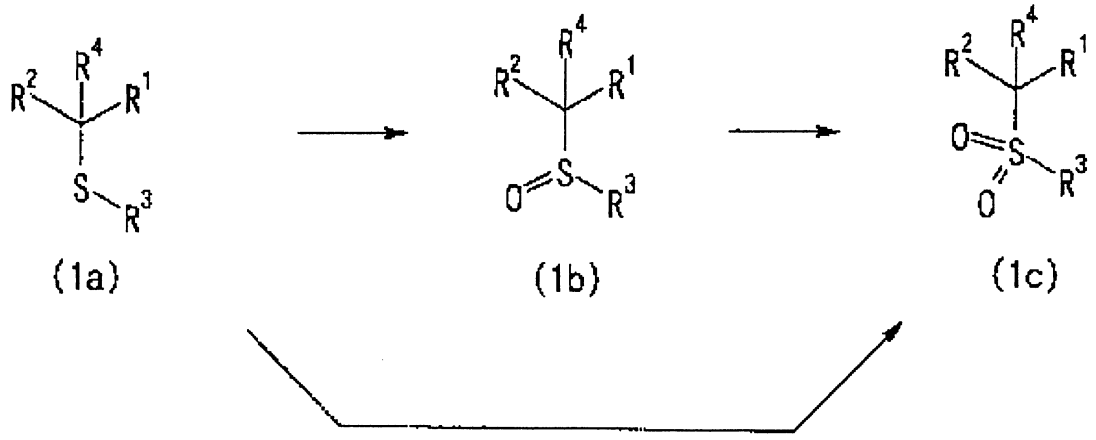
硒酸等。

若要舉出具體反應條件之實例，則可在二氯甲烷、四氫呋喃-水或甲醇等溶媒中，藉由將硫醚化合物(1a)使用1至2當量之間氯過安息香酸、過碘酸鈉或過氧化氫，在0至100℃進行1小時至2日之處理，以製造亞磺醯化合物(1b)。

又，製造光學活性之亞磺醯化合物(1b)時，可使用四異丙氧化鈦/光學上純化之酒石酸二乙酯/第三丁基過氧化氫，或四異丙氧化鈦/光學上純化之酒石酸二乙酯/過乙酸做為氧化劑。

3-1) 磺醯化合物(1c)之製造法

本發明之磺醯化合物(1c)，可如下列方式，藉由將硫醚化合物(1a)或亞磺醯化合物(1b)在溶媒中使用氧化劑氧化而製造。



(式中，R^1至R^4與上述者相同)。

反應溫度通常為-20℃至150℃，而以0℃至100℃為較佳；反應時間通常為0.1小時至7日，而以1小時至5日為較佳。

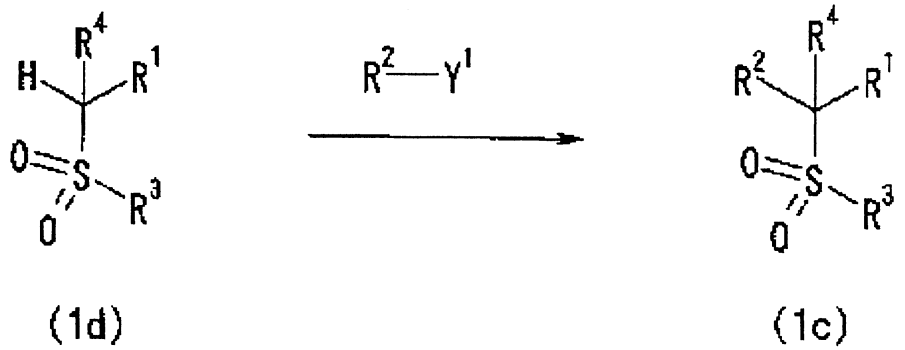
溶媒可為醇系溶媒、醚系溶媒、鹵素系溶媒、芳香族系

溶媒、羧酸系溶媒、腈系溶媒、醯胺系溶媒、酮系溶媒、亞碸系溶媒或水，亦可將其等2種以上混合使用。其中，以二氯甲烷、氯仿、甲醇、乙醇、乙酸及水為較佳。

氧化劑可使用如過氧化氫、過氧化氫-過渡金屬觸媒(例如，鉬酸銨及氯化鐵(III)等)、有機過氧化物(例如過乙酸及間氯過安息香酸等)、偏過碘酸鹽(例如偏過碘酸鈉等)、過氧硫酸鉀、過錳酸鹽(例如過錳酸鉀等)、過硼酸鈉、鹵素、N-鹵化物(例如，N-氯琥珀醯亞胺及N-溴琥珀醯亞胺等)、氫過氧化物(例如第三丁基過氧化氫等)、碘化苯二乙酸酯、碘化苯二氯化物、二亞氯酸類(例如次氯酸鈉及亞氯酸第三丁酯等)、單態氧(singlet oxygen)、臭氧、硒氧化物或硒酸等。較佳之反應條件，例如，將硫醚化合物(1a)與2至5當量之氧化劑(例如，間氯過安息香酸、過碘酸鈉、過氧化氫或過氧化氫-鉬酸銨等)，在二氯甲烷、四氫呋喃-水或甲醇中，於0℃至100℃進行1小時至5日之反應即可。

3-2) 磺醯化合物(1c)之製造法

磺醯化合物(1c)，亦可依照下列方法而製造。



(1d) (1c)

[式中，Y^1表示脫離基或羥基，R^1至R^4與上述者相同]。

藉由公知之方法，或比照公知之方法而製造之磺醯化合物(1d)，在鹼存在下與親電子試藥(R^2-Y^1)反應，可製造具有各種R^2基之磺醯化合物(1c)。

具體而言，於當量至過量之鹼存在下，使化合物(1d)與當量至過量之R^2-Y^1反應。反應溫度通常為-78℃至200℃，反應時間通常為0.5小時至1日。

溶媒可為醚系溶媒、鹵素系溶媒、芳香族系溶媒、腈系溶媒或醯胺系溶媒等，可將其等單獨或混合使用。其中，以四氫呋喃、二甲氧基乙烷、乙醚、二甲基甲醯胺及甲苯為較佳。

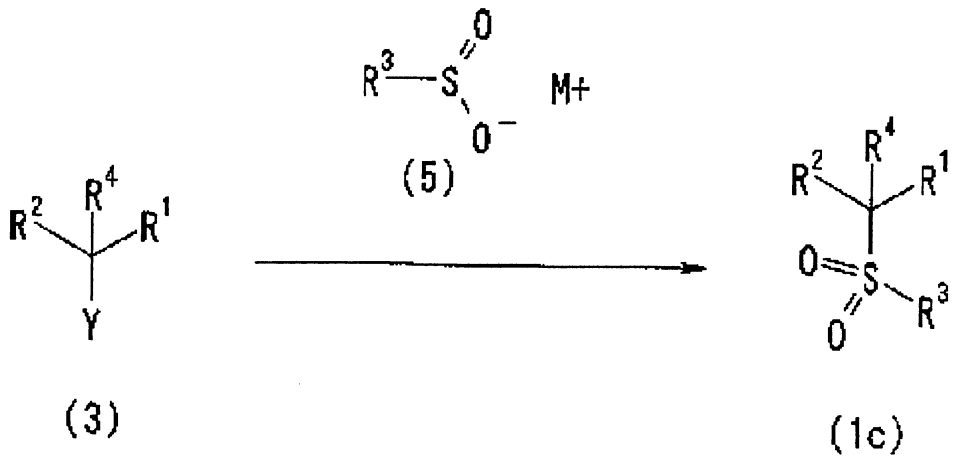
Y^1表示之脫離基，如鹵素原子(氯原子、溴原子或碘原子等)、可被鹵化之C_{1-6}烷磺醯氧基(甲磺醯氧基、乙磺醯氧基或三氟甲磺醯氧基等)、或可具有取代基之C_{6-10}芳香族烴磺醯氧基等。芳香族烴磺醯氧基之取代基如1至3個鹵素原子、可被鹵化之C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基等。可具有取代基之C_{6-10}芳香族烴磺醯氧基之具體例，如苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、1-萘磺醯氧基及2-萘磺醯氧基等。

鹼可為烷基鋰(例如正丁基鋰、第二丁基鋰或第三丁基鋰)、鹼金屬或鹼土金屬之氫化物(例如氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀或氫化鈣)，鹼金屬或鹼土金屬之胺化物類(例如，胺化鋰、胺化鈉、二異丙基胺化鋰、二環己基胺化鋰、六甲基二矽氮化鈉或六甲基二矽氮化鉀)，鹼金屬或鹼土金屬之低級烷氧化物(例如，甲氧化鈉、乙氧化鈉或正丁氧化鉀)，鹼金屬、鹼土金屬或銀之氫氧化物(例如氫氧化

銀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰或氫氧化銣)，鹼金屬、鹼土金屬或銀之碳酸鹽(例如，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫或碳酸銀)，鹼金屬之碳酸氫鹽(例如，碳酸氫鈉或碳酸氫鉀)或氧化銀等。

3-3) 磺醯化合物(1c)之製造法

本發明中之磺醯化合物(1c)，亦可如下列方式，藉由將化合物(3)與R^3-SO_2-M^+(5)表示之亞磺酸之鹼金屬、鹼土金屬或四丁基銨鹽反應而製造。



(式中，Y表示脫離基，M^+表示金屬離子，R^1至R^4與上述者相同)。

具體而言，將化合物(3)與當量或過量之亞磺酸或其鹽(5)在溶媒中反應。反應溫度通常為-20℃至200℃，而以室溫至100℃為較佳。視化合物(3)或亞磺酸鹽(5)之種類，有時以高於此反應溫度為較佳，又，有時以在封管中反應為較佳。反應時間通常為0.5小時至3日，而以0.5小時至1日為較佳。

溶媒可為醇系溶媒、醚系溶媒、鹵素系溶媒、芳香族系溶媒、腈系溶媒、醯胺系溶媒、酮系溶媒、亞碸系溶媒或水，亦可將其等混合使用。其中，以丁醇、二甲氧基乙烷、N-甲基吡咯啶酮及二甲基甲醯胺為較佳。

以上例示之本發明化合物(1)之製造方法中，有時必須保護氮原子、羥基或羧基等取代基，此種情況可使用能以適宜方式除去公知之一般保護基，此等保護基在必要時可藉由有機化學之一般方法除去。

藉由上述方法製造之硫醚化合物(1a)、亞磺醯化合物(1b)及磺醯化合物(1c)之R^1至R^4中之1或複數個取代基，可再進行構造變換。例如R^1至R^4之任一者具有以1,3-二氧雜戊環-2-基取代之取代基時，可藉由公知之方法將其水解，變換為以甲醯基取代之化合物。又，R^1至R^4之任一者具有溴原子取代之取代基時，可藉由公知之方法將其變換為甲醯基取代之化合物。甲醯基可藉由公知之方法變換為羧酸、經取代或未經取代之胺甲基、羥甲基或2-(烷氧羰基)乙烯基等。再者，該羥甲基之羥基部分可藉由公知之方法變換為酯、碳酸酯、胺甲酸酯、鹵素、腈或磺酸酯等基。再者，可將此等基變換為烷氧基、胺基、醯胺基、羧酸或硫醚等。再者，2-(烷氧羰基)乙烯基可藉由公知之方法變換為2-羧乙基等基。此種變換亦可針對羥基以外之各種官能基，其變換方法可依照公知之技術進行。再者，若以具體實例示範，當R^2為2-氯-4-吡啶基之情況，藉由與烷胺、二烷胺、苄胺、吡咯啶、哌啶或嗎福啉等各種胺反應，可

製造將第2位之氫原子以此等胺基取代之衍生物。此種情況，若使用3,4-二甲氧基苄胺，可得到3,4-二甲氧基苄胺基吡啶衍生物，若將其用三氟乙酸或硝酸二銨鈰處理，可製造2-胺基吡啶衍生物。再者，將2-胺基吡啶衍生物在吡啶存在下用甲磺醯氯處理，可變換為2-甲磺醯胺基吡啶衍生物。在此等變換步驟中使用之試藥、溶媒及反應條件，可使用該領域之業者所周知者。

藉由上述之方法製造之本發明之化合物(1)，可藉由一般之方法衍生為鹽或溶媒合物。

由於本發明之化合物(1)強力地抑制β類澱粉蛋白之產生・分泌，做為以β類澱粉蛋白之產生・分泌異常為起因之疾病(例如阿茲海默症、唐氏症或其他類澱粉沉積相關之疾病)之預防治療藥有用。

使用本發明化合物做為人體用醫藥之情況，投與量對成人而言，每一日為1 mg至1 g(以10 mg至300 mg為較佳)之範圍。又，做為動物用之投與量，雖隨投與之目的(治療或預防)、欲處置之動物種類及大小、感染之病原菌種類及程度而異，然而一般以一日量而言，每公斤動物體重為0.1 mg至200 mg(以0.5 mg至100 mg為較佳)。該一日量可一日一次投與，亦可分為2至4次投與。又，一日量視需要亦可超過上述量。

含有本發明化合物之醫藥組合物可依照投與方法選擇適當之製劑，可依照通常使用之各種製劑之調製法進行調製。以本發明化合物做為主劑之醫藥組合物之劑型，舉例

而言可用錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、液劑、糖漿劑、酏劑及油性至水性之懸浮液等做為口服用製劑之範例。

注射劑亦可在製劑中使用安定劑、防腐劑或溶解輔助劑，其亦可將含有此等輔助劑之溶液用容器收納後，藉由冷凍乾燥等製成固形製劑，做為用時調製之製劑。又，可將一次投與量用一個容器收納，亦可將多次投與量用一個容器收納。

又，外用製劑可用液劑、懸浮劑、乳液、軟膏、凝膠、乳膏、洗劑、噴劑或貼附劑做為範例。

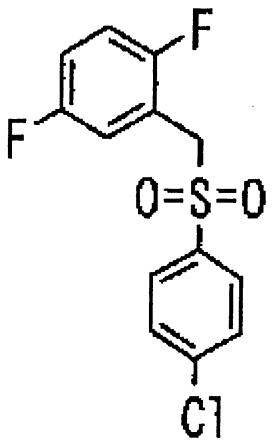
固形製劑可與本發明化合物一起含有藥學上容許之添加劑，例如可依照需要選擇充填劑類或增量劑類、結合劑類、崩散劑類、溶解促進劑類、濕潤劑類或潤滑劑類等而加以混合，並進行製劑化。

液體製劑可為溶液、懸浮液或乳液劑等，其可含有懸浮化劑或乳化劑做為添加劑。

以下，舉出實施例具體地說明本發明，然而本發明之範圍並不限定於下列實施例。再者，以下之實施例中如未記載為E體或Z體時，則所得到之化合物為E體或Z體任一種。

參考例1

2-[(4-氯苯基)磺醯甲基]-1,4-二氟苯



方法1：1)在2,5-二氟苄醇(5.00 g，34.7 mmol)之四氫呋喃(150 ml)溶液中，依次添加4-氯苯硫醇(5.45 g，38.2 mmol)、三苯膦(11.1 g，41.6 mmol)及偶氮二羧酸二異丙酯(8.16 ml，41.6 mmol)。將反應溶液於室溫攪拌4日後，濃縮。將得到之殘餘物用矽膠管柱層析(1%乙酸乙酯-己烷)精製，得到為無色油狀物之2-[(4-氯苯基)硫甲基]-1,4-二氟苯(2.68 g，29%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.04 (2H, s), 6.85-7.00 (3H, m), 7.23 (4H, s)。

2)於0℃，在2-[(4-氯苯基)硫甲基]-1,4-二氟苯(271 mg，1.00 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中加入3-氯過苯甲酸(225 mg，1.30 mmol)後，於室溫攪拌15小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋後，用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，乾燥($MgSO_4$)後，濃縮。將得到之殘餘物溶於二氯甲烷(5 ml)中並冷卻至0℃後，加入3-氯過苯甲酸(450 mg，2.60 mmol)，繼而於室溫攪拌15小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋後，用飽和碳酸氫鉀水溶液及飽和食鹽水洗淨。乾燥($MgSO_4$)後，濃縮，得到之殘餘物用矽膠管柱層析

(9%乙酸乙酯-己烷)精製，得到為無色固體物質之標題化合物(210 mg，69%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.36 (2H, s), 6.91 (1H, td, J=9.0, 4.4 Hz), 6.99-7.06 (1H, m), 7.11 (1H, ddd, J=8.3, 5.6, 3.2 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz)。

MS (m/z):303 (M^++H)。

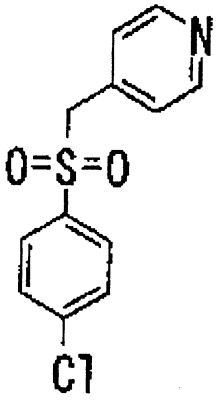
方法2：1)在4-氯苯硫醇(3.86 g，26.6 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(120 ml)溶液中，加入碳酸鉀(4.00 g，29.0 mmol)及2-溴甲基-1,4-二氟苯(5.00 g，24.2 mmol)後，於室溫攪拌3小時。在反應液中加入飽和氯化銨(50 ml)及水(20 ml)後，用乙醚萃取。將萃取液合併，用水及飽和食鹽水洗淨，繼而乾燥($MgSO_4$)及濃縮。將得到之殘餘物用矽膠管柱層析(1%乙酸乙酯-己烷)精製，得到為無色油狀物之2-[(4-氯苯基)硫甲基]-1,4-二氟苯(6.41 g，98%)。

2)於0℃，在2-[(4-氯苯基)硫甲基]-1,4-二氟苯(6.54 g，24.1 mmol)之甲醇(100 ml)溶液中，加入H_2O(16.4 ml)、30%H_2O_2 (16.4 ml，145 mmol)及砷鉬酸六銨四水合物(425 mg，0.344 mmol)，並攪拌1小時後，於室溫攪拌15小時。濾取析出之固體，將濾液濃縮至約半量。將得到之水溶液用二氯甲烷萃取後，將先得到之固體溶於萃取液，繼而用水及飽和食鹽水依次洗淨。乾燥($MgSO_4$)後，濃縮，得到之殘餘物從己烷中再結晶，得到為無色針狀結晶之標題化合物(6.34 g，87%)。

方法3：在4-氯苯磺酸鈉(19.0 g，95.5 mmol)之丁醇(200 ml)懸浮液中加入2-溴甲基-1,4-二氟苯(12.3 ml，95.5 mmol)後，並加熱回流5小時。濾取析出之固體，溶解於二氯甲烷後，用飽和食鹽水洗淨，乾燥($MgSO_4$)。濃縮後，將得到之固體從己烷再結晶，得到為無色針狀結晶之標題化合物(12.3 g,43%)。

參考例2

4-(4-氯苯基磺醯甲基)吡啶



將4-氯甲基吡啶鹽酸鹽(1.26 g，7.65 mmol)、4-氯苯亞磺酸鈉(1.52 g，7.65 mmol)及乙酸鉀(1.50 g，15.3 mmol)之1-丙醇(50 ml)溶液於70℃加熱8小時。將反應液冷卻至室溫後，減壓濃縮。將得到之濃縮殘餘物通過短管柱(矽膠，乙酸乙酯)並減壓濃縮溶出液。將得到之濃縮殘餘物付諸於矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯(=2：3)溶出液得到之部分予以減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(1.26 g，62%)。

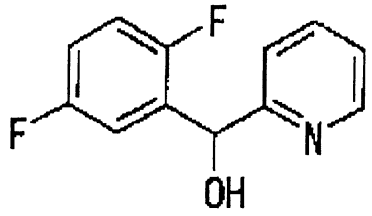
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.29 (2H, s), 7.06 (2H, d,

J=6.1 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.57 (2H, d, J=6.1 Hz)。

MS (m/z):268 (M^++H)。

參考例3

2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]吡啶



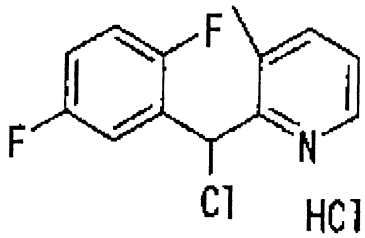
將2-溴吡啶(572 μl，6 mmol)之四氫呋喃(10 ml)溶液，於氬氣蒙氣下及於-78℃，滴入正丁基鋰之己烷溶液(1.53 M，3.92 ml，0.6 mmol)並攪拌30分鐘。在該褐色溶液中，滴入2,5-二氟苄醛(655 μl，6 mmol)，然後慢慢升溫至室溫。在反應液中加入水後，用乙酸乙酯萃取。將溶媒乾燥後，將減壓濃縮得到之殘餘物用矽膠管柱層析精製，得到為白色固體之標題化合物(120 mg，9%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.45 (1H, br), 6.08 (1H, s), 6.87-7.15 (3H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.65 (1H, m), 8.56 (1H, m)。

mp:65-66℃。

參考例4

2-[氯-(2,5-二氟苯基)甲基]-3-甲基吡啶鹽酸鹽



在2-溴-3-甲基吡啶(510 mg，3 mmol)之四氫呋喃(2.0 ml)溶液中，於氬氣蒙氣及冰冷下，滴入異丙基鎂氯化物之四氫呋喃溶液(1.5 ml，3 mmol)，並於室溫攪拌60分鐘。在該褐色溶液中，於冰冷下滴入2,5-二氟苄醛(328 μl，3 mmol)，然後慢慢升溫至室溫。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液後，用乙酸乙酯萃取。將溶媒乾燥後，將於減壓下濃縮得到之殘餘物用矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=8：1)精製，得到含標題化合物之混合物。在其中，加入一滴硫醯氯(2.0 ml)及二甲基甲醯胺，並於室溫攪拌14小時。將過剩之硫醯氯減壓蒸餾，得到白色沉澱。將其與己烷及乙醚一起研磨，得到標題化合物(101 mg，12%)。

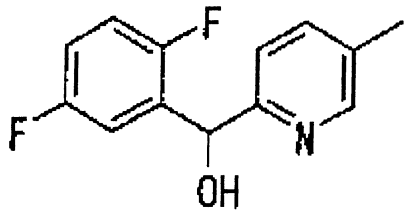
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.37 (3H, s), 6.95-7.10 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.7-7.8 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.72 (1H, d, J=4.9 Hz), 。

mp:118-119℃ 。

MS m/z:254 (M^++H)。

參考例5

2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]-5-甲基吡啶



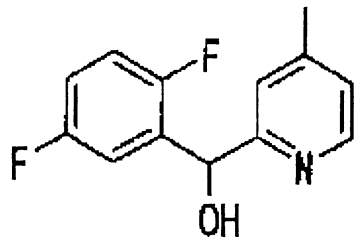
在2-溴-5-甲基吡啶(510 mg，3 mmol)之四氫呋喃(2 ml)溶液中，於氬氣蒙氣及冰冷下，滴入異丙基鎂氯化物之四氫呋喃溶液(1.5 ml，3 mmol)，並於室溫攪拌60分鐘。在該褐色溶液中，於冰冷下滴入2,5-二氟苄醛(328 μl，3 mmol)，然後慢慢升溫至室溫。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液後，用乙酸乙酯萃取。將溶媒乾燥後，將於減壓下濃縮得到之殘餘物用矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=5：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(130 mg，18%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.31 (3H, s), 5.38 (1H, br), 6.04 (1H, s), 6.83-7.18 (4H, m), 7.44 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.37 (1H, m)。

MS m/z:236 (M^++H)。

參考例6

2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]-4-甲基吡啶



在2-溴-4-甲基吡啶(334 μl，3 mmol)之四氫呋喃(2 ml)溶

液中，於氬氣蒙氣及冰冷下，滴入異丙基鎂氯化物之四氫呋喃溶液(1.5 ml，3 mmol)，並於室溫攪拌60分鐘。在該褐色溶液中，於冰冷下滴入2,5-二氟苄醛(328 μl，3 mmol)，然後慢慢升溫至室溫。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液後，用乙酸乙酯萃取。將溶媒乾燥後，將於減壓下濃縮，得到之殘餘物用矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=5：1)精製，得到為針狀晶之標題化合物(456 mg，65 %)。

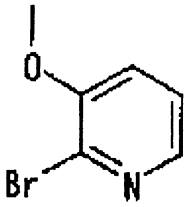
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.30 (3H, s), 5.48 (1H, br-s), 6.02 (1H, s), 6.83-7.13 (5H, m), 8.38 (1H, m)。

mp:105-106℃。

MS m/z:236 (M^++H)。

參考例7

2-溴-3-甲氧基吡啶



於氮氣蒙氣下，在甲醇(10 ml)中，於冰冷下，緩慢加入60%油性氫化鈉(605 mg，15.1 mmol)，20分鐘後加入2-溴-3-羥基吡啶(2.5 g，14.4 mmol)之二甲基甲醯胺(20 ml)溶液。於減壓下從混合液中餾去甲醇，加入甲基碘(0.94 ml，15.1 mmol)，並於室溫攪拌3小時。將反應液濃縮乾固後，加入水(50 ml)及乙醚(50 ml)。分取有機層，用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨。將萃取液用無水硫酸

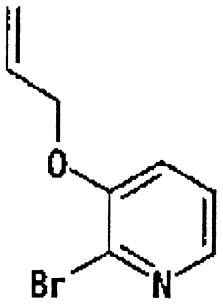
鎂乾燥，於減壓下濃縮溶液，並藉由矽膠管柱層析(己烷；乙酸乙酯=8：1)精製，得到為無色針狀晶之標題化合物(1.51 g，56%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.90 (3H, s), 7.12 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 7.97 (1H, m)。

mp:34℃。

參考例8

3-烯丙氧基-2-溴吡啶



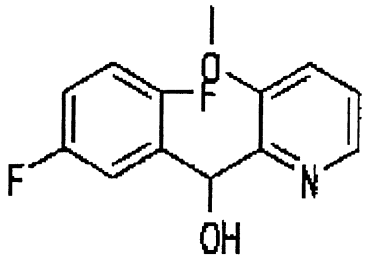
與2-溴-3-甲氧基吡啶同樣地合成，得到為油狀物質之標題化合物(2.35 g，76%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.62 (2H, m), 5.33 (1H, dd, J=1.2, 10.4 Hz), 5.47 (1H, dd, J=1.2, 17.6 Hz), 6.06 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=1.2, 17.6 Hz), 8.0 Hz), 7.18 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 7.98 (1H, m)。

MS m/z:215 (M^++H)。

參考例9

2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]-3-甲氧基吡啶



在2-溴-3-甲氧基吡啶(564 mg，3 mmol)之四氫呋喃(2 ml)溶液中，於氬氣蒙氣及冰冷下，滴入異丙基鎂氯化物之四氫呋喃溶液(1.5 ml，3 mmol)，並於室溫攪拌60分鐘。在該褐色溶液中，於冰冷下滴入2,5-二氟苄醛(328 μl，3 mmol)，然後慢慢升溫至室溫。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液後，用乙酸乙酯萃取。將溶媒乾燥後，將於減壓下濃縮得到之針狀晶用己烷濕磨，得到標題化合物(660 mg，88 %)。

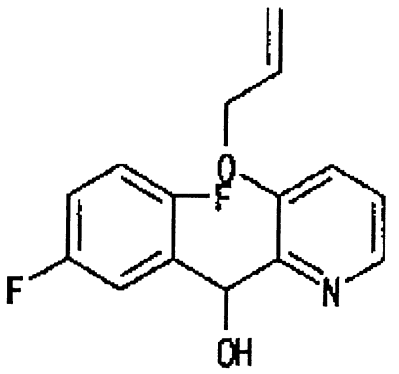
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.71 (3H, s), 5.56 (1H, br, J=6.0 Hz), 6.16 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.75-7.00 (3H, m), 7.14 (1H, m), 7.26 (1H, m), 8.18 (1H, m)。

mp:94-95℃ 。

MS m/z:252 (M^++H)。

參考例10

3-烯丙基-2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]吡啶



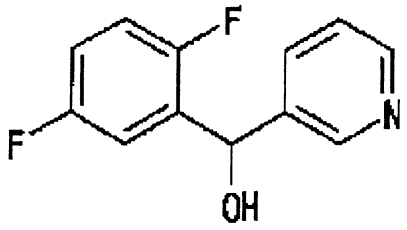
在參考例8得到之3-烯丙氧基-2-溴吡啶(642 mg，3 mmol)之四氫呋喃(2 ml)溶液中，於氬氣蒙氣及冰冷下，滴入異丙基鎂氯化物之四氫呋喃溶液(1.5 ml，3 mmol)，並於室溫攪拌60分鐘。在該褐色溶液中，於冰冷下滴入2,5-二氟苄醛(328 μl，3 mmol)，然後慢慢升溫至室溫。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液後，用乙酸乙酯萃取。將溶媒乾燥後，將於減壓下濃縮得到之殘餘物用矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=4：1)精製，得到油狀物質之標題化合物(375 mg，45 %)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.38 (1H, m), 4.44 (1H, m), 5.16 (1H, m), 5.18 (1H, m), 5.61 (1H, br, J=6.4 Hz), 5.78 (1H, m), 6.17 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.73-6.96 (3H, m), 7.10 (1H, m), 7.22 (1H, m), 8.19 (1H, m)。

MS m/z:278 (M^++H)。

參考例11

3-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]吡啶



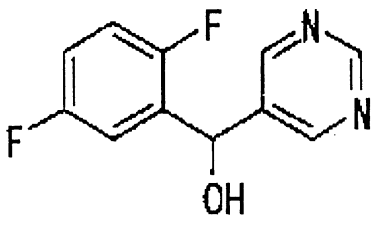
在3-溴吡啶(286 μl，3 mmol)之四氫呋喃(2 ml)溶液中，於氬氣蒙氣及冰冷下，滴入異丙基鎂氯化物之四氫呋喃溶液(1.5 ml，3 mmol)，並於室溫攪拌60分鐘。在該褐色溶液中，於冰冷下滴入2,5-二氟苄醛(328 μl，3 mmol)，然後慢慢升溫至室溫。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液後，用乙酸乙酯萃取。將溶媒乾燥後，將於減壓下濃縮得到之殘餘物用矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，得到為針狀晶之標題化合物(296 mg，45 %)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.76 (1H, br), 6.10 (1H, s), 6.88-6.98 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.70 (1H, m), 8.42 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.53 (1H, m)。

mp:79-80℃ 。

參考例12

5-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]嘧啶



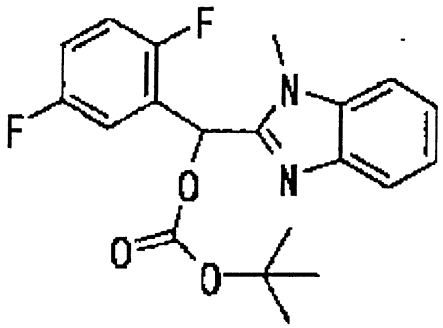
藉由與參考例11同樣之方法，從5-溴嘧啶得到為油狀物質之標題化合物(117 mg，18%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.12 (1H, s), 6.90-7.02 (2H, m), 7.26 (1H, m), 8.70 (2H, s), 9.04 (1H, s)。

MS m/z:205 (M^+-OH)。

參考例13

2-[(第三丁氧羰氧基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑



將2,5-二氟苄醛(164 μl，1.5 mmol)、1-甲基苯并咪唑(132 mg，1 mmol)及二碳酸二第三丁酯(252 μl，1.1 mmol)之乙腈(3 ml)溶液於室溫下攪拌20小時。濾取生成之沉澱，將其在己烷中濕磨，得到為白色固體之標題化合物(310 mg，83%)。

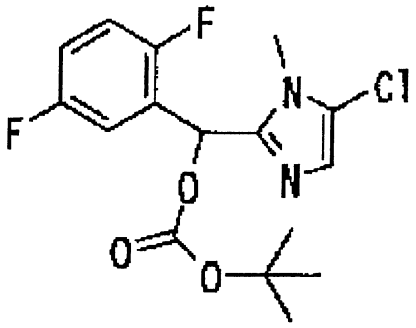
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.45 (9H, s), 3.86 (3H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.22-7.35 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.0 Hz)。

mp:163-164℃。

MS m/z:375 (M^++H)。

參考例14

2-[(第三丁氧羰氧基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-甲基-5-氯-1H-咪唑



將2,5-二氟苄醛(327 μl，3 mmol)、5-氯-1-甲基咪唑(187 μg，2 mmol)及二碳酸二第三丁酯(504 μl，2.2 mmol)之乙腈(6 ml)溶液於室溫下攪拌20小時。濾取生成之沉澱，將其在己烷中濕磨，得到為白色固體之標題化合物(472 mg，66 %)。

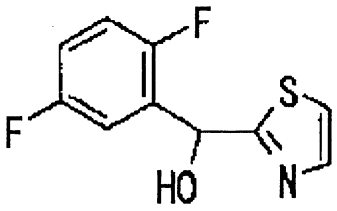
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.48 (9H, s), 3.67 (3H, s), 6.88-7.1 (4H, m), 7.39 (1H, m)。

mp:125-126℃。

MS m/z:359 (M^++H)。

參考例15

2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]噻唑



在2-溴噻唑(180 μg，2 mmol)之四氫呋喃(10 ml)溶液中，於-78℃下，滴入正丁基鋰之己烷溶液(1.57 M，1.40 ml，2.2 mmol)，攪拌10分鐘後，加入2,5-二氟苄醛(238

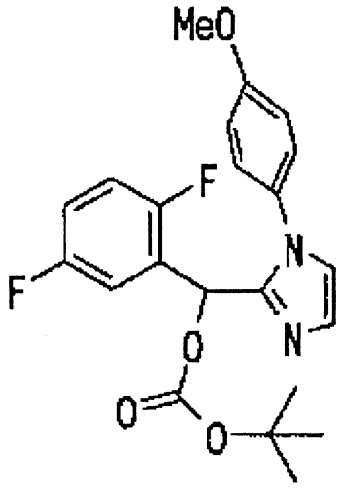
μl, 2.2 mmol)，然後一面攪拌，一面慢慢升溫至0℃。加入氯化銨水溶液以使反應停止，繼而加入醚。將醚層用水及飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鎂乾燥。過濾後，於減壓下濃縮溶液。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物 (358 mg，79%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.77 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.33 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.95-7.10 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.75 (1H, d, J=3.6 Hz),

MS m/z:228 (M^++H)。

參考例16

2-[(第三丁氧羰氧基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑



將2,5-二氟苄醛(327 μl，3 mmol)、1-(4-甲氧基苯基)咪唑(348 mg，2 mmol)及二碳酸二第三丁酯(504 μl，2.2 mmol)之乙腈(6 ml)溶液於室溫下攪拌20小時。將其濃縮，

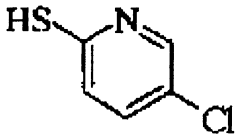
藉由矽膠層析精製(己烷：乙酸乙酯=5：1至1：1)，得到為油狀物質之標題化合物(774 mg，93 %)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.40 (9H, s), 3.86 (3H, s), 6.76 (1H, s), 6.90-7.00 (4H, m), 7.02 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.26 (2H, m), 7.33 (1H, m)。

MS m/z:417 (M^++H)。

參考例17

5-氯-2-吡啶硫醇



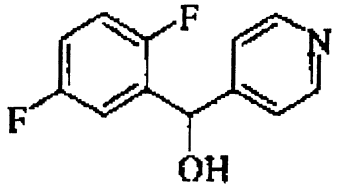
在2,5-二氯吡啶(296 mg，2.00 mmol)之乙醇(4 ml)溶液中，加入硫代尿素(152 mg，2.00 mmol)後，並加熱回流18小時。將反應混合物冷卻至室溫後，加入氫氧化鉀(198 mg，3.00 mmol)之水(1 ml)溶液，並加熱回流3小時。將反應混合物冷卻至室溫後，加入水，用二氯甲烷洗淨。將水層用乙酸調成酸性後，用二氯甲烷萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮，將得到之固體用乙醚洗淨後，濾取，得到為黃色粉末之標題化合物(83 mg，0.57 mmol，29%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :7.35 (1H, dd, J=9.3, 2.4 Hz), 7.46 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.64 (1H, d, J=2.4 Hz)。

MS m/z:146 (M^++H)。

參考例18

2,5-二氟苯基-4-吡啶基甲醇

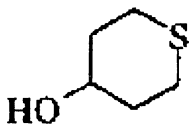


將1-溴-2,5-二氟苯(1.08 ml，9.60 mmol)之四氫呋喃(30 ml)溶液於-78℃攪拌，加入正丁基鋰之己烷溶液(7.32 ml，11.5 mmol)。在反應混合物中，於-78℃加入4-吡啶甲醛(0.764 ml，8.00 mmol)之四氫呋喃(10 ml)溶液，並於同溫攪拌30分鐘。將反應混合物升溫至室溫後，加入乙醚，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析。將藉由己烷：乙酸乙酯=7：3溶析出之部分減壓濃縮，將得到之固體用二異丙醚洗淨後，濾取，得到為白色粉末之標題化合物(1.15 g，5.20 mmol，65%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.25 (1H, brs), 6.09 (1H, s), 6.89-7.05 (2H, m), 7.14-7.23 (1H, m), 7.34 (2H, d, J=5.4 Hz), 8.44 (2H, d, J=5.4 Hz)。

參考例19

四氫硫代哌喃-4-醇



將四氫硫代哌喃-4-酮(5.00 g，43.0 mmol)溶於甲醇(100 ml)，於冰冷下加入氫硼化鈉(1.6 g，42.3 mmol)後，於室

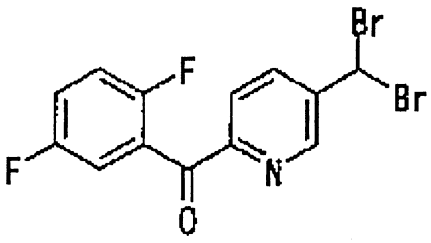
溫攪拌14小時。將反應混合物減壓濃縮，在得到之濃縮殘餘物中加入水(50 ml)，用1當量鹽酸將液性調成弱酸性後，用乙醚萃取。將萃取液用1當量鹽酸，飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依次洗淨後，將有機層用無水硫酸鎂乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，得到為淡黃褐色固體之標題化合物(4.40 g，37.2 mmol，87%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.47 (1H, brs), 1.64-1.80 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 2.73-2.88 (2H, m), 3.60-3.75 (1H, m)。

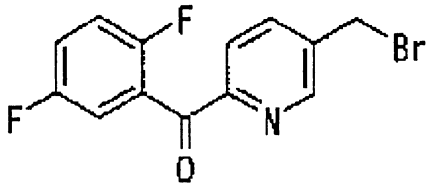
MS m/z:119 (M^++H)。

參考例20

5-二溴甲基-2-(2,5-二氟苄醯基)吡啶(化合物A)及5-溴甲基-2-(2,5-二氟苄醯基)吡啶(化合物B)



化合物A



化合物B

在參考例5得到之2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]-5-甲基吡啶(7.50 g，31.9 mmol)之四氯化碳(100 ml)溶液中，於加熱回流下，加入N-溴琥珀醯亞胺(17.0 g，95.7 mmol)及觸媒量之2,2'-偶氮貳(2-甲基丙腈)並攪拌。回流24小時後，冷卻至室溫，並濾出生成之沉澱。將其加至硫代硫酸鈉水溶

液中，並用氯仿萃取。將溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥。將溶液於減壓下濃縮，將得到之殘餘物用矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=10：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物A(3.91 g，31%)及標題化合物B(3.34 g，34%)。

化合物A

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.70 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.39 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 8.77 (1H, d, J=2.0 Hz)。

MS m/z:392 (M^++H)。

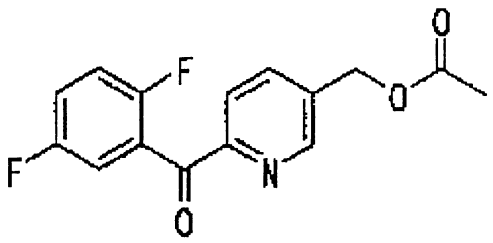
化合物B

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.52 (2H, s), 7.12 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.94 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.67 (1H, d, J=2.0 Hz)。

MS m/z:313 (M^++H)。

參考例21

乙酸[6-(2,5-二氟苯基羰基)吡啶-3-基]甲酯



在參考例5得到之2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]-5-甲基吡啶(2.64 g，11.2 mmol)之四氯化碳(60 ml)溶液中，於加熱回

流下，加入N-溴琥珀醯亞胺(6.0 g，33.6 mmol)及觸媒量之2,2'-偶氮貳(2-甲基丙腈)並攪拌。回流7小時後，冷卻至室溫，然後加入硫代硫酸鈉水溶液。用乙醚萃取，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥。將溶液於減壓下濃縮，將得到之殘餘物溶於甲苯中，並使其再濃縮。

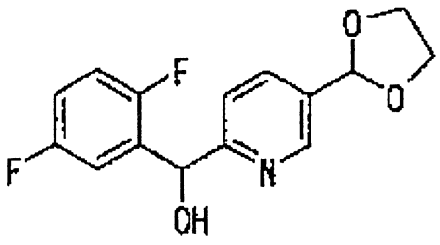
將得到之殘餘物溶於N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)。在其中加入乙酸鈉(4.59 g，56 mmol)並於70℃攪拌17小時。冷卻後，溶於乙酸乙酯(100 ml)，用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液用無水硫酸鎂乾燥後，將溶液於減壓下濃縮。得到之殘餘物用矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=5：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(600 mg，18%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.12 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.10 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.88 (1H, dd, J=2.4, 8.0 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.62 (1H, d, J=2.4 Hz)。

MS m/z:292 (M^++H)。

參考例22

2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]-5-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶



在參考例20中得到之5-二溴甲基-2-(2,5-二氟苄醯基)吡

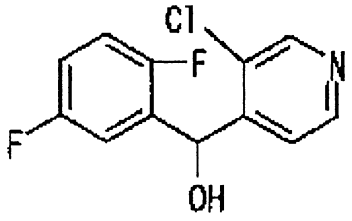
啶(化合物A)(3.91 g，10 mmol)之吡啶溶液(60 ml)中，加入乙二醇(6.2 g，100 mmol)，然後一面於90℃加熱，一面攪拌17小時。將溶液於減壓下濃縮，將得到之殘餘物溶於乙醚(200 ml)。將其用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，然後用無水硫酸鎂乾燥。將溶液於減壓下濃縮，將得到之殘餘物溶於乙醇(60 ml)。在其中，於冰冷下加入氫硼化鈉(190 mg，5 mmol)，並於室溫攪拌1小時。加入水後，用乙酸乙酯萃取，將溶液用飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鎂乾燥。將溶液於減壓下濃縮，將得到之殘餘物用矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=5：1-1：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(1.52 g，52%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.0-4.2 (4H, m), 5.84 (1H, s), 6.10 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.09 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.0 Hz)。

MS m/z:294 (M^++H)。

參考例23

3-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]吡啶



在二異丙胺(1.4 ml，10 mmol)之四氫呋喃溶液(14 ml)

中，於-78℃加入正丁基鋰(6.3 ml，1.59 M己烷溶液)，攪拌10分鐘後，加入3-氯吡啶(1.13 g，10 mmol)。30分鐘後，加入2,5二氟苄醛(1.09 ml，10 mmol)，並慢慢升溫至0℃，然後再攪拌10分鐘。加入氯化銨水溶液後，用乙酸乙酯(80 ml)稀釋。取有機層，用飽和食鹽水洗淨後乾燥。過濾並將溶液於減壓下濃縮，將得到之沉澱用乙醇濕磨，得到標題化合物(1.33 g，52%)。

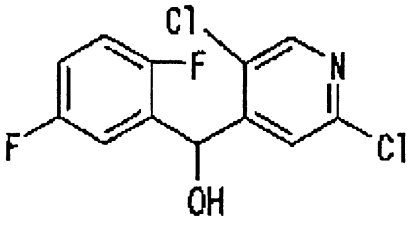
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.87 (1H, br), 6.26 (1H, s), 6.90-7.02 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.47 (1H, s), 8.48 (1H, d, J=4.8 Hz)。

mp:169-170℃

MS m/z:255 (M^++H)。

參考例24

2,5-二氯-4-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]吡啶



在二異丙胺(1.4 ml，10 mmol)之四氫呋喃溶液(14 ml)中，於-78℃加入正丁基鋰(6.3 ml，1.59 M己烷溶液)並攪拌10分鐘後，加入2,5-二氯吡啶(1.48 g，10 mmol)。30分鐘後，加入2,5-二氟苄醛(1.09 ml，10 mmol)，慢慢升溫至0℃，然後再攪拌10分鐘。加入氯化銨水溶液後，用乙酸

乙酯(80 ml)稀釋。取有機層，用飽和食鹽水洗淨後乾燥。過濾並將溶液於減壓下濃縮，將得到之沉澱用乙醇濕磨，得到標題化合物(1.93 g，67 %)。

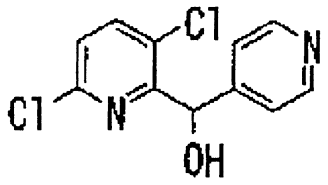
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.64 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.28 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.89 (1H, m), 7.02 (2H, m), 7.64 (1H, s), 8.30 (1H, s)。

mp:160-161℃

MS m/z:289 (M^+)。

參考例25

(3,6-二氯吡啶-2-基)(吡啶-4-基)甲醇



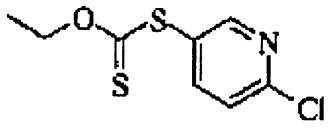
於-78℃攪拌下，在2,5-二氯吡啶(1.02 g，6.89 mmol)之乙醚(20 ml)溶液中，滴入第三丁基鋰(1.51 M戊烷溶液：4.6 ml)。於-78℃攪拌2小時後，在反應液中加入吡啶-4-甲醛(0.65 ml，6.89 mmol)。於-78℃攪拌1小時後，在反應液中加入水，並升溫至室溫。將混合液用二氯甲烷萃取後，用無水硫酸鈉乾燥及過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於矽膠管柱層析，將藉由甲醇：二氯甲烷(=1：50)溶析得到之溶出份減壓濃縮。將得到之固體用乙醚洗淨後，濾取，得到為白色粉末之標題化合物(819 mg，3.21 mmol，47%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.64 (1H, brd, J=6.3 Hz), 6.00 (1H, brd, J=6.3 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.31 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.57 (2H, d, J=5.8 Hz)。

MS m/z:254 (M^+)。

參考例26

二硫代碳酸S-(6-氯-3-吡啶基)O-乙酯



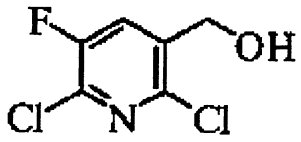
將5-胺基-2-氯吡啶(643 mg，3.00 mmol)溶於1當量鹽酸(10 ml)中，於-5℃滴入亞硝酸鈉(207 mg，3.00 mmol)之水(1 ml)溶液。將反應混合物於60℃攪拌30分鐘後，於同溫度滴入二硫代碳酸O-乙酯鉀(481 mg，3.00 mmol)之水(1 ml)溶液。將反應混合物於80℃攪拌1小後，冷卻至室溫，加入乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。將有機層用無水硫酸鈉乾燥及過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將藉由己烷：乙酸乙酯(=49：1)溶析得到之溶出份減壓濃縮，得到為黃色油狀物質之標題化合物(148 mg，0.63 mmol，21%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.37 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.63 (2H, t, J=7.1 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.76 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.4 Hz)。

MS m/z:234 (M^++H)。

參考例27

(2,6-二氯-5-氟吡啶-3-基)甲醇



在2,6-二氯-5-氟菸鹼酸(2.76 g，13.1 mmol)及三乙胺(1.92 ml，13.8 mmol)之甲苯(60 ml)溶液中，於冰冷下，加入氯甲酸乙酯(1.32 ml，13.8 mmol)。於室溫攪拌1小時後，將反應混合物減壓濃縮。

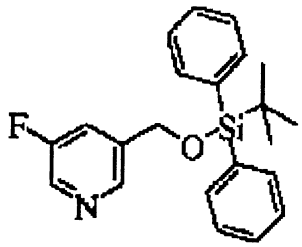
將殘餘物溶於四氫呋喃(30 ml)，於-78℃滴入氫化鋰鋁(524 mg，13.8 mmol)之四氫呋喃(20 ml)懸浮液中。將反應混合物升溫至0℃，滴入1當量氫氧化鈉水溶液(3.25 ml)。將析出物用矽藻土濾除，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，將以己烷：乙酸乙酯(=9：1)溶析得到之溶出份減壓濃縮，得到為橙色固體之標題化合物(1.93 g，9.85 mmol，75%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.18 (1H, brs), 4.77 (2H, s), 7.77 (1H, d, J=7.8 Hz)。

mp:65-67℃。

參考例28

3-(第三丁基二苯基矽烷氧甲基)-5-氟吡啶



在參考例27中得到之(2,6-二氯-5-氟吡啶-3-基)甲醇(18.9 g，96.2 mmol)及三乙胺(32.2 ml，231 mmol)之乙醇(650 ml)之溶液中，加入10%鈀-碳觸媒(3.20 g)，並於氫氣蒙氣下攪拌7小時。將觸媒用矽藻土過濾後，將濾液減壓濃縮，在得到之殘餘物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液並用氯仿萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。

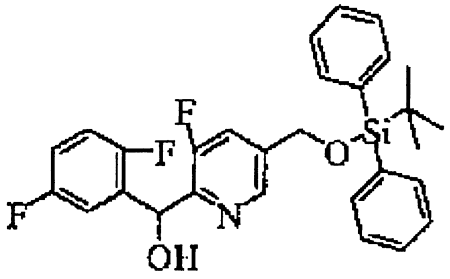
將得到之殘餘物溶於二氯甲烷(600 ml)，加入三乙胺(14.8 ml，106 mmol)、第三丁基氯二苯基矽烷(25.0 ml，96.3 mmol)，繼而加入4-二甲胺基吡啶(1.18 g，9.63 mmol)，並於室溫攪拌14小時。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，並將有機層用無水硫酸鈉乾燥後，過濾，並將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，將以己烷：乙酸乙酯(=19：1)溶析得到之溶出份減壓濃縮，得到為無色油狀物之標題化合物(30.0g，81.9 mmol，85%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.10 (9H, s), 4.78 (2H, s), 7.36-7.49 (7H, m), 7.63-7.70 (4H, m), 8.32 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=2.4 Hz)。

MS m/z:366 (M^++H)。

參考例29

[5-(第三丁基二苯基矽烷氧甲基)-3-氟吡啶-2-基](2,5-二氟苯基)甲醇



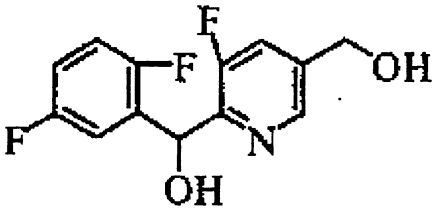
在乙醚(250 ml)中，於-78℃加入正丁基鋰之己烷溶液(30.0 ml，46.8 mmol)，繼而，加入N,N,N',N'-四甲基伸乙二胺(7.06 ml，46.8 mmol)。將反應混合物於-20℃攪拌30分鐘後，冷卻至-78℃，加入3-(第三丁基二苯基矽烷氧甲基)-5-氟吡啶(15.5 g，42.5 mmol)之乙醚(50 ml)溶液。於同溫度攪拌30分鐘後，加入2,5-二氟苄醛(6.04 g，42.5 mmol)並攪拌2小時。在反應混合物中加入水，繼而加入飽和碳酸氫鈉水溶液後，用乙醚萃取，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，將藉由己烷：乙酸乙酯=9：1溶出之部分減壓濃縮，得到為無色油狀物質之標題化合物(17.0 g，33.5 mmol，79%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.10 (9H, s), 4.78 (2H, s), 5.12 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.22 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.87-7.04 (3H, m), 7.33-7.48 (7H, m), 7.61-7.70 (4H, m), 8.32 (1H, s)。

MS m/z:508 (M^++H)。

參考例30

(2,5-二氟苯基)(3-氟-5-羥基甲基吡啶-2-基)甲醇



在[5-(第三丁基二苯基矽烷氧甲基)-3-氟吡啶-2-基](2,5-二氟苯基)甲醇(853 mg，1.68 mmol)之四氫呋喃(7 ml)溶液中，加入四丁基銨氟化物之四氫呋喃溶液(1.04 ml，1.04 mmol)，並於室溫攪拌5小時。將反應混合物減壓濃縮後，將得到之殘餘物溶於乙酸乙酯並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，將藉由己烷：乙酸乙酯=1：1溶出之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(413 mg，1.53 mmol，91%)。

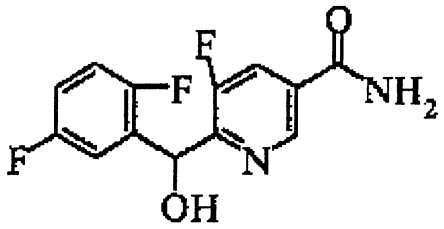
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.91 (1H, t, J=5.4 Hz), 4.79 (2H, d, J=5.4 Hz), 5.16 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.23 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.75-7.04 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=9.8 Hz), 8.41 (1H, s)。

mp:94-96℃

MS m/z:270 (M^++H)。

參考例31

6-(2,5-二氟苯基)羥甲基-5-氟菸鹼醯胺



在參考例30得到之(2,5-二氟苯基)(3-氟-5-羥基甲基吡啶-2-基)甲醇(406 mg，1.51 mmol)之丙酮(9 ml)溶液中，加入過錳酸鉀(795 mg，7.03 mmol)之水(9 ml)溶液，並過熱回流4小時。將析出物用矽藻土過濾，將濾液用1當量鹽酸調成酸性後，用二氯甲烷萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物用己烷與二氯甲烷之混合溶媒洗淨，濾取，得到白色固體(367 mg)。

在得到之固體(240 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(8 ml)溶液中，加入1H-苯并三唑-1-基氧三(吡咯啶-1-基)鏻之六氟磷酸鹽(666 mg，1.28 mmol)、苯并三唑-1-醇(173 mg，1.28 mmol)、N-乙基二異丙基胺(0.595 ml，3.41 mmol)及氯化銨(91 mg，1.71 mmol)並於室溫攪拌9小時。在反應混合物中加入乙酸乙酯，用飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依次洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥、過濾，並將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，並將藉由己烷：乙酸乙酯=1：4溶析得到之部分減壓濃縮。將所得之殘渣溶解於乙醇(8 ml)中，於0℃

下加入氫化硼鈉(30 mg, 0.79 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌1小時後加入水，以二氯甲烷萃取，有機層以無水硫酸鈉乾燥、過濾後、減壓濃縮濾液，將所得之殘渣付諸於急速矽膠層析，並減壓濃縮來自藉由乙酸乙酯溶析部之部分。得到為白色固體之標題化合物(118 mg，0.42 mmol，42%)。

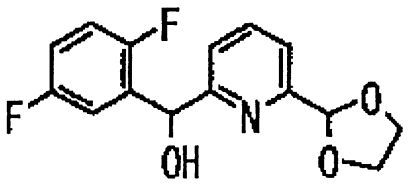
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.97 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.27 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.91-7.06 (3H, m), 7.87 (1H, dd, J=9.4, 1.6 Hz), 8.81 (1H, s)。

mp:162-164℃

MS m/z:283 (M^++H)。

參考例32

2-[(2,5-二氟苯基)羥甲基]-6-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶



於氬氣蒙氣下，在2-溴-6-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶(2.7 ml，24.8 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液中，於冰冷下滴入異丙基鎂氯化物之四氫呋喃溶液(2.0 M，12.4 ml，24.8 mmol)，並於室溫攪拌3小時。在該褐色溶液中，於冰冷下滴入2,5-二氟苄醛(2.7 ml，24.8 mmol)，慢慢升溫至室溫並攪拌16小時。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液後，用乙酸乙酯萃取，然後用水及飽和食鹽水依次洗淨。

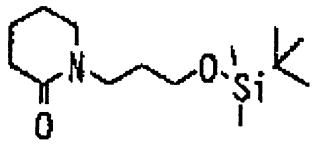
將得到之有機層用無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，並將藉由己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色油狀物質之標題化合物(2.90 g，9.89 mmol，40%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.09-4.21 (4H, m), 5.43 (1H, d, J=4.4 Hz), 5.90 (1H, s), 6.11 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.87-6.95 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.72 (1H, t, J=7.8 Hz)。

MS m/z:294 (M^++H)。

參考例33

1-[3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基]哌啶-2-酮



於0℃，在哌啶-2-酮(5.00 g，50.5 mmol)之四氫呋喃溶液(200 ml)中，慢慢加入氫化鈉(60%油性，2.22 g，55.6 mmol)後，於室溫攪拌3小時。在反應液中，加入(3-溴丙氧基)第三丁基二甲基矽烷(14.1 ml，60.6 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)後，於室溫攪拌4日。在反應液中加入水後，用乙酸乙酯萃取。將萃取液用水及飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鎂乾燥及濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，並將藉由己烷：乙酸乙酯=2：1溶析得到之部

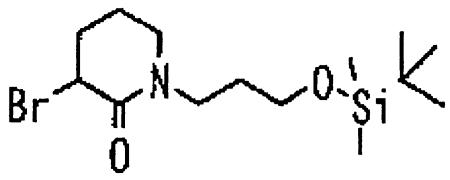
分濃縮，得到為無色油狀物質之標題化合物(6.44 g，23.8 mmol，47%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :0.05 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.74-1.85 (6H, m), 2.36 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.27-3.32 (2H, m), 3.39-3.43 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=6.3 Hz)。

MS m/z:272 (M^++H)。

參考例34

3-溴-1-[3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基]哌啶-2-酮



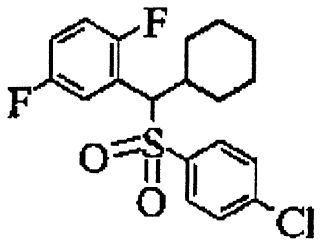
在氬氣蒙氣下，於-78℃，在1-[3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基]哌啶-2-酮(542 mg，2.00 mmol) 之四氫呋喃(5 ml)溶液中，加入第三丁基鋰(1.50 M戊烷溶液，1.04 ml，2.10 mmol)，並於-78℃攪拌15分鐘。在反應液中加入四丁基銨三溴化物(1.16 g，2.40 mmol)之四氫呋喃(5 ml)溶液後，一面攪拌3小時，一面徐徐升溫至-40℃。於-40℃在反應液中加入水後，升溫至室溫。將得到之混合物用乙酸乙酯萃取後，將萃取液用水及飽和食鹽水洗淨。用硫酸鎂乾燥後，濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，將藉由己烷：乙酸乙酯=2：3溶出之部分濃縮，得到為無色油狀物質之標題化合物(72.8 mg，0.208 mmol，10%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :0.05 (6H, s), 0.89 (9H, s),

1.74-1.88 (3H, m), 2.18-2.32 (3H, m), 3.28-3.48 (4H, m), 3.65 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.53-4.57 (1H, m)。

MS m/z:350 (M^++H)。

實施例1：2-[[(4-氯苯基)磺醯基](環己基)甲基]-1,4-二氟苯



將參考例1得到之2-[(4-氯苯基)磺醯甲基]-1,4-二氟苯(240 mg，0.793 mmol)溶於甲苯(20 ml)中，添加環己醇(0.11 ml，1.0 mmol)及氰基亞甲基三正丁基正膦(250 mg，1.0 mmol)後，在氬氣蒙氣下，加熱回流14小時。將反應液放冷後，再添加環己醇(0.22 ml，2.1 mmol)及氰基亞甲基三正丁基正膦(500 mg，2.08 mmol)後，在氬氣蒙氣下，加熱回流14小時。將反應液放冷後，減壓濃縮，將得到之殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=30：1)精製，得到白色固體。將得到之白色固體用己烷洗淨，得到為白色粉末之標題化合物(188 mg，62%)。

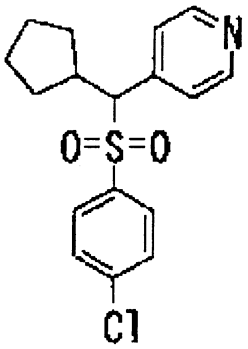
融點：107-109℃。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :0.92-1.08 (1H, m), 1.08-1.22 (1H, m), 1.22-1.50 (3H, m), 1.60-1.75 (3H, m), 1.75-1.88 (1H, m), 2.37 (1H, brd, J=12.5 Hz), 2.48-2.62 (1H, m), 4.44 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.68-6.80 (1H, m), 6.86-6.95 (1H, m), 7.30 (2H, dm, J=8.6 Hz), 7.38-7.52 (1H, m), 7.49 (2H, dm,

J=8.6 Hz)。

元素分析：$C_{19}H_{19}C1F_2O_2S$：理論值：C59.29; H4.98; C19.21; F9.87; S8.33。實測值：C59.11; H4.93; C19.18; F9.82; S8.49。

實施例2：4-[(4-氯苯基磺醯基)(環戊基)甲基]吡啶



將參考例2得到之4-(4-氯苯基磺醯甲基)吡啶(70 mg，0.261 mmol)、環戊醇(49 μl，0.538 mmol)及氰基亞甲基三正丁基正膦(129 mg，0.538 mol)之甲苯(5 ml)溶液，在氬氣蒙氣下，加熱回流3日。冷卻至室溫後，於反應液中再添加環戊醇(49 μl，0.538 mmol)及氰基亞甲基三正丁基正膦 (129 mg，0.538 mol)，再在氬氣蒙氣下，加熱回流22小時。冷卻至室溫後，將反應液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將藉由己烷：乙酸乙酯(=2：1)溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(77 mg，88%)。將得到之固體用己烷-乙醚洗淨，過濾後，得到為白色粉末之標題化合物。

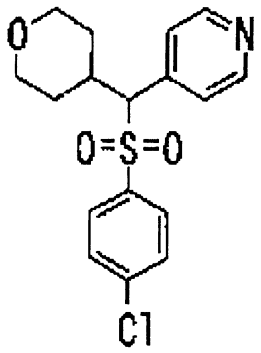
融點：133-135℃。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ :0.92-1.08 (1H, m), 1.44-1.83

(6H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 3.88 (1H, d, J=10.3 Hz), 7.03 (2H, d, J=5.1 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.46 (2H, d, J=5.6 Hz)。

元素分析：$C_{17}H_{18}ClNO_2S$：理論值：C60.80; H5.40; C110.56; N4.17; S9.55。實測值：C60.76; H5.44; C110.68; N4.20; S9.61。

實施例3：4-[(4-氯苯基磺醯基)(四氫哌喃-4-基)甲基]吡啶



將參考例2得到之4-(4-氯苯基磺醯甲基)吡啶(70 mg，0.261 mmol)、四氫哌喃-4-醇(51 μl，0.538 mmol)及氰基亞甲基三正丁基正膦(129 mg，0.538 mol)之甲苯(5 ml)溶液，在氬氣蒙氣下，加熱回流3日。冷卻至室溫後，於反應液中再添加四氫哌喃-4-醇(51 μl，0.538 mmol)及氰基亞甲基三正丁基正膦(129 mg，0.538 mol)，再在氬氣蒙氣下，加熱回流22小時。冷卻至室溫後，將反應液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將藉由己烷：乙酸乙酯(=2：1)溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(65 mg，71%)。將得到之固體用己烷-乙醚洗淨，過濾後，得到為白色粉末之標題化合

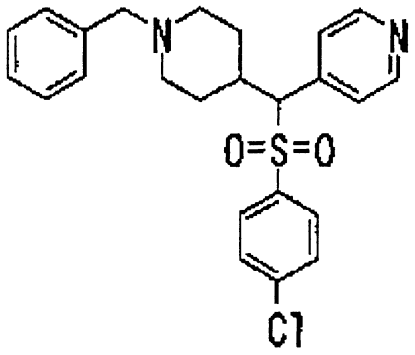
物。

融點：208-209℃。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.22-1.42 (2H, m), 1.60-1.75 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.78-3.01 (1H, m), 3.41 (1H, td, J=11.7, 2.4 Hz), 3.51 (1H, t, d, J=11.9, 2.0 Hz), 3.80-3.93 (1H, m), 3.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.98-4.06 (1H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.30 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.47 (2H, d, J=5.4 Hz)。

MS m/z:352 (M^++H)。

實施例4：4-[(1-苄基哌啶-4-基)(4-氯苯基磺醯基)甲基]吡啶



將參考例2得到之4-(4-氯苯基磺醯甲基)吡啶(70 mg，0.261 mmol)、1-苄基哌啶-4-醇(103 mg，0.538 mmol)及氰基亞甲基三正丁基正膦(129 mg，0.538 mol)之甲苯(5 ml)溶液，在氬氣蒙氣下，加熱回流3日。冷卻至室溫後，於反應液中再添加1-苄基哌啶-4-醇(103 mg，0.538 mmol)及氰基亞甲基三正丁基正膦(129 mg，0.538 mol)，再在氬氣蒙氣下，加熱回流22小時。冷卻至室溫後，將反應液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將藉由

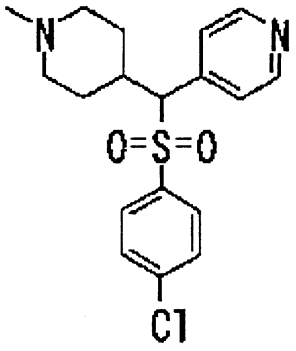
甲醇：二氯甲烷(=1：10)溶析液得到之部分減壓濃縮。將得到之殘餘物藉由高速液體層析(使用水/乙腈/甲酸之混合溶媒系統)精製，得到為無定形狀物質之標題化合物(40 mg，35%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.21-1.37 (2H, m), 1.49-1.70 (1H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.52-2.65 (1H, m), 2.79-2.85 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.86 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.02-7.12 (2H, m), 7.20-7.38 (7H, m), 7.43 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.45 (2H, d, J=5.4 Hz)。

HRMS (FAB)：$C_{24}H_{26}O_2N_2ClS$ (M^++H)

理論值：441.1404。實測值：441.1387

實施例5：4-[(4-氯苯基磺醯基)(1-甲基哌啶-4-基)甲基]吡啶



將參考例2得到之4-(4-氯苯基磺醯甲基)吡啶(70mg，0.261 mmol)、1-甲基哌啶-4-醇(62 μl，0.538 mmol)及氰基亞甲基三正丁基正膦(129 mg，0.538 mol)之甲苯(5 ml)溶液，在氬氣蒙氣下，加熱回流3日。冷卻至室溫後，於反應液中再添加1-甲基哌啶-4-醇(62 μl，0.538 mmol)及氰基

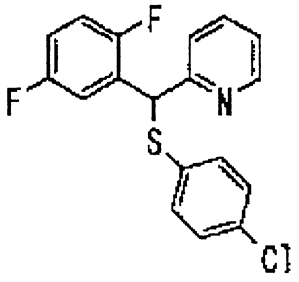
亞甲基三正丁基正膦(129 mg，0.538 mol)，再在氬氣蒙氣下，加熱回流22小時。冷卻至室溫後，將反應液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，將藉由甲醇：二氯甲烷(=1：50)溶析液得到之部分減壓濃縮。將得到之殘餘物藉由高速液體層析(使用水/乙腈/甲酸之混合溶媒系統)精製，得到為白色固體之標題化合物(31 mg，33%)。將得到之固體用己烷-乙醚洗淨，過濾後，得到為白色粉末之標題化合物。

融點：176-177℃。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.22-1.38 (2H, m), 1.50-1.68 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 2.74-2.83 (1H, m), 2.89-2.95 (1H, m), 3.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.08 (2H, d, J=4.6 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.46 (2H, d, J=5.6 Hz)。

元素分析：$C_{18}H_{21}ClN_2O_2S$：理論值：C59.25; H5.80; C19.72; N7.68; S8.79。實測值：C59.00; H5.76; C19.75; N7.61; S8.77。

實施例6：2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶

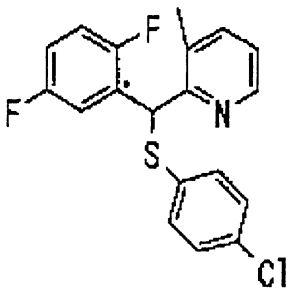


將參考例3得到之2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]吡啶(88 mg，0.40 mmol)溶於亞硫醯氯(2.0 ml)後，添加觸媒量之二甲基甲醯胺並攪拌15小時。將反應液於減壓下濃縮，於殘餘物中添加二氧雜環己烷，並再度濃縮。將該殘餘物溶於二甲基甲醯胺(5 ml)，並於氮氣蒙氣下添加4-氯苯硫醇(79 mg，0.55 mmol)及碳酸鉀(226 mg，1.64 mmol)，並於50℃攪拌1小時。將反應液冷卻至室溫後，添加乙醚(50 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層用硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物付諸於矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=10：1)，得到為油狀物質之標題化合物(128 mg，92%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.89 (1H, s), 6.80-7.27 (7H, m), 7.38 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.48 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.63 (1H, m)。

MS m/z:348 (M^++H)。

實施例7：2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-3-甲基吡啶



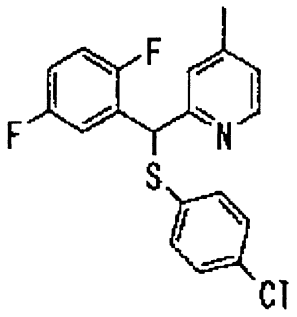
在參考例4得到之2-[氯-(2,5-二氟苯基)甲基]-3-甲基吡啶鹽酸鹽(94 mg，0.32 mmol)之二甲基甲醯胺(5 ml)溶液中，

於氮氣蒙氣下添加4-氯苯硫醇(70 mg，0.49 mmol)及碳酸鉀(265 mg，1.92 mmol)，並於50℃攪拌1小時。將反應液冷卻至室溫後，添加乙醚(50 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層用硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物付諸於矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=10：1)，得到為油狀物質之標題化合物(103 mg，89%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.21 (3H, s), 5.87 (1H, s), 6.77 (1H, m), 7.00-7.19 (5H, m), 7.36 (1H, m), 7.45 (1H, m), 8.45 (1H, dd, J=1.2, 4.8 Hz)。

MS m/z:362 (M^++H)。

實施例8：2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-4-甲基吡啶



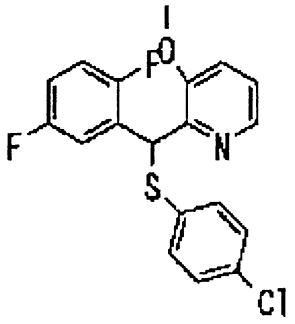
將參考例6得到之2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]-4-甲基吡啶(235 mg，0.53 mmol)溶於亞硫醯氯(2.0 ml)後，添加觸媒量之二甲基甲醯胺並攪拌16小時。將反應液於減壓下濃縮，於殘餘物中添加二氧雜環己烷，並再度濃縮。將該殘餘物溶於二甲基甲醯胺(10 ml)，並於氮氣蒙氣下添加4-氯苯硫醇(217 mg，1.5 mmol)及碳酸鉀(828 mg，6.0 mmol)，

並於50℃攪拌1小時。將反應液冷卻至室溫後，添加乙醚(50 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層用硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物付諸於矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=10：1)，得到為油狀物質之標題化合物(290 mg，80%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.31 (3H, s), 5.82 (1H, s), 6.80-7.0 (3H, m), 7.15 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16 (1H, m), 7.21 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=5.6 Hz)。

MS m/z:362 (M^++H)。

實施例9：2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-3-甲氧基吡啶



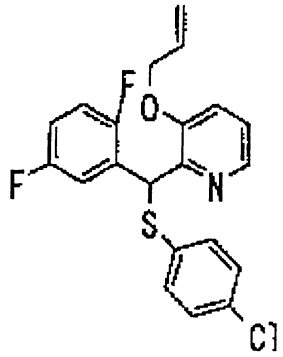
將參考例9得到之2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]-3-甲氧基吡啶(251 mg，1.0 mmol)溶於亞硫醯氯(2.0 ml)後，添加觸媒量之二甲基甲醯胺並攪拌16小時。將反應液於減壓下濃縮，於殘餘物中添加二氧雜環己烷，並再度濃縮。將該殘餘物溶於二甲基甲醯胺(10ml)，並於氮氣蒙氣下添加4-氯苯硫醇(289 mg，2.0 mmol)及碳酸鉀(1.10 g，8.0 mmol)，並於50℃攪拌1小時。將反應液冷卻至室溫後，添加乙醚

(50 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層用硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物付諸於矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=10：1)，得到為油狀物質之標題化合物(256 mg，58%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.77 (3H, s), 6.25 (1H, s), 6.82 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (1H, m), 8.24 (1H, m)。

MS m/z:378 (M^++H)。

實施例10：3-烯丙氧基-2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶



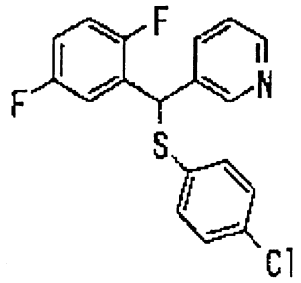
將參考例10得到之3-烯丙氧基-2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]吡啶(370 mg，1.33 mmol)溶於亞硫醯氯(2.0 ml)後，添加觸媒量之二甲基甲醯胺並攪拌16小時。將反應液於減壓下濃縮，於殘餘物中添加二氧雜環己烷，並再度濃縮。將該殘餘物溶於二甲基甲醯胺(10 ml)，並於氮氣蒙氣下添加4-氯苯硫醇(217 mg，1.5 mmol)及碳酸鉀(828 mg，6.0 mmol)，並於50℃攪拌1小時。將反應液冷卻至室溫後，添加乙醚(50 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層用硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物付諸於矽膠層

析(己烷：乙酸乙酯=10：1)，得到為油狀物質之標題化合物(256 mg，68%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.46 (2H, m), 5.24 (1H, d, J=10.6 Hz), 5.28 (1H, d, J=17.2 Hz), 5.90 (1H, m), 6.29 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.82 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06-7.20 (2H, m), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.50 (1H, m), 8.24 (1H, m)。

MS m/z:404 (M^++H)。

實施例11：3-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶



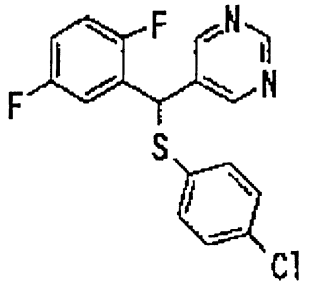
將參考例11得到之3-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]吡啶(87 mg，0.39 mmol)溶於亞硫醯氯(1.0 ml)後，添加觸媒量之二甲基甲醯胺並攪拌14小時。將反應液於減壓下濃縮，於殘餘物中添加二氧雜環己烷，並再度濃縮。將該殘餘物溶於二甲基甲醯胺(5 ml)，並於氮氣蒙氣下添加4-氯苯硫醇(84 mg，0.58 mmol)及碳酸鉀(323 mg，2.34 mmol)，並於50℃攪拌1小時。將反應液冷卻至室溫後，添加乙醚(50 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層用硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物付諸於矽膠層析(己

烷：乙酸乙酯=1：1)，得到為油狀物質之標題化合物(131 mg，96%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.73 (1H, s), 6.84-6.96 (2H, m), 7.18 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.71 (1H, m), 8.49 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.0 Hz)。

MS m/z:348 (M^++H)。

實施例12：5-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]嘧啶

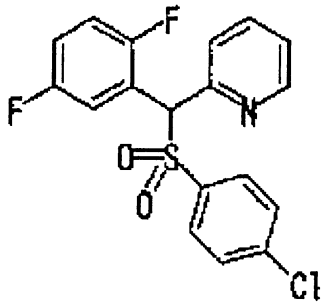


將參考例12得到之5-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]嘧啶(111 mg，0.5 mmol)溶於亞硫醯氯(1.0 ml)後，添加觸媒量之二甲基甲醯胺並攪拌16小時。將反應液於減壓下濃縮，於殘餘物中添加二氧雜環己烷，並再度濃縮。將該殘餘物溶於二甲基甲醯胺(5 ml)，並於氮氣蒙氣下添加4-氯苯硫醇(108 mg，0.75 mmol)及碳酸鉀(414 mg，3.0 mmol)，並於50℃攪拌1小時。將反應液冷卻至室溫後，添加乙醚(50 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層用硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物付諸於矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=4：1)，得到為油狀物質之標題化合物與未鑑定物質之混合物(202 mg)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.66 (1H, s), 6.96 (2H, m), 7.17-7.34 (5H, d), 8.70 (2H, s), 9.09 (1H, s)。

MS m/z:349 (M^++H)。

實施例13：2-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶



於實施例6得到之2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(120 mg，0.345 mmol)之甲醇(12 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(80 mg)及添加30%過氧化氫水溶液(6 ml)，並攪拌24小時。濾取生成之沉澱物，將其從乙醇中再結晶，得到為無色針狀結晶之標題化合物(96 mg，73%)。

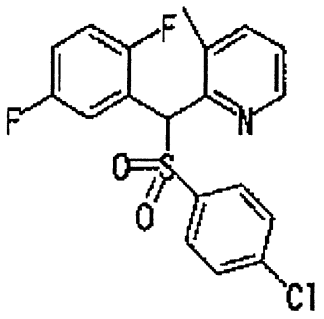
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.93 (1H, s), 6.87-7.00 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.71 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.59 (1H, m)。

mp:171-172℃

MS m/z:380 (M^++H)。

元素分析：$C_{18}H_{12}ClF_2NO_2S$：理論值：C, 56.92; H, 3.18; N, 3.69; S, 8.44; Cl, 9.33; F, 10.00。實測值：C, 56.76; H, 3.19; N, 3.77; S, 8.55; Cl, 9.27; F, 10.02。

實施例14：2-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-3-甲基吡啶



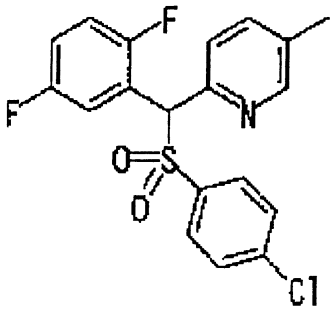
藉由與實施例13同樣之方法，從實施例7得到之2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-3-甲基吡啶合成，並藉由矽膠層析精製(己烷：乙酸乙酯=5：1)，得到為無色針狀結晶之標題化合物(35 mg，35%)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.36 (3H, s), 6.18 (1H, s), 6.89-7.02 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.37 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.06 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=4.0 Hz)。

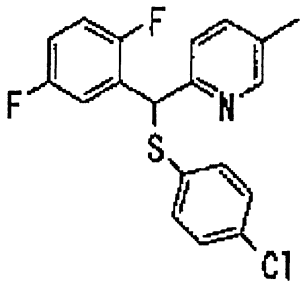
融點：142-143℃。

元素分析：$C_{19}H_{14}ClF_2NO_2S$：理論值：C, 57.94; H, 3.58; N, 3.56; S, 8.12; Cl, 9.00; F, 9.65。實測值：C, 58.03; H, 3.66; N, 3.78; S, 8.12; Cl, 9.13; F, 9.59。

實施例15：2-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶



1) 2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶



將參考例5得到之2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]-5-甲基吡啶(125 mg，0.53 mmol)溶於亞硫醯氯(1.0 ml)後，添加觸媒量之二甲基甲醯胺並攪拌14小時。將反應液於減壓下濃縮，於殘餘物中添加二氧雜環己烷，並再度濃縮。將該殘餘物溶於二甲基甲醯胺(5 ml)，並於氮氣蒙氣下添加4-氯苯硫醇(115 mg，0.80 mmol)及碳酸鉀(438 mg，3.18 mmol)，並於50℃攪拌1小時。將反應液冷卻至室溫後，添加乙醚(50 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層用硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物付諸於矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=10：1)，得到為油狀物質之標題化合物(120 mg，66%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.29 (3H, s), 5.83 (1H, s.) 6.80-6.93 (2H, m), 7.16 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.28 (1H,

m), 7.43 (1H, m), 8.41 (1H, d, J=0.8 Hz)。

MS m/z:362 (M^++H)。

2) 2-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶

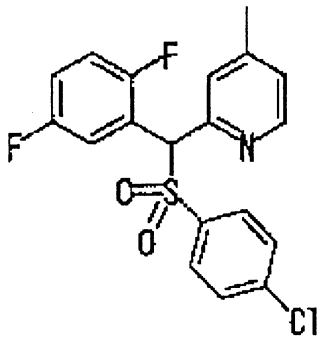
藉由與實施例13同樣之方法，從藉由上述反應得到之2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-3-甲基吡啶合成，得到為無色針狀結晶之標題化合物(91 mg，73%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.33 (3H, s), 5.89 (1H, s), 6.88-7.01 (2H, m), 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.48-7.56 (2H, m), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, m), 8.42 (1H, s)。

融點：159-160℃。

元素分析：$C_{19}H_{14}ClF_2NO_2S$：理論值：C, 57.94; H, 3.58; N, 3.56; S, 8.12; Cl, 9.00; F, 9.56。實測值：C, 57.88; H, 3.61; N, 3.68; S, 8.27; Cl, 9.11; F, 9.70。

實施例16：2-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-4-甲基吡啶



藉由與實施例13同樣之方法，從實施例8得到之2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-4-甲基吡啶合成，並藉由矽膠層析精製(己烷：乙酸乙酯=3：1)，得到為無色針狀

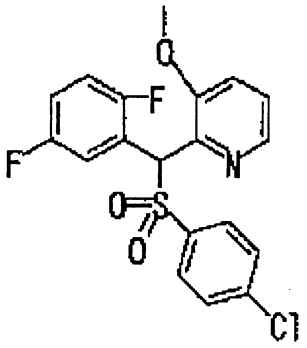
結晶之標題化合物(140 mg，95%)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.36 (3H, s), 5.88 (1H, s), 6.88-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (1H, m), 7.52 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (1H, m), 8.43 (1H, d, J=5.2 Hz),。

融點：116-117℃。

元素分析：$C_{19}H_{14}ClF_2NO_3S$：理論值：C, 57.94; H, 3.58; N, 3.56; S, 8.12; Cl, 9.00; F, 9.65。實測值：C, 57.80; H, 3.66; N, 3.72; S, 8.29; Cl, 9.05; F, 9.71%。

實施例17：2-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-3-甲氧基吡啶



藉由與實施例13同樣之方法，從實施例9得到之2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-3-甲氧基吡啶合成，並從乙醇中再結晶，得到為無色柱狀結晶之標題化合物(71 mg，87%)

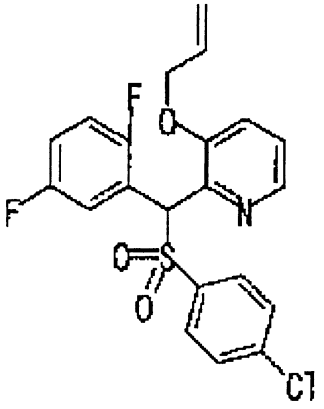
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.72 (3H, s), 6.62 (1H, s,) 6.90-7.04 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.35 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.18 (1H, m), 8.30 (1H,

m)。

融點：184-185℃

元素分析：$C_{19}H_{14}ClF_2NO_3S$：理論值：C, 55.68; H, 3.44; N, 3.42; S, 7.82; Cl, 8.65; F, 9.27。實測值：C, 55.68; H, 3.45; N, 3.60; S, 7.98; Cl, 8.74; F, 9.23。

實施例18：3-烯丙氧基-2-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶



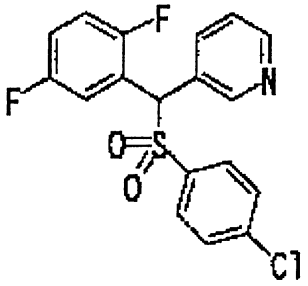
藉由與實施例13同樣之方法，從實施例10得到之3-烯丙氧基-2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶合成，並從乙醇中結晶，得到為無色針狀結晶之標題化合物(135 mg，80%)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.38 (1H, m), 4.46 (1H, m), 5.29 (1H, dd, J=1.2, 10.4 Hz), 5.35 (1H, dd, J=1.2, 17.2 Hz), 5.93 (1H, m), 6.68 (1H, s), 6.91-7.04 (2H, m), 7.08 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=4.8, 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.17 (1H, m) 8.31 (1H, m)。

融點：119-120℃

元素分析：$C_{21}H_{16}ClF_2NO_3S$：理論值：C, 57.87; H, 3.70; N, 3.21; S, 7.36; Cl, 8.13; F, 8.72。實測值：C, 57.90; H, 3.75; N, 3.37; S, 7.51; Cl, 8.20; F, 8.73。

實施例19：3-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶



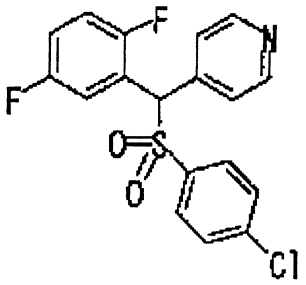
藉由與實施例13同樣之方法，從實施例11得到之3-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶合成，並藉由矽膠層析精製(己烷：乙酸乙酯=4：1)，得到為無色針狀結晶之標題化合物(118 mg，86%)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.68 (1H, s), 6.91-7.07 (2H, m), 7.34 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.76 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.59 (1H, m)。

融點：130-131℃。

元素分析：$C_{18}H_{12}ClF_2NO_2S$：理論值：C, 56.92; H, 3.18; N, 3.69; S, 8.44; Cl, 9.33; F, 10.00。實測值：C, 56.87; H, 3.16; N, 3.74; S, 8.51; Cl, 9.34; F, 10.00。

實施例20：4-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶



將參考例18得到之2,5-二氟苯基-4-吡啶基甲醇(75 mg，0.34 mmol)溶於亞硫醯氯(1.0 ml)後，添加觸媒量之二甲基甲醯胺並攪拌14小時。將反應液於減壓下濃縮，於殘餘物中添加二氧雜環己烷，並再度濃縮。將該殘餘物溶於二甲基甲醯胺(5 ml)，並於氮氣蒙氣下添加4-氯苯硫醇(74 mg，0.51 mmol)及碳酸鉀(281 mg，2.04 mmol)，並於50℃攪拌1小時。將反應液冷卻至室溫後，添加乙醚(50 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層用硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物付諸於矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)，得到含有4-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶之混合物。

於其之甲醇(12 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(60 mg)，再添加30%過氧化氫水溶液(6 ml)，並攪拌65小時。在反應液中添加乙酸乙酯(80 ml)並用水及飽和食鹽水洗淨。用無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下餾去溶媒濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=4：1-1：1)精製，得到標題化合物(51 mg，39%)。從乙醇中再結晶，得到無色針狀結晶。

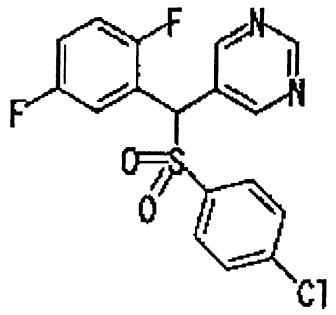
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.64 (1H, s), 6.91-7.06 (2H, m), 7.40 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.45 (2H, d, J=4.8 Hz), 7.58

(2H, d, J=8.0 Hz), 7.70 (1H, s), 8.61 (2H, d, J=4.8 Hz)。

融點：126-127℃。

元素分析：$C_{18}H_{12}C1F_2NO_2S$：理論值：C, 56.92; H, 3.18; N, 3.69; S, 8.44; C1, 9.33; F, 10.00。實測值：C, 56.66; H, 3.16; N, 3.83; S, 8.58; C1, 9.32; F, 9.99。

實施例21：5-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]嘧啶



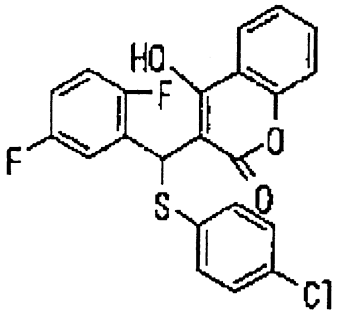
藉由與實施例13同樣之方法，從實施例12得到之5-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]嘧啶合成，並藉由矽膠層析精製(己烷：乙酸乙酯=5：1)，得到為無色柱狀結晶之標題化合物(71 mg，87%；產率係指從參考例12之5-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]嘧啶以2步驟合成之總產率)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ :5.65 (1H, s), 6.93-7.10 (2H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, m), 8.90 (2H, s), 9.21 (1H, s)。

融點：136-137℃。

元素分析：$C_{17}H_{11}C1F_2N_2O_2S$：理論值：C, 53.62; H, 2.91; N, 7.36; S, 8.42; C1, 9.31; F, 9.98。實測值：C, 53.64; H, 2.83; N, 7.44; S, 8.61; C1, 9.34; F, 9.96。

實施例22：3-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-4-羥基- 烯-2-酮



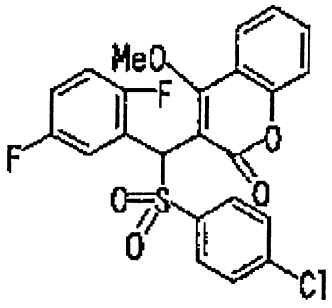
在2,5-二氟苄醛(109 μl，1 mmol)、4-羥基香豆素(162 mg，1 mmol)及4-氯硫酚(144.6 mg，1 mmol)之乙醇(4 ml)溶液中，於室溫下添加冰乙酸(60 mg，1 mmol)及吡啶(80.5 μl，1 mmol)並攪拌24小時。濾取生成之沉澱物，將其用少量之乙醇洗淨，得到為白色固體之標題化合物(345 mg，80%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.16 (1H, s), 6.95-7.12 (3H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (1H, m), 7.94 (1H, dd, J=1.6, 7.6 Hz)。

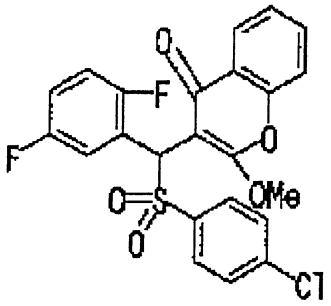
融點：146-147℃。

MS m/z:431 (M^++H)。

實施例23：3-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-4-甲氧基吡烯-2-酮(化合物A)及3-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-甲氧基吡烯-4-酮(化合物B)



化合物A



化合物A

在3-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-4-羥基吡烯-2-酮(118 mg，0.274 mmol)之苯-甲醇(10：1)溶液中，於室溫下慢慢添加2 N三甲矽烷基重氮甲烷之己烷溶液(0.41 ml，0.822 mmol)，再攪拌5分鐘。添加乙酸至溶液成為無色後，將反應液於減壓下濃縮。

將其溶於甲醇(12 ml)，添加30%過氧化氫水溶液(6 ml)及七鉬酸六銨四水合物(60 mg)，並攪拌20小時。在反應液中添加乙酸乙酯(50 ml)並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液用無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=5：1-3：1)精製，得到為針狀結晶之非極性化合物(22 mg，17%)，又從己烷中固化，得到為白色固體之極性化合物(9.0 mg，7%)。非極性化合物藉由NOE(核歐佛豪瑟效應，nuclear Overhauser effect)實驗之結果，在甲氧基與吡烯酮之間觀測到NOE。又，於極性化合物中未觀測到與吡烯酮之芳香環上之氫具NOE，但可觀測到與二氟苯環上之第6位氫間具NOE，因而決定非極性化合物構造為3-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-4-甲氧基吡烯-2-酮(化合物A)，極性化合物構造

為3-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-甲氧基吡烯-4-酮(化合物B)。

化合物A

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.13 (3H, s), 6.39 (1H, s), 6.88 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (1H, m), 7.70 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, m), 8.09 (1H, m)。

融點：178-179℃

元素分析：$C_{23}H_{15}ClF_2O_3S$：理論值：C, 57.93; H, 3.17; S, 6.72; Cl, 7.43; F, 7.97。實測值：C, 57.59; H, 3.14; S, 6.85; Cl, 7.52; F, 8.01。

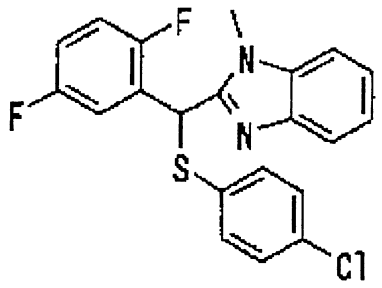
化合物B

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.23 (3H, s), 6.54 (1H, s) 6.89 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.4-7.46 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.73 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.02 (1H, m), 8.14 (1H, dd, J=1.6, 6.80 Hz)。

融點：162-163℃。

FAB-MS：477.0366 ($C_{23}H_{16}ClF_2O_5S$計算值：477.0375)。

實施例24：2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑



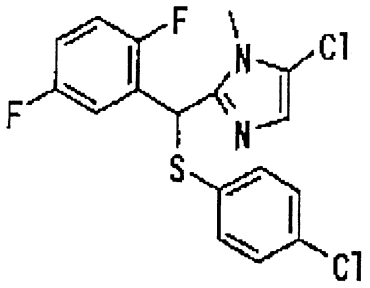
在參考例13得到之2-[(第三丁氧羰氧基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑(204 mg，0.545 mmol)中添加三氟乙酸(2.0 ml)，於室溫下攪拌30分鐘。將反應液於減壓下濃縮，添加二氧雜環己烷於殘餘物中，並再於減壓下濃縮。將該殘餘物溶於亞硫醯氯(1.0 ml)，添加1滴二甲基甲醯胺，在室溫下攪拌16小時。將反應液於減壓下濃縮，於殘餘物中再添加二氧雜環己烷，並於減壓下濃縮。將殘餘物溶於二甲基甲醯胺(5.0 ml)，添加4-氯苯硫醇(118 mg，0.82 mmol)及碳酸鉀(451 mg，3.27 mmol)，並於50℃攪拌2小時。放置至室溫後，添加乙醚(60 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液用無水硫酸鎂乾燥，並將溶液於減壓下濃縮。將其藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=10：1-5：1)精製，得到為無色油狀物質之標題化合物(195 mg，89%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.67 (3H, s), 5.91 (1H, s), 6.87-6.93 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.25-7.33 (3H, m), 7.60 (1H, m), 7.85 (1H, m)。

MS m/z:401 (M^++H)。

實施例25：2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-甲

基-5-氯-1H-咪唑



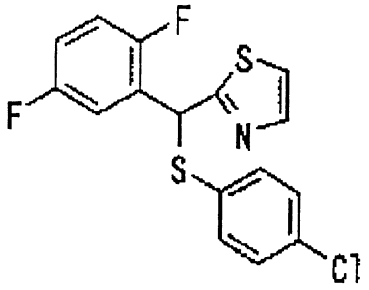
在參考例14得到之2-[(第三丁氧羰氧基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-甲基-5-氯-1H-咪唑(404 mg，1.13 mmol)中添加三氟乙酸(10 ml)，於室溫下攪拌3小時。將反應液於減壓下濃縮，添加二氧雜環己烷於殘餘物中，並再於減壓下濃縮。將該殘餘物溶於亞硫醯氯(2.0 ml)，添加1滴二甲基甲醯胺，在室溫下攪拌17小時。將反應液於減壓下濃縮，於殘餘物中再添加二氧雜環己烷，並於減壓下濃縮。將殘餘物溶於二甲基甲醯胺(5.0 ml)，添加4-氯苯硫醇(244 mg，1.69 mmol)及碳酸鉀(936 mg，6.78 mmol)，並於50℃攪拌2小時。放置至室溫後，添加乙醚(60 ml)，並用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液用無水硫酸鎂乾燥，並將溶液於減壓下濃縮。將其藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=10：1-5：1)精製，得到為無色油狀物質之標題化合物(195 mg，89%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.57 (3H, s), 5.67 (1H, s), 6.89-6.95 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz),

7.21 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (1H, m)。

MS m/z:386 (M^++H)。

實施例26：2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]噻唑

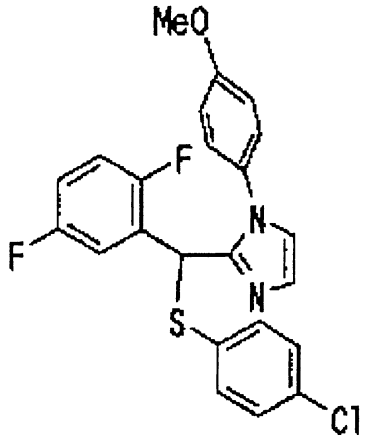


將參考例15得到之2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]噻唑(348 mg，1.53 mmol)溶於亞硫醯氯(1.5 ml)，添加1滴二甲基甲醯胺，並在室溫下攪拌14小時。將反應液於減壓下濃縮，添加二氧雜環己烷於殘餘物中，並再於減壓下濃縮。將殘餘物溶於二甲基甲醯胺(10.0 ml)，添加4-氯苯硫醇(332 mg，2.3 mmol)及碳酸鉀(845 mg，6.12 mmol)，並於50℃攪拌2小時。放置至室溫後，添加乙醚(60 ml)，並用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液用無水硫酸鎂乾燥，並將溶液於減壓下濃縮。將其藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=10：1-6：1)精製，得到為無色油狀物質之標題化合物(130 mg，24%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.04 (1H, s), 6.90-7.06 (2H, m) 7.22 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.15-7.35 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=3.2 Hz)。

MS m/z:354 (M^++H)。

實施例27：2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-(4-甲氧苯基)-1H-咪唑

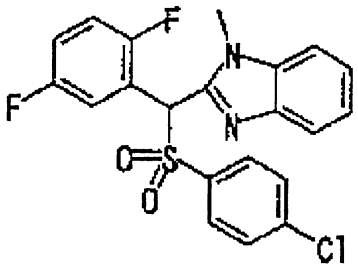


在參考例16得到之2-[(第三丁氧羰氧基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-(4-甲氧苯基)-1H-咪唑(667 mg，1.6 mmol)中添加三氟乙酸(10 ml)，於室溫下攪拌3小時。將反應液於減壓下濃縮，添加二氧雜環己烷於殘餘物中，並再於減壓下濃縮。將該殘餘物溶於亞硫醯氯(2.0 ml)，添加1滴二甲基甲醯胺，並在室溫下攪拌17小時。將反應液於減壓下濃縮，添加二氧雜環己烷於殘餘物中，並再於減壓下濃縮。將殘餘物溶於二甲基甲醯胺(5.0 ml)，添加4-氯苯硫醇(347 mg，2.4 mmol)及碳酸鉀(1.32 g，9.6 mmol)，並於50℃攪拌2小時。放置至室溫後，添加乙醚(60 ml)，並用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液用無水硫酸鎂乾燥，並將溶液於減壓下濃縮。將其藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=10：1-5：1)精製，從乙醇中結晶，得到為無色針狀結晶之標題化合物(535 mg，75%)。

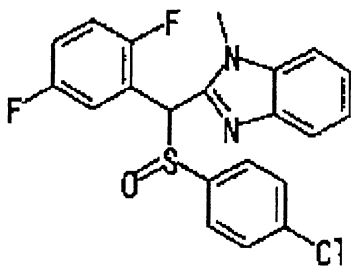
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.86 (3H, s), 5.57 (1H, s), 6.8-6.9 (3H, m), 6.91 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.11 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.16 (1H, s), 7.81 (1H, m)。

MS m/z:443 (M^++H)。

實施例28：2-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑(化合物A)及2-[[(4-氯苯基)亞磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑(化合物B)



化合物A



化合物B

在實施例24得到之2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑(190 mg，0.474 mmol)之甲醇(12 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(60 mg)，及添加30%過氧化氫水溶液(6 ml)，並攪拌17小時。在反應液中添加乙酸乙酯(60 ml)並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液用無水硫酸鎂乾燥後，將溶液於減壓下濃縮。其藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=6：1-4：1)精製，得到為針狀結晶之非極性化合物(化合物A)(48 mg，23%)，及為白色固體之極性化合物(化合物B)(23 mg，12%)。

化合物A

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.90 (3H, s), 6.14 (1H, s), 6.9-7.1 (2H, m), 7.26-7.42 (3H, m), 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.16 (1H, m)。

融點：213-214℃。

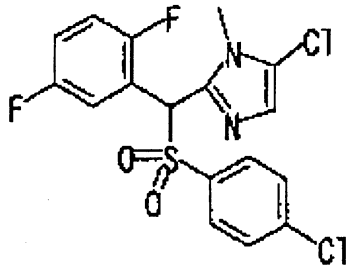
元素分析：$C_{21}H_{15}ClF_2N_2OS$：理論值：C58.27; H, 3.49; N, 6.47; S, 7.41; Cl, 8.19; F, 8.78。實測值：C, 58.08; H, 3.62; N, 6.53; S, 7.35; Cl, 8.10; F, 8.74。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.35 (3/2H, s), 3.78 (3/2H, s), 5.52 (1/2H, s), 5.57 (1/2H, s), 6.78-7.1 (2H, m), 7.2-7.4 (7H, m), 7.76-7.95 (2H, m)。

融點：130-131℃。

FAB-MS：477.0646 ($C_{21}H_{16}ClF_2N_2OS$計算值：477.0640)。

實施例29：2-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-甲基-5-氯-1H-咪唑



在實施例25得到之2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-甲基-5-氯-1H-咪唑(141 mg，0.37 mmol)之甲醇(12 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(60 mg)，及添加30%過氧化氫水溶液(6 ml)，並攪拌64小時。在反應液中添加乙酸乙酯(60 ml)並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將溶

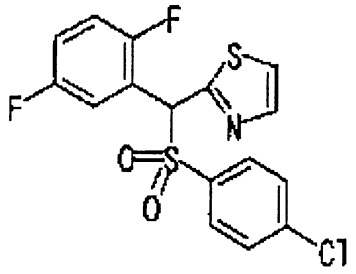
液用無水硫酸鎂乾燥後，將溶液於減壓下濃縮。藉由乙醇結晶化，得到為無色針狀結晶之標題化合物(103 mg，67%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.71 (3H, s), 5.88 (1H, s), 6.93-7.08 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.43 (4H, s), 7.98 (1H, m)。

融點：179-180℃。

元素分析：$C_{17}H_{12}Cl_2F_2N_2O_2S$：理論值：C, 48.90; H, 2.93; N, 6.71; S, 7.68; Cl, 16.99; F, 9.11。實測值：C, 48.90; H, 2.93; N, 6.77; S, 7.80; Cl, 17.02; F, 9.19。

實施例30：2-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]噻唑



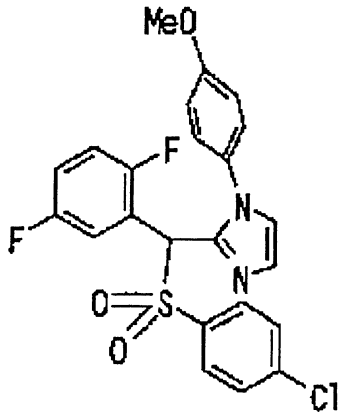
在實施例26得到之2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]噻唑(124 mg，0.35 mmol)之甲醇(6.0 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)，並添加30%過氧化氫水溶液(3 ml)，攪拌15小時。在反應液中添加乙酸乙酯(60 ml)並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液用無水硫酸鎂乾燥後，並於減壓下濃縮。將其從乙醇中結晶，得到為無色柱狀結晶之標題化合物(91 mg，67%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.21 (1H, s), 6.92-7.08 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.94 (1H, m)。

融點：163-164℃。

元素分析：$C_{16}H_{10}ClF_2NO_2S_2$：理論值：C, 49.81; H, 2.61; N, 3.63; S, 16.62; Cl, 9.19; F, 9.85。實測值：C, 49.98; H, 2.61; N, 3.77; S, 16.60; Cl, 9.25; F, 9.87。

實施例31：2-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-(4-甲氧苯基)-1H-咪唑



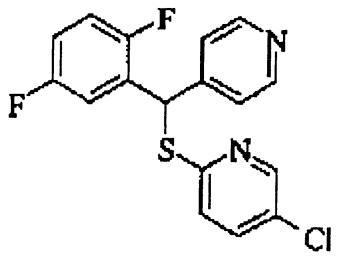
在實施例27得到之2-[[(4-氯苯基)硫]-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-(4-甲氧苯基)-1H-苯并咪唑(118 mg，0.27 mmol)之甲醇(12 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(60 mg)，及添加30%過氧化氫水溶液(6 ml)，然後攪拌64小時。在反應液中添加乙酸乙酯(60 ml)並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液用無水硫酸鎂乾燥後，並於減壓下濃縮。將其從乙醇中結晶，得到為無色針狀結晶之標題化合物(76 mg，60%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.89 (3H, s), 5.83 (1H, s), 6.93-7.05 (4H, m), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.15 (1H, m)。

融點：150-151℃。

元素分析：$C_{23}H_{17}ClF_2N_2O_2S$：理論值：C, 58.13; H, 3.61; N, 5.90; S, 6.75; Cl, 7.47; F, 8.00。實測值：C, 58.09; H, 3.51; N, 5.99; S, 6.88; Cl, 7.48; F, 8.06。

實施例32：5-氯-2-[(2,5-二氟苯基-4-吡啶甲基)硫]吡啶



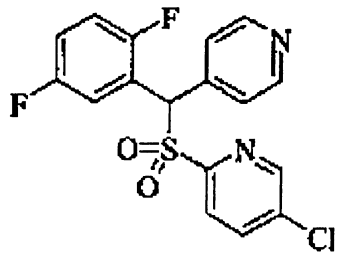
在參考例18得到之2,5-二氟苯基-4-吡啶甲醇(221 mg，1.00 mmol)之二氯甲烷(10 ml)溶液中，於0℃添加三乙胺(0.279 ml，2.00 mmol)，繼而添加甲磺醯氯(0.116 ml，1.50 mmol)，並於室溫攪拌3小時。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。在得到之殘餘物之N,N-二甲基甲醯胺(10 ml)溶液中，添加參考例17得到之5-氯-2-吡啶硫醇(145 mg，1.00 mmol)及碳酸鉀(166 mg，1.20 mmol)，並於室溫攪拌2小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，用水洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓

濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=17：3溶析得到之部分減壓濃縮，得到為黃色固體之標題化合物(267 mg，0.77 mmol，77%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.52 (1H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=8.5, 0.7 Hz), 7.17-7.23 (1H, m), 7.34 (2H, d, J=6.1 Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 8.33 (1H, dd, J=2.4, 0.7 Hz), 8.54 (2H, d, J=6.1 Hz)。

MS m/z:349 (M^++H)。

實施例33：5-氯-2-[(2,5-二氟苯基-4-吡啶甲基)磺醯基]吡啶



在5-氯-2-[(2,5-二氟苯基-4-吡啶甲基)硫]吡啶(239 mg，0.68 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中，於0℃添加Oxone過氧硫酸單鉀化合物，即$2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$)(631 mg，1.03 mmol)之水(12 ml)溶液。將反應混合物於室溫攪拌3日後，添加二氯甲烷並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將殘餘物藉由分取用高速液體層析(使用水/乙腈/甲酸之混合溶媒系統)精製，將得到之固體用己烷/二異丙基醚洗淨後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物(67 mg，0.18

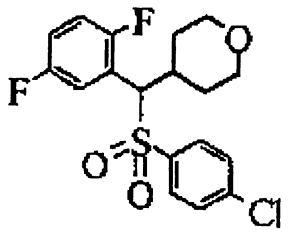
mmol，26%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.44 (1H, s), 6.96-7.08 (2H, m), 7.48 (2H, d, J=6.3 Hz), 7.70-7.77 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.3, 0.7 Hz), 8.61 (2H, d, J=6.3 Hz), 8.67 (1H, dd, J=2.2, 0.7 Hz)。

元素分析：$C_{17}H_{11}ClF_2N_2O_2S$：理論值：C, 53.62; H, 2.91; F, 9.98; N, 7.36; S, 8.42。實測值：C, 53.55; H, 2.87; F, 10.10; N, 7.40; S, 8.55。

MS m/z:381 (M^++H)。

實施例34： 4-[[(4-氯苯基)磺醯基](2,5-二氟苯基)甲基]四氫哌喃



將參考例1得到之2-[(4-氯苯基)磺醯甲基]-1,4-二氟苯(200 mg，0.661 mmol)及四氫-4H-哌喃-4-醇(0.13 ml，1.36 mmol)溶於甲苯(10 ml)中，添加氰基亞甲基三正丁基正膦(330 mg，1.37 mmol)後，在氬氣蒙氣下，加熱回流14小時。將反應液放冷後，再添加氰基亞甲基三正丁基正膦(200 mg，0.829 mmol)後，在氬氣蒙氣下，加熱回流14小時。將反應液放冷後，減壓濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，將以己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到白色固體，將得到之白色固體用己烷洗

淨，得到為白色粉末之標題化合物(157 mg，0.406 mmol，61%)。

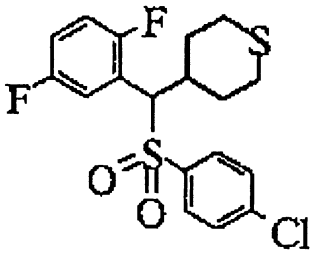
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.28-1.48 (2H, m), 1.71 (1H, ddd, J=25.3, 11.7, 4.3 Hz), 2.37 (1H, brd, J=12.7 Hz), 2.70-2.88 (1H, m), 3.40 (1H, td, J=11.7, 2.5 Hz), 3.50 (1H, td, J=12.0, 2.2 Hz), 3.91 (1H, dm, J=11.2 Hz), 4.02 (1H, dm, J=11.7 Hz), 4.46 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.68-6.80 (1H, m), 6.86-6.98 (1H, m), 7.31 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.36-7.45(1H, m), 7.49 (2H, d, J=8.5 Hz)。

融點：150-152℃。

MS m/z:387 (M^++H)。

元素分析：$C_{18}H_{17}ClF_2O_3S$：理論值：C, 55.89; H, 4.43;Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29。實測值：C, 55.64; H, 4.27; Cl, 9.41; F, 9.89; S, 8.28。

實施例35：4-[[(4-氯苯基)磺醯基](2,5-二氟苯基)甲基]四氫硫代哌喃



將參考例1得到之2-[(4-氯苯基)磺醯甲基]-1,4-二氟苯(500 mg，1.65 mmol)及參考例19得到之四氫硫代哌喃-4-醇(400 mg，3.38 mmol)溶於甲苯(20 ml)中，添加氰基亞甲基三正丁基正膦(800 mg，3.31 mmol)後，在氬氣蒙氣下，

加熱回流14小時。將反應液放冷後，再添加氰基亞甲基三正丁基正膦(400 mg，1.66 mmol)後，在氬氣蒙氣下，加熱回流14小時。將反應液放冷後，減壓濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，將以己烷：乙酸乙酯=15：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到白色固體。將得到之白色固體用己烷/二異丙醚混合液洗淨，得到為白色粉末之標題化合物(404 mg，1.00 mmol，61%)。

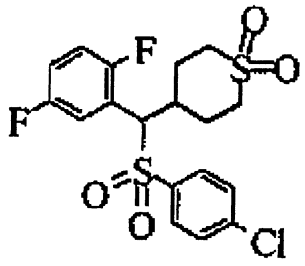
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.47 (1H, ddd, J=23.4, 10.0, 3.3 Hz), 1.68 (1H, ddd, J=25.0, 11.4, 3.3 Hz), 2.13 (1H, dm, J=11.4 Hz), 2.50-2.78 (5H, m), 2.82 (1H, td, J=12.8, 2.6 Hz), 4.47 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.72-6.82 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.40-7.60 (1H, m), 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz)。

融點：150-152℃。

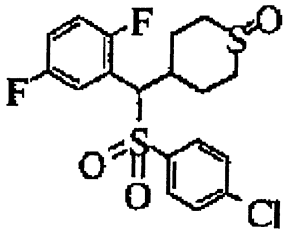
MS m/z:403 (M^++H)。

元素分析：$C_{18}H_{17}ClF_2O_2S_2$：理論值：C, 53.66; H, 4.25;Cl, 8.80; F, 9.43; S, 15.92。實測值：C, 53.52; H, 4.21; Cl, 9.00; F, 9.54; S, 15.88。

實施例36：4-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]四氫硫代哌喃-1,1-二氧化物(化合物A)及4-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]四氫硫代哌喃-1-氧化物(化合物B(異構物A)及化合物B(異構物B))



化合物A



化合物B

將4-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]四氫硫代哌喃(360 mg，0.893 mmol)溶於二氯甲烷(15 ml)後，於冰冷下添加3-氯過安息香酸(320 mg，1.85 mmol)。在室溫攪拌14小時後，將反應液減壓濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，將以己烷：乙酸乙酯=1：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到白色固體。將得到之白色固體溶於二氯甲烷，依序用1當量氫氧化鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨後，將有機層用無水硫酸鎂乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，得到白色固體。將得到之白色固體用乙醚洗淨，得到為白色粉末之標題化合物A(187 mg，0.430 mmol，48%)。再者，將以二氯甲烷：甲醇=50：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物B(異構物A)及標題化合物B(異構物B)之混合物。將得到之混合物藉由急速矽膠層析(二氯甲烷：甲醇=80：1)分離精製後，將得到之白色固體分別用乙醚洗淨，得到為白色粉末之標題化合物B(異構物A)(低極性)(78 mg，0.19 mmol，21%)，及為白色粉末之標題化合物B(異構物B)(高極性)(69 mg，0.17 mmol，19%)。

化合物

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.85-2.00 (1H, m), 2.18-2.35 (2H, m), 2.68-2.91 (2H, m), 2.98-3.10 (2H, m), 3.10-3.28 (2H, m), 4.54 (1H, brd, J=7.1 Hz), 6.74-6.90 (1H, m), 6.94-7.06 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.35-7.55 (1H, m), 7.49 (2H, d, J=8.7 Hz)。

融點：245-248℃。

元素分析：$C_{18}H_{17}ClF_2O_4S_2$：理論值：C, 49.71; H, 3.94; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 14.75。實測值：C, 49.38; H, 3.87; Cl, 8.50; F, 8.86; S, 14.62。

化合物B(異性體A)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.76 (1H, brd, J=13.4 Hz), 2.18 (1H, ddm, J=25.4, 12.5 Hz), 2.32-2.70 (4H, m), 2.74-2.90 (1H, m), 2.98 (1H, dm, J=14.0 Hz), 3.09 (1H, dm, J=14.4 Hz), 4.53 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.72-6.86 (1H, m), 6.90-7.02 (1H, m), 7.32 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.40-7.60 (1H, m), 7.49 (2H, d, J=8.5 Hz)。

融點：255-256℃

元素分析：$C_{18}H_{17}ClF_2O_3S_2$：理論值：C, 51.61; H, 4.09; Cl, 8.46; F, 9.07; S, 15.31。實測值：C, 51.51; H, 4.04; Cl, 8.69; F, 9.15; S, 15.20。

化合物B(異性體B)

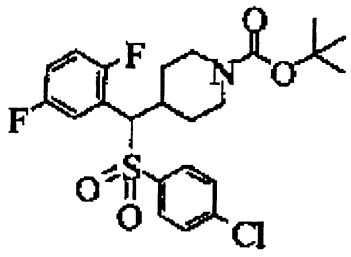
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.42 (1H, ddm, J=22.3, 11.7 Hz), 1.92 (1H, ddm, J=11.7, 11.0 Hz), 2.14-2.27 (1H, m), 2.66 (1H, td, J=12.2, 2.7 Hz), 2.70-2.90 (3H, m), 3.10-3.24

(1H, m), 3.32-3.44 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.72-6.85 (1H, m), 6.90-7.02 (1H, m), 7.32 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.34-7.50 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=8.5 Hz)。

融點：184-187℃

元素分析：$C_{18}H_{17}ClF_2O_3S_2$：理論值：C, 51.61; H, 4.09; Cl, 8.46; F, 9.07; S, 15.31。實測值：C, 51.82; H, 4.23; Cl, 8.42; F, 9.12; S, 15.07。

實施例37：4-[[(4-氯苯基)磺醯基](2,5-二氟苯基)甲基]-1-哌啶羧酸第三丁酯



將參考例1得到之2-[(4-氯苯基)磺醯甲基]-1,4-二氟苯(1.25 g，4.13 mmol)及4-羥基-1-哌啶羧酸第三丁酯(1.70 g，8.44 mmol)溶於甲苯(50 ml)中，添加氰基亞甲基三正丁基正膦(2.00 g，8.29 mmol)後，在氬氣蒙氣下，加熱回流14小時。將反應液放冷後，減壓濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，將以己烷：乙酸乙酯=1：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到白色固體。將得到之白色固體用乙醚洗淨，得到為白色粉末之標題化合物(1.68 g，3.46 mmol，84%)。

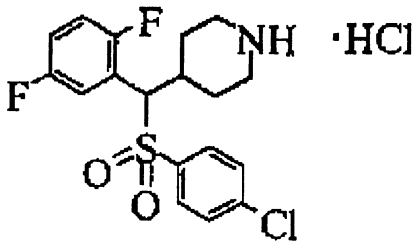
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.10-1.25 (1H, m), 1.40-1.70

(2H, m), 1.44 (9H, s), 2.30-2.50 (1H, m), 2.60-2.95 (3H, m), 4.00-4.25 (2H, m), 4.45 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.69-6.80 (1H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.31 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.35-7.50 (1H, m), 7.49 (2H, d, J=8.6 Hz)。

融點：193-196℃。

元素分析：$C_{23}H_{26}ClF_2NO_4S$：理論值：C, 56.84; H, 5.39; Cl, 7.30; F, 7.82; N, 2.88; S, 6.60。實測值：C, 56.41; H, 5.43; Cl, 7.77; F, 7.61; N, 2.99; S, 6.58。

實施例38：4-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]哌啶鹽酸鹽



將4-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-哌啶羧酸第三丁酯(1.56 g，3.21 mmol)溶於二氯甲烷(50 ml)後，冰冷下將三氟乙酸(5.0 ml)滴入。將反應液在室溫攪拌2小時後，將反應液減壓濃縮。在得到之殘餘物中添加二氯甲烷(10 ml)及1當量鹽酸乙醇溶液(10 ml)後，減壓濃縮，得到白色固體。將得到之白色固體用乙醚洗淨，得到為白色粉末之標題化合物(1.36 g，3.12 mmol，97%)。

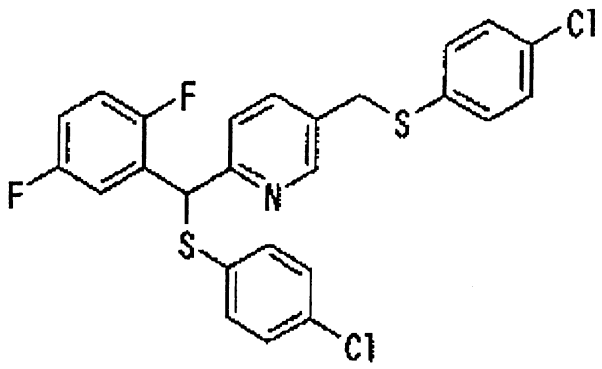
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ :1.38-1.52 (1H, m), 1.70-1.92 (2H, m), 2.73 (1H, brd, J=14.2 Hz), 2.86-3.00 (1H, m),

3.05 (1H, td, J=12.9, 3.1 Hz), 3.13 (1H, td, J=13.1, 3.1 Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 3.48 (1H, dm, J=13.0 Hz), 4.72 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.82-6.98 (1H, m), 7.04-7.12 (1H, m) 7.40-7.55 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz)。

融點：184-190℃。

元素分析：$C_{18}H_{18}ClF_2NO_2S \cdot HCl \cdot 0.75\ H_2O$：理論值：C, 49.61; H, 4.74; Cl, 16.27; F, 9.16; N, 3.21; S, 7.36。實測值：C, 49.57; H, 4.75; Cl, 15.79; F, 9.16; N, 3.34; S, 7.25。

實施例39：2-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-[(4-氯苯硫基)甲基]哌啶



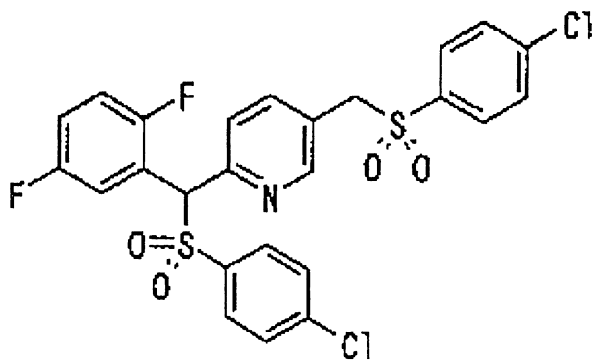
將氫硼化鈉(33 mg，0.88 mmol)之乙醇(15 ml)懸浮液冷卻至-78℃，攪拌同時慢慢添加參考例21得到之乙酸[6-(2,5-二氟苯羰基)吡啶-3-基]甲酯(510 mg，1.75 mmol)之乙醇溶液(10 ml)。攪拌30分鐘後，添加氯化銨並放置至室溫。將其用乙酸乙酯(100 ml)萃取，並將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，將溶液於減壓下濃

縮。將殘餘物溶於二氯甲烷(30 ml)，冰冷下添加三乙胺(270 μl)及甲磺醯氯(270 μl)。將其於室溫攪拌3日。加水後用乙酸乙酯(60 ml)萃取，再將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，將溶液於減壓下濃縮。將殘餘物溶於N,N-二甲基甲醯胺(25 ml)，在氮氣蒙氣下添加4-氯苯硫醇(751 mg，5.3 mmol)及碳酸鉀(718 mg，5.2 mmol)，並於60℃攪拌1小時。將反應液冷卻至室溫後，添加乙醚(80 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層用硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物付諸於矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=10：1)，得到為白色固體之標題化合物(237 mg，27%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.99 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.90 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.19 (4H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.38 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J=2.0, 7.6 Hz), 8.38 (1H, br)。

融點：87-88℃。

實施例40：2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-[(4-氯苯基磺醯基)甲基]吡啶



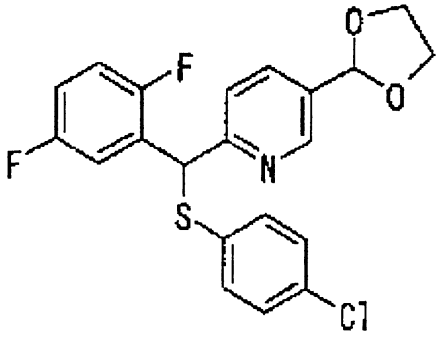
在2-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-[(4-氯苯硫基)甲基]吡啶(75 mg，0.15 mmol)之甲醇(6.0 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)，並添加30%過氧化氫水溶液(3 ml)，攪拌22小時。在反應液中添加乙酸乙酯，並將其用水、硫代硫酸鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨。將溶液乾燥後，於減壓下將溶液濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析(2%MeOH/$CHCl_3$)精製，得到為無色針狀結晶之標題化合物(70 mg，62%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.29 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.90-7.08 (2H, m), 7.39 (2H, dd, J=1.6, 6.8 Hz), 7.45 (2H, dd, J=1.6, 6.8 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.4, 8.0 Hz), 7.91 (1H, m), 8.23 (1H, s)。

融點：186-187℃。

元素分析：$C_{25}H_{17}Cl_2F_2NO_4S_2$：理論值：C, 52.82; H, 3.01; N, 2.46; S, 11.28; Cl, 12.47; F. 6.68。實測值：C, 52.88; H, 3.10; N, 2.63; S, 11.38; Cl, 12.40 F, 6.83。

實施例41：2-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶



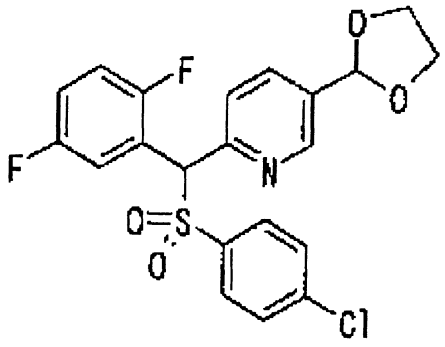
在氮氣蒙氣下，在參考例22得到之2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]-5-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶(1.52 g，5.2 mmol)之二氯甲烷(30 ml)中，於冰冷下添加三乙胺(1.08 ml，7.8 mmol)及甲磺醯氯(0.52 ml，6.8 mmol)，於室溫攪拌3小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液後用乙醚萃取。將溶液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶液於減壓下濃縮。將殘餘物溶於二甲基甲醯胺(30 ml)，添加氯苯硫醇(901 mg，6.2 mmol)及碳酸鉀(1.08 g，7.8 mmol)，並於60℃攪拌3小時。冷卻至室溫後，用乙醚稀釋，並將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液用無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=5：1)精製，得到為無色針狀結晶之標題化合物(1.56 g，71%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.0-4.15 (4H, m), 5.84 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.85-6.96 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.43 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.70 (1H, d, J=2.0 Hz)。

融點：70-73℃。

MS m/z:420 (M^++H)。

實施例42：2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶



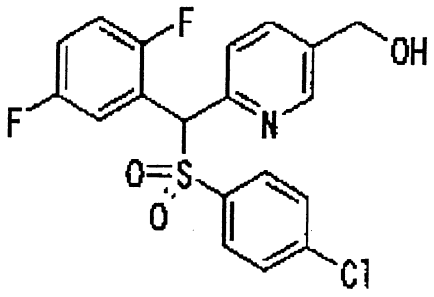
在2-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶(1.54 g，3.67 mmol)之甲醇(30 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(150 mg)，並添加30%過氧化氫水溶液(15 ml)，然後攪拌24小時。用乙酸乙酯稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，將殘餘物從乙醇中結晶化，得到為無色針狀結晶之標題化合物(1.22g，74%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.02-4.10 (4H, m), 5.85 (1H, s), 5.97 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.94 (1H, m), 8.67 (1H, br-s)。

融點：167-168℃。

FAB-MS：452.0544($C_{21}H_{17}ClF_2NO_4S$、計算值：452.0535)。

實施例43：2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-(羥甲基)吡啶



在2-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶(295 mg，0.54 mmol)之1,4-二氧雜環己烷(30 ml)溶液中，添加1當量鹽酸(30 ml)，並於室溫下攪拌18小時。將溶液用乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨。將溶液用無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。

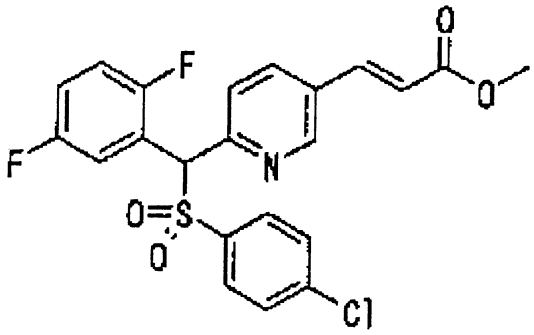
將殘餘物溶於乙醇(10 ml)，冰冷下添加氫硼化鈉(10 mg，0.27 mmol)並攪拌1小時。加水，將混合液用乙酸乙酯萃取後，用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液用無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠層析(3%甲醇/氯仿)精製，得到為針狀結晶之標題化合物(205 mg，93%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.74 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 7.98 (1H, m), 8.58 (1H, d, J=2.0 Hz)。

融點： 151-152℃。

FAB-MS：410.0444($C_{19}H_{15}ClF_2NO_3S$、計算值：410.0429)。

實施例44：3-[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]丙烯酸甲酯



在實施例42得到之2-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶(212 mg，0.47 mmol)之1,4-二氧雜環己烷(10 ml)溶液中，添加1 N鹽酸(10 ml)，並於室溫下攪拌19小時。將溶液用乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨。將溶液用無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。

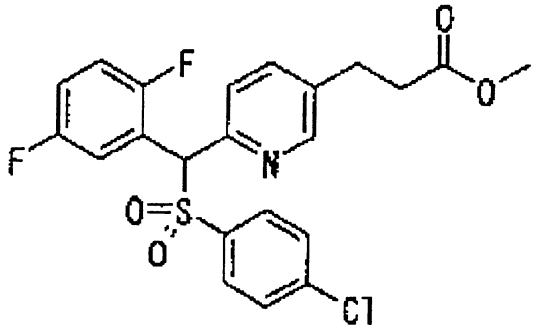
將殘餘物溶於四氫呋喃(15 ml)，於氮氣蒙氣下添加亞三苯正膦基乙酸甲酯(188 mg，0.56 mmol)並攪拌17小時。將反應溶液於減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=5：1)精製，得到為針狀結晶之標題化合物(187 mg，86%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.80 (3H, s), 5.94 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.63 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.84 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 7.98 (1H, m), 8.70 (1H, d, J=2.0 Hz)。

融點： 145-146℃。

MS m/z:464 (M^++H)。

實施例45：3-[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]丙酸甲酯



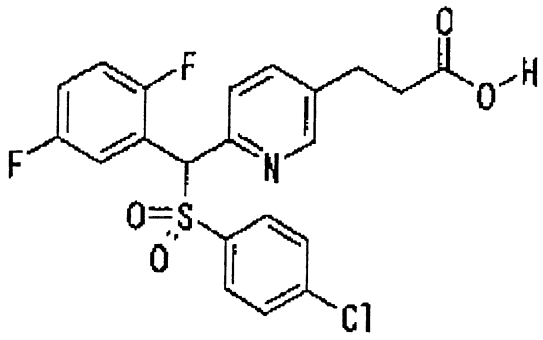
將3-[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]丙烯酸甲酯(160 mg，0.34 mmol)溶於乙醇(15 ml)，添加鈀碳(30 mg)，並於1大氣壓氫氣蒙氣下激烈攪拌24小時。將反應液過濾後，於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=5：1)精製，得到為針狀結晶之標題化合物(94 mg，58%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.63 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.95 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.65 (1H, s), 5.89 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, m), 8.00 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=1.6 Hz)。

融點： 121-123℃。

MS m/z:466 (M^++H)。

實施例46：3-[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]丙酸



將3-[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]丙酸甲酯(92 mg，0.20 mmol)溶於四氫呋喃(5 ml)，添加氫氧化鋰(23 mg，0.5 mmol)之水溶液(3 ml)，並攪拌2小時。在反應液中添加10%硫酸氫鈉後，用乙酸乙酯萃取。將萃取液用水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將其從乙醇中結晶，得到為針狀結晶之標題化合物(67 mg，75%)。

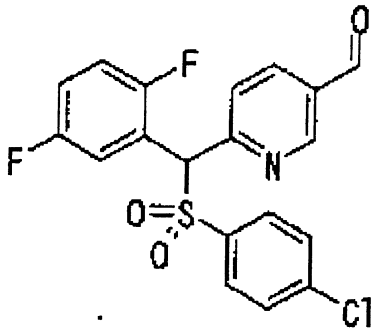
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.69 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.96 (2H, t, J=7.6 Hz), 5.92 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.47 (1H, d, J=2.4 Hz)。

融點：158-160℃。

MS m/z:452 (M^++H)。

元素分析：$C_{21}H_{16}ClF_2NO_4S$：理論值：C, 55.82; H, 3.57; N, 3.10; S, 7.10; Cl, 7.85; F, 8.41。實測值：C, 55.70; H, 3.75; N, 3.19; S, 7.12; Cl, 8.64; F, 8.11。

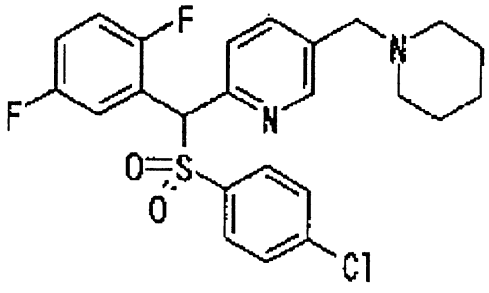
實施例47：[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲醛



在實施例42得到之2-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶(602 mg，1.3 mmol)之1,4-二氧雜環己烷(30 ml)溶液中，添加1 N鹽酸(30 ml)，並於室溫下攪拌18小時。將溶液用乙酸乙酯萃取後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨。將溶液用無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=5：1)精製，得到為針狀結晶之標題化合物(530 mg，98%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.01 (1H, s), 6.94 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.97 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 9.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.12 (1H, s)。

實施例48：2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-(哌啶-1-基甲基)吡啶



在[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲醛(82 mg，0.2 mmol)與哌啶(40 μl，0.4 mmol)之二氯甲烷溶液(5 ml)中，於室溫下添加乙酸(23 μl，0.4 mmol)及三乙醯氧基氫硼化鈉(85 mg，0.4 mmol)，並攪拌3小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液停止反應後，用乙酸乙酯(80 ml)稀釋。分取有機層，以水及飽和食鹽水洗淨。將溶液乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，從乙醇中結晶，得到標題化合物(89 mg，93%)。

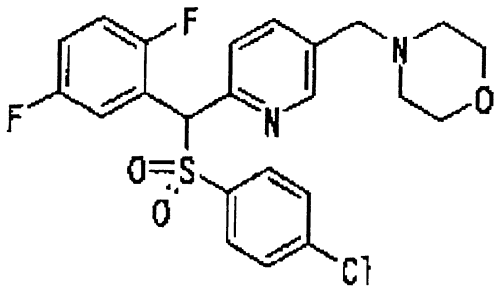
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.5-1.6 (6H, m), 2.3-2.4 (4H, m), 3.45 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.35 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (1H, m), 7.7 (1H, br), 8.02 (1H, m), 8.49 (1H, d, J=2.4 Hz)。

融點：113-114℃。

MS m/z:477 (M^++H)。

元素分析：$C_{24}H_{23}ClF_2N_2O_2S$：理論值：C, 60.44; H, 4.86; N, 5.87; S, 6.72; Cl, 7.43; F, 7.97。實測值：C, 59.87; H, 4.81; N, 5.83; S, 6.87; Cl, 7.55; F, 8.02。

實施例49：4-[[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲基]嗎福啉



在實施例47得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲醛(82 mg，0.2 mmol)與嗎福啉(35 μl，0.4 mmol)之二氯甲烷溶液(5 ml)中，於室溫下添加乙酸(23 μl，0.4 mmol)及三乙醯氧基氫硼化鈉(85 mg，0.4 mmol)，並攪拌3小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液及停止反應後，用乙酸乙酯(80 ml)稀釋。分取有機層，以水及飽和食鹽水洗淨。將溶液乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，從乙醇中結晶，得到標題化合物(90 mg，94%)。

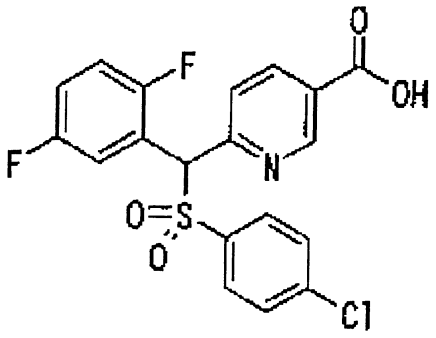
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.4 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.6 (4H, m), 5.92 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.71 (1H, br-d, J=8.0 Hz), 8.02 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0 Hz)。

融點：120-121℃。

MS m/z:479 (M^++H)。

元素分析：$C_{22}H_{21}ClF_2N_2O_3S$：理論值：C, 57.68; H, 4.42; N, 5.85; S, 6.70; Cl, 7.40; F, 7.93。實測值：C, 57.41; H, 4.43; N, 5.90; S, 6.82; Cl, 7.52; F, 7.91。

實施例50：[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]羧酸



在實施例47得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲醛(110 mg，0.27 mmol)之第三丁醇溶液(3.0 ml)中，於室溫下添加2-甲基-2-丁烯(143 μl，1.35 mmol)。在此懸浮液中添加磷酸二氫鈉(32.4 mg，0.27 mmol)之水溶液(0.6 ml)，再添加亞氯酸鈉(98 mg，1.08 mmol)，並攪拌2小時。在反應液中添加水(30 ml)及乙酸(1 ml)，並用乙酸乙酯(100 ml)萃取。將萃取液用飽和食鹽水洗淨，乾燥後，於減壓下餾去溶媒。將得到之殘餘物從乙醇中結晶，得到標題化合物(71 mg，62%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.03 (1H, s), 6.96 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.97 (1H, m), 8.35 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 9.20 (1H, d, J=2.0 Hz)。

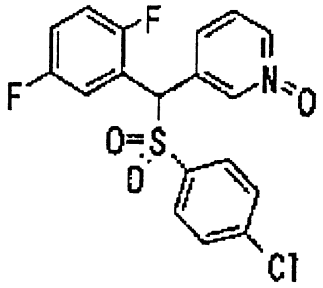
融點：＞230℃。

MS m/z:424 (M^++H)。

元素分析：$C_{19}H_{12}ClF_2NO_4S$：理論值：C, 53.84; H, 2.85; N, 3.30; S, 7.57; Cl, 8.37; F, 8.97。實測值：C, 53.47; H,

2.81; N, 3.46; S, 7.65; Cl, 8.49; F, 9.00。

實施例51：3-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-N-氧化物



在實施例19得到之3-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(162 mg，0.427 mmol)之二氯甲烷溶液(15 ml)中，添加3-氯過安息香酸(81 mg，0.47 mmol)，並攪拌24小時。將反應液用乙醚(60 ml)稀釋後，用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨。將溶液乾燥後，過濾並將溶液於減壓下濃縮，得到殘餘物。將其付諸於矽膠層析(乙酸乙酯)，得到標題化合物(68 mg，40%)。將其從乙醇中結晶，得到無色針狀結晶。

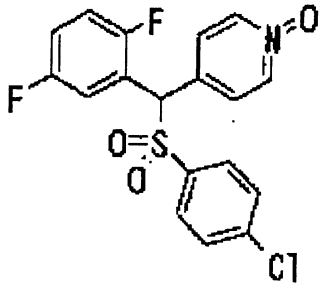
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.58 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J=6.6, 8.0 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.29 (1H, s)。

融點：183-184℃。

元素分析：$C_{18}H_{12}ClF_2NO_3S$：理論值：C, 54.62; H, 3.06; N, 3.54; S, 8.10; Cl, 8.96; F, 9.60。實測值：C, 54.19; H,

2.99; N, 3.67; S, 8.27; Cl, 8.92; F, 9.53。

實施例52：4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-N-氧化物



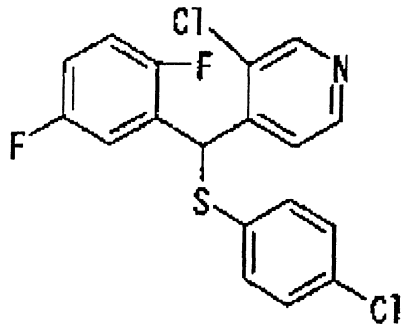
在實施例20得到之4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(221 mg，0.58 mmol)之二氯甲烷溶液(20 ml)中，添加3-氯過安息香酸(100 ml，0.58 mmol)，並攪拌20小時。將反應液用乙醚(60 ml)稀釋後，用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨。將溶液乾燥後，過濾並將溶液於減壓下濃縮，得到殘餘物。將其付諸於矽膠層析(乙酸乙酯)，得到標題化合物(183 mg，80%)。將其從乙醇中結晶，得到無色針狀結晶。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.62 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.68 (1H, m), 8.17 (2H, d, J=7.2 Hz)。

融點：211-212℃。

元素分析：$C_{18}H_{12}ClF_2NO_3S$：理論值：C, 54.62; H, 3.06; N, 3.54; S, 8.10; Cl, 8.96; F, 9.60。實測值：C, 54.19; H, 2.92; N, 3.65; S, 8.26; Cl, 8.99; F, 9.61。

實施例53：3-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶



將參考例23得到之3-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]吡啶(511 mg，2.0 mmol)溶於亞硫醯氯(3.0 ml)後，添加觸媒量之二甲基甲醯胺並攪拌17小時。將反應液於減壓下濃縮，於殘餘物中添加甲苯並再度濃縮。

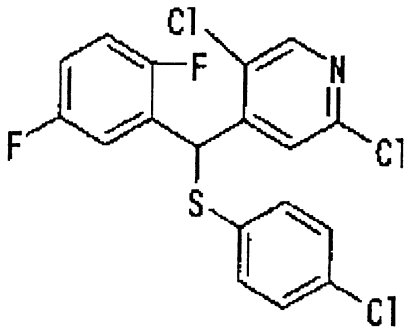
將該殘餘物溶於二甲基甲醯胺(10 ml)，並於氮氣蒙氣下添加4-氯苯硫醇(375 mg，2.6 mmol)及碳酸鉀(414 mg，3 mmol)，並於60℃攪拌3小時。將反應液冷卻至室溫後，添加乙醚(60 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層用硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物付諸於矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=8：1)，得到為固體之標題化合物(196 mg，26%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.07 (1H, s), 6.95-7.08 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.58 (1H, s)。

融點：70-72℃。

MS m/z:382 (M^++1)。

實施例54：2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶



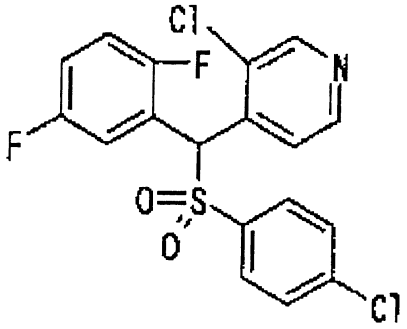
將參考例24得到之2,5-二氯-4-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]吡啶(580 mg，2.0 mmol)溶於亞硫醯氯(3.0 ml)後，添加觸媒量之二甲基甲醯胺並攪拌17小時。將反應液於減壓下濃縮，於殘餘物中添加甲苯並再度濃縮。將該殘餘物溶於二甲基甲醯胺(10 ml)，並於氮氣蒙氣下添加4-氯苯硫醇(375 mg，2.6 mmol)及碳酸鉀(414 mg，3 mmol)，並於50℃攪拌17小時。將反應液冷卻至室溫後，添加乙醚(60 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層用硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物付諸於矽膠層析(己烷：乙醚=10：1)，得到為固體之標題化合物(484 mg，58%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.96 (1H, s), 6.95-7.04 (2H, m), 7.01 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.33 (1H, s)。

融點：128-129℃。

MS m/z:416 (M^++1)。

實施例55：3-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶



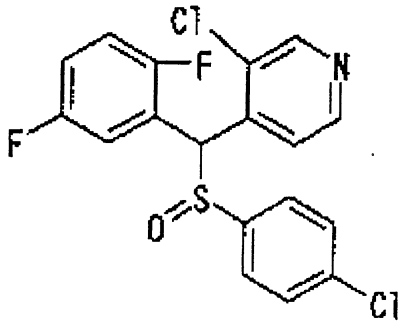
將參考例53得到之3-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)-甲基]吡啶(122 mg，0.32 mmol)之甲醇(12 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(60 mg)及添加30%過氧化氫水溶液(6 ml)，並攪拌24小時。用乙酸乙酯稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液減壓下濃縮後，將殘餘物從乙醇中結晶化，得到為無色針狀結晶之標題化合物(103 mg，78%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.23 (1H, s), 6.94 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.53 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.11 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.55 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=5.2 Hz)。

融點：160-161℃。

元素分析：$C_{18}H_{11}Cl_2F_2NO_2S$：理論值：C, 52.19; H, 2.68; N, 3.38; S, 7.74; Cl, 17.12; F, 9.17。實測值：C, 52.17; H, 2.69; N, 3.44; S, 7.96; Cl, 17.12; F, 9.00。

實施例56：3-氯-4-[(4-氯苯基亞磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶

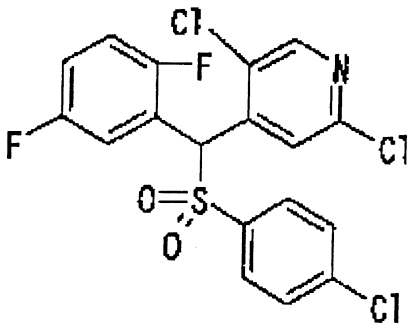


在實施例53得到之3-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(75 mg，0.20 mmol)之二氯甲烷(10 ml)溶液中，添加3-氯過安息香酸(33 mg，0.20 mmol)，並於冰冷下攪拌3小時。用乙醚(80 ml)稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到為非對映異構物混合物(1：1)之標題化合物(48 mg，60%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.53 (1/2H, s), 5.66 (1/2H, s), 6.83 (1/2H, s), 6.95-7.08 (3/2H, m), 7.23 (1/2H, m), 7.25 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.37 1/2H, m), 7.76 (1/2H, d, J=5.2 Hz), 7.98 (1/2H, d, J=5.2 Hz), 8.47 (1/2H, s), 8.56 (1/2H, d, J=5.2 Hz), 8.60 (1/2H, s), 8.61 (1/2H, d, J=5.2 Hz)。

FAB-MS：397.9992($C_{18}H_{12}Cl_2F_2NOS$、計算值：397.9985)。

實施例57：2,5-二氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶0.5水合物



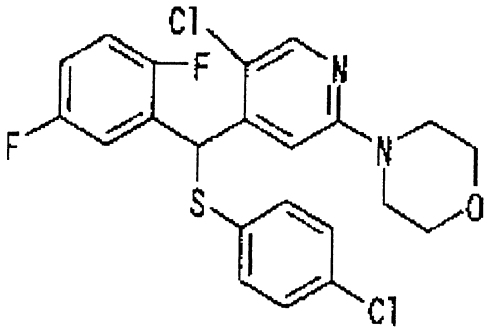
在實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(60 mg，0.14 mmol)之二氯甲烷(3.0 ml)溶液中，添加3-氯過安息香酸(62 mg，0.36 mmol)，並於室溫攪拌3小時。用乙醚(80 ml)稀釋後，將溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=5：1)，從己烷中結晶，得到標題化合物(55 mg，88%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.15 (1H, s), 6.93 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.33 (1H, s)。

融點：147-148℃。

元素分析：$C_{18}H_{10}Cl_3F_2NO_2S,0.5H_2O$：理論值：C, 47.23; H, 2.42; N, 3.06; S, 7.01; Cl, 23.24; F, 8.30。實測值：C, 47.25; H, 2.24; N, 3.21; S, 7.19; Cl, 23.25; F, 8.32。

實施例58：4-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]嗎福啉

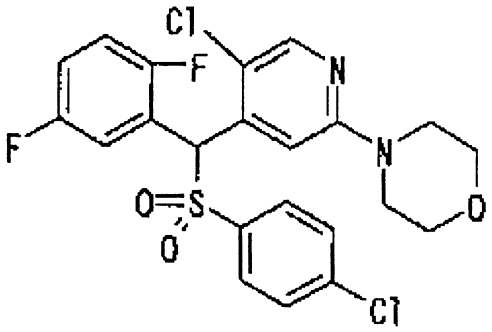


將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(100 mg，0.24 mmol)與嗎福啉(200 μl)之1,4-二氧雜環己烷(1.0 ml)溶液，於氮氣蒙氣下在100℃攪拌2日。冷卻至室溫並用乙酸乙酯(40 ml)稀釋後，將溶液以水及飽和食鹽水洗淨。將溶液乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=5：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(100 mg，89%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.48 (4H, m), 3.82 (4H, m), 6.00 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.94-7.04 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.12 (1H, s)。

MS m/z:467 (M^++H)。

實施例59：4-[5-氯-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]嗎福啉



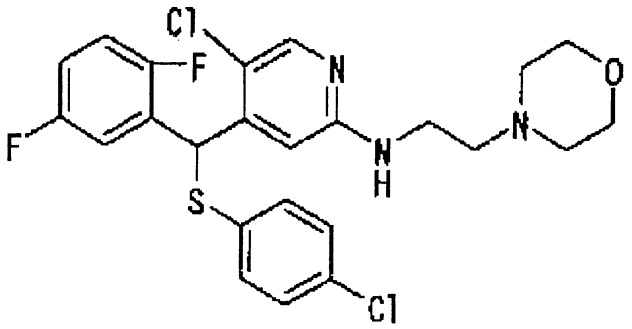
在4-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]嗎福啉(90 mg，0.19 mmol)之甲醇(12 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(60 mg)，再添加30%過氧化氫水溶液(6 ml)，並攪拌8小時。用乙酸乙酯稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液減壓下濃縮後，將殘餘物付諸於矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)並從乙醇中結晶，得到為無色針狀結晶之標題化合物(80 mg，83%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.54 (4H, m), 3.84 (4H, m), 6.12 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.45 (1H, s), 7.46 (1H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.06 (1H, s)。

融點：180-181℃。

元素分析：$C_{22}H_{18}Cl_2F_2N_2O_3S$：理論值：C, 52.92; H, 3.63; N, 5.61; S, 6.42; Cl, 14.20; F, 7.61。實測值：C, 52.68; H, 3.56; N, 5.69; S, 6.70; Cl, 14.32; F, 7.97。

實施例60：4-[2-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺乙基]嗎福啉



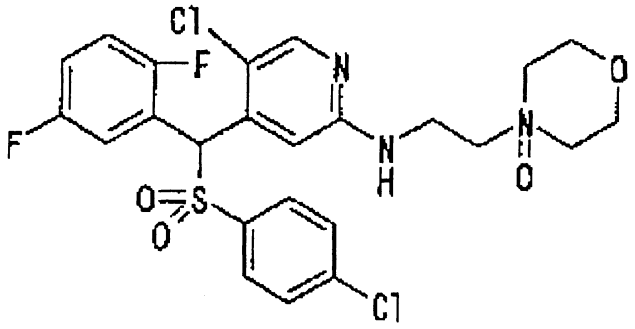
將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(100 mg，0.24 mmol)與4-(2-胺基乙基)嗎

福啉(200 μl)之1,4-二氧雜環己烷(1.0 ml)溶液，於氮氣蒙氣下在100℃攪拌2日。冷卻至室溫並用乙酸乙酯(40 ml)稀釋後，將溶液以水及飽和食鹽水洗淨。將溶液乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠層析(3%甲醇/氯仿)精製，得到為油狀物質之標題化合物(12 mg，10%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.42 (4H, m), 2.54 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.27 (2H, q, J=6.0 Hz), 3.67 (4H, m), 5.12 (br, 1H), 5.90 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.86-7.0 (2H, m), 7.06 (1H, m), 7.15 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.95 (1H, s)。

MS m/z:510 (M^++H)。

實施例61：4-[2-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺乙基]嗎福啉-N-氧化物



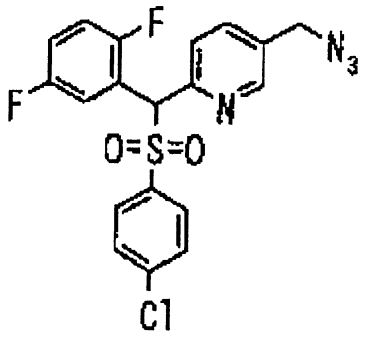
在4-[2-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺乙基]嗎福啉(11 mg，0.032 mmol)之甲醇(12 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(10 mg)，再添加30%過氧化氫水溶液(1 ml)，並攪拌8小時。用乙酸乙酯稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液減壓下濃縮後，將殘

餘物藉由矽膠層析(3%甲醇，3%第三丁胺/氯仿溶液)精製，得到標題化合物(5.0 mg，42%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.2-3.4 (4H, m), 3.54 (2H, m), 3.81 (2H, m), 3.91 (2H, m), 4.44 (2H, m), 6.09 (1H, s), 6.68 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.94 (1H, s)。

FAB-MS：558.0837($C_{24}H_{24}Cl_2F_2N_3O_4S$、計算值：558.0833)。

實施例62：5-疊氮甲基-2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶



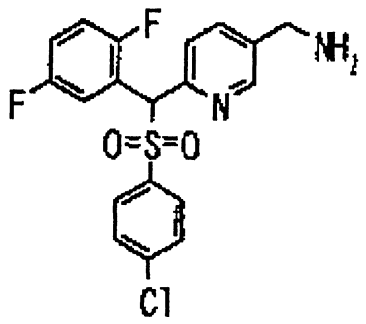
將實施例43得到之2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-(羥甲基)吡啶(471 mg，1.15 mmol)溶於四氯化碳(4 ml)與N,N-二甲基甲醯胺(16 ml)之混合液中，添加疊氮化鈉(112 mg，1.72 mmol)及三苯膦(451 mg，1.72 mmol)，並於90℃攪拌3小時。於反應溶液中加水並用乙酸乙酯萃取，繼而將有機層用水及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，將藉由己烷：乙酸乙酯=3：1溶析液得

到之部分減壓濃縮，得到為無色無定形物質之標題化合物(244 mg，0.561 mmol，49%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.42 (2H, s), 5.96 (1H, s), 6.94 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.72 (1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz), 8.02 (1H, m), 8.57 (1H, d, J=2.0 Hz)。

MS m/z:435 (M^++H)。

實施例63：[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺



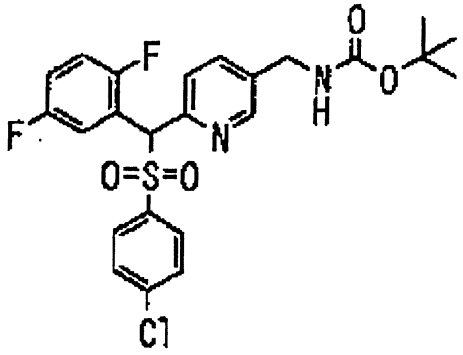
在氬氣蒙氣下，將5-疊氮甲基-2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(77 mg，0.177 mmol)、鈀碳(14 mg)及乙酸乙酯(2 ml)加入乙醇(10 ml)，添加，並於1大氣壓氫氣蒙氣下攪拌50分鐘。將反應混合液過濾後，將濾液於減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠層析，並將藉由二氯甲烷：甲醇=10：1溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(28 mg，0.0685 mmol，39%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.84 (2H, brs), 3.92 (2H, s), 5.94 (1H, s) 6.92 (1H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 7.39 (2H, d,

J=8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.01 (1H, m), 8.57 (1H, s)。

MS m/z:409 (M^++H)。

實施例64：[[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



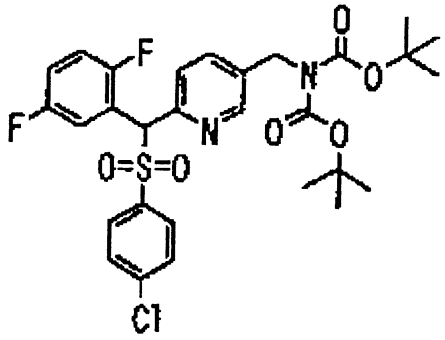
將實施例62得到之5-疊氮甲基-2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(230 mg，0.529 mmol)及鈀碳(46 mg)加入乙酸乙酯(15 ml)及乙醇(15 ml)之混合溶液後，於1大氣壓氫氣蒙氣下攪拌45分鐘。將反應混合液過濾後，濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物溶於二氯甲烷(5 ml)後，添加三乙胺(70 μl，0.499 mmol)及碳酸二第三丁酯(174 mg，0.996 mmol)，並在室溫下攪拌3日。將反應溶液於減壓下濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，並將藉由己烷：乙酸乙酯=4：1溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為無色無定形物質之標題化合物(78 mg，0.153 mmol，37%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.45 (9H, s), 4.34 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.91 (1H, brs), 5.93 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.98-

7.04 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.8, 2.2 Hz), 7.99 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=2.2 Hz)。

MS m/z:509 (M^++H)。

實施例65：[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲基]-N-(第三丁氧羰基)胺甲酸第三丁酯



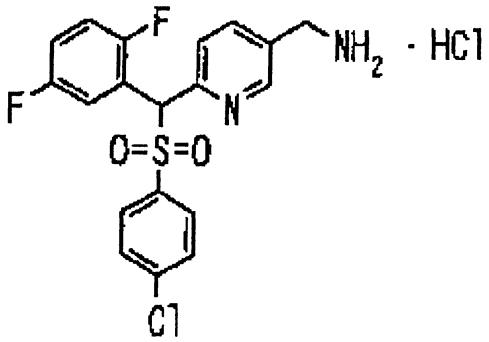
於氮氣蒙氣下，在實施例43得到之2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-(羥甲基)吡啶(178 mg，0.435 mmol)、亞胺二羧酸二第三丁酯(142 mg，0.653 mmol)及三苯膦(171 mg，0.653 mmol)之四氫呋喃(5 ml)溶液中，添加偶氮二羧酸二異丙酯(128 μl，0.653 mmol)，並於室溫攪拌5小時。於反應溶液中加水並用乙酸乙酯萃取，繼而將有機層用水及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將藉由己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色油狀物質之標題化合物(78 mg，0.128 mmol，32%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.48 (18H, s), 4.78 (2H, s),

5.94 (1H, s), 6.93 (1H, td, J=9.0, 4.4 Hz), 6.98-7.04 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.71 (1H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 7.96-8.00 (1H, m), 8.57 (1H, d, J=2.4 Hz)。

MS m/z:609 (M^++H)。

實施例66：[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺鹽酸鹽



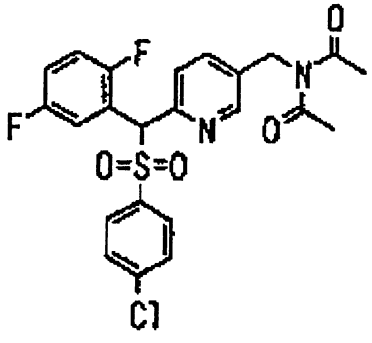
在[[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲基]-N-(第三丁氧羰基)胺甲酸第三丁酯(70 mg，0.115 mmol)之乙醇(2 ml)溶液中添加濃鹽酸(2 ml)，於室溫攪拌3小時。將反應溶液於減壓下濃縮，在得到之殘餘物中添加乙醇並減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(51 mg，0.115 mmol，100%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.18 (2H, s), 6.22 (1H, s), 7.03 (1H, td, J=9.3, 4.4 Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.52 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 8.05-8.09 (1H, m), 8.71 (1H, d, J=2.2 Hz)。

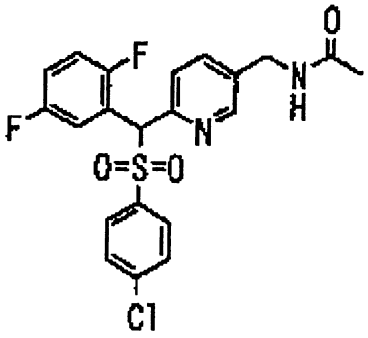
元素分析：$C_{20}H_{15}ClF_2N_2O_2S \cdot HCl$：理論值：C, 51.25; H,

3.62; Cl, 15.92; F, 8.53; N, 6.29。實測值：C, 51.11; H, 3.57; Cl, 15.50; F, 8.39; N, 5.83。

實施例67：N-乙醯基-N-[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲基]乙醯胺(化合物A)及N-[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲基]乙醯胺(化合物B)



化合物A



化合物B

在實施例63得到之[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺(40 mg，0.0978 mmol)之二氯甲烷(3 ml)溶液中，冰冷下添加N-甲基嗎福啉(26 μl，0.234 mmol)及乙醯氯(16 μl，0.234 mmol)，在室溫攪拌16小時。於反應溶液中加水並用乙酸乙酯萃取，繼而將有機層用水及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=2：3溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物A(低極性化合物)(15 mg，0.0304 mmol，40%)，及為白色粉末之標題化合物B(高極性化合物)(12 mg，0.0266 mmol，27%)。

化合物A

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.43 (6H, s), 4.96 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.54-7.61 (2H, m), 7.55 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.02 (1H, m), 8.51 (1H, d, J=1.7 Hz)。

融點：60-64℃。

MS m/z:493 (M^++H)。

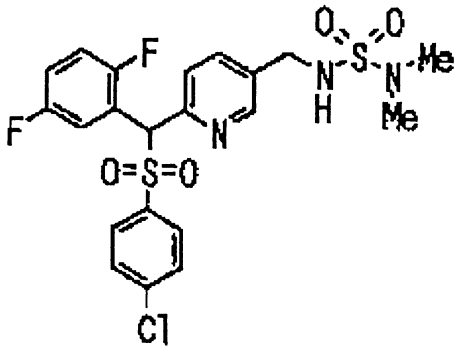
化合物B

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.03及2.04 (3H, rotamers), 4.42-4.50 (2H, m), 5.89 (1H, brs), 5.93 (1H, s), 6.92 (1H, td, J=9.1, 4.4 Hz), 6.97-7.02 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.98-8.03 (1H, m), 8.54 (1H, s)。

融點：177-178℃

MS m/z:451 (M^++H)。

實施例68：N-[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲基]-N',N'-二甲基磺醯胺



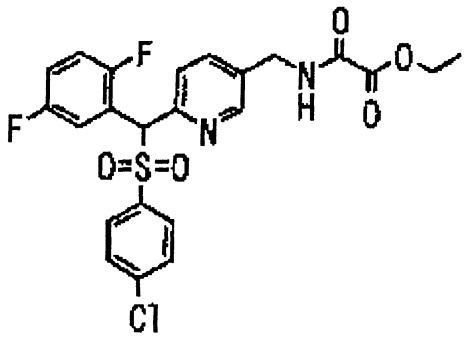
在實施例66得到之[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺鹽酸鹽(60 mg，0.135 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加N-甲基嗎福啉(180 μl，1.62 mmol)、4-二甲胺基吡啶(10 mg，0.0819 mmol)及N,N-二甲基胺磺醯氯(66 μl，0.609 mmol)，並在室溫攪拌24小時。於反應溶液中加水並用二氯甲烷萃取，繼而將有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=3：2溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(48 mg，0.0930 mmol，70%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.76 (6H, s), 4.29 (2H, d, J=6.4 Hz), 4.43 (1H, t, J=6.4 Hz), 5.94 (1H, s) 6.92 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m) 7.41 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.1, 2.5 Hz), 8.02 (1H, m), 8.61 (1H, d, J=2.5 Hz)。

融點：177-178℃

MS m/z:516 (M^++H)。

實施例69：2-[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺基]-2-酮基乙酸乙酯



在實施例63得到之[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺(30 mg，0.0734 mmol)之二氯甲烷(4 ml)溶液中，在冰冷下添加N-甲基嗎福啉(10 μl，0.0881 mmol)及氯乙醛酸乙酯(9 μl，0.0807 mmol)，在室溫攪拌1小時。於反應溶液中加水並用二氯甲烷萃取，繼而將有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=3：2溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(28 mg，0.0550 mmol，76%)。

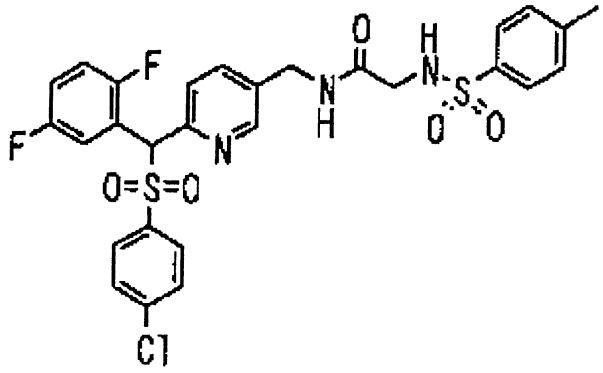
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.39 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.37 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.55 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.94 (1H, s), 6.89-6.94 (1H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.53 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 8.58 (1H, s)。

融點：193-194℃。

MS m/z:509 (M^++H)。

實施例70：N-[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]

吡啶-3-基]甲基]-2-(4-甲苯基磺醯胺基)乙醯胺



在實施例66得到之[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺鹽酸鹽(40 mg，0.0898 mmol)之二氯甲烷(6 ml)溶液中，添加三乙胺(45 μl，0.324 mmol)、4-二甲胺基吡啶(5 mg，0.0449 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(21 mg，0.108 mmol)及N-對甲苯磺醯基甘胺酸(25 mg，0.108 mmol)，在室溫攪拌16小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=2：3溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(41 mg，0.0661 mmol，73%)。

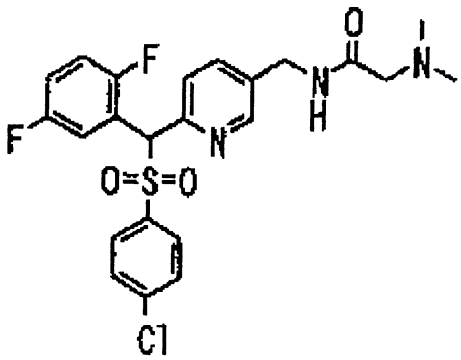
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.44 (3H, s), 3.59 (2H, d, J=6.4 Hz), 4.44 (2H, dd, J=6.1, 2.8 Hz), 5.42 (1H, t, J=6.1 Hz), 5.95 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 7.33 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.66 (1H, dd, J=8.1, 2.4

Hz), 7.74 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.01 (1H, m), 8.49 (1H, d, J=2.4 Hz)。

融點：217-218℃。

MS m/z:620 (M^++H)。

實施例71：N-[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲基]-2-二甲胺基乙醯胺



在實施例63得到之[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺(30 mg，0.0734 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加三乙胺(12 μl，0.0881 mmol)、4-二甲胺基吡啶(5 mg，0.0367 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(17 mg，0.0881 mmol)及N,N-二甲基甘胺酸(9 mg，0.0881 mmol)，並在室溫攪拌14小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=1：4溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(21 mg，0.0425 mmol，58%)。

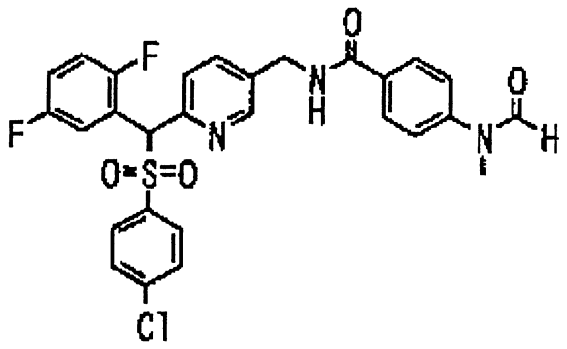
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.30 (6H, s), 3.01 (2H, s),

4.50 (2H, d, J=6.1 Hz), 5.93 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.62 (1H, brs), 7.69 (1H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 8.02 (1H, m), 8.56 (1H, d, J=2.4 Hz)。

融點：177-179℃。

MS m/z:494 (M^++H)。

實施例72：N-[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲基]-4-(甲醯甲胺基)苄醯胺



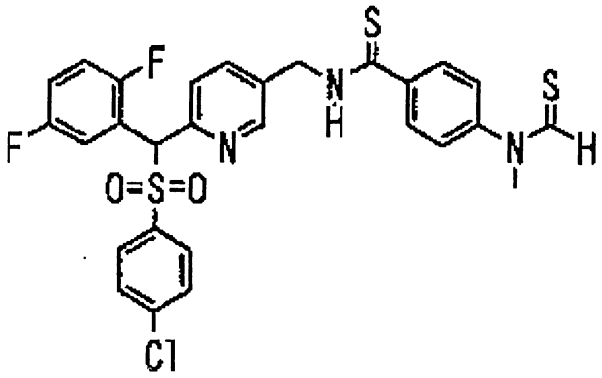
在實施例63得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺(50 mg，0.122 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加三乙胺(21 μl，0.147 mmol)、4-二甲胺基吡啶(7 mg，0.0610 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(28 mg，0.147 mmol)及N-甲醯基-4-(甲胺基)安息香酸(26 mg，0.147 mmol)，在室溫攪拌2小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=3：7溶析得到之部分減壓濃縮，得到

為無色無定形物質之標題化合物(60 mg，0.105 mmol，87%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.35 (3H, s), 4.67-4.71 (2H, m), 5.94 (1H, s), 6.53 (1H, brs), 6.90 (1H, m), 6.97-7.03(1H, m), 7.25 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.03 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.2 Hz)。

MS m/z:570 (M^++H)。

實施例73：N-[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲基]-4-(甲硫甲醯胺基)硫代苄醯胺



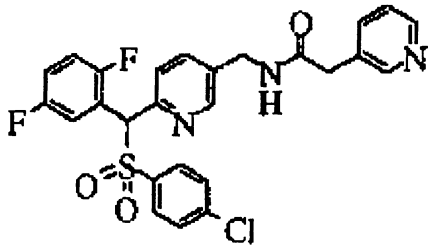
在氬氣蒙氣下，於N-[[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲基]-4-(甲醯甲胺基)苄醯胺(46 mg，0.0807 mmol)之甲苯(5 ml)溶液中，添加勞森試藥(Lawesson's reagent)(69 mg，0.169 mmol)，並加熱回流12小時。冷卻至室溫後，將反應混合物於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙

酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為黃色無定形物質之標題化合物(40 mg，0.0664 mmol，83%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.72 (3H, s), 5.08 (2H, d, J=4.4 Hz), 5.92 (1H, s), 6.89 (1H, td, J=9.0, 4,4 Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.25 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.02-8.06 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 8.62 (1H, s), 9.70 (1H, s)。

MS m/z:602 (M^++H)。

實施例74：N-[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲基]-2-(吡啶-3-基)乙醯胺



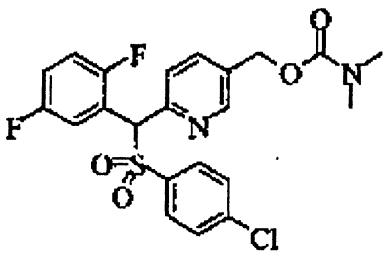
將實施例63得到之[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺(30 mg，0.073 mmol)、3-吡啶基乙酸鹽酸鹽(16 mg，0.092 mmol)、4-(二甲胺基)吡啶(5 mg，0.04 mmol)及三乙胺(0.025 ml，0.18 mmol)溶於二氯甲烷(5 ml)中、在室溫下添加1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(17 mg，0.089 mmol)。在室溫攪拌14小時後，在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(0.1 ml)。將反應混合物減壓濃縮，得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層

析，將從二氯甲烷：甲醇=30：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到白色固體。將得到之固體用乙醚洗淨，得到為白色粉末之標題化合物(35 mg，0.066 mmol，90%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.59 (2H, s), 4.45 (2H, dd, J=5.9, 1.5 Hz), 5.92 (1H, s), 5.96-6.10 (1H, m), 6.86-6.98 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.24-7.35 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55-7.60 (3H, m), 7.60-7.71 (2H, m), 7.96-8.06 (1H, m), 8.50 (2H, d, J=1.6 Hz), 8.55 (1H, d, J=4.8, 1.6 Hz)。

MS m/z:528 (M^++H)。

實施例75：二甲基胺甲酸[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基吡啶-3-基]甲酯



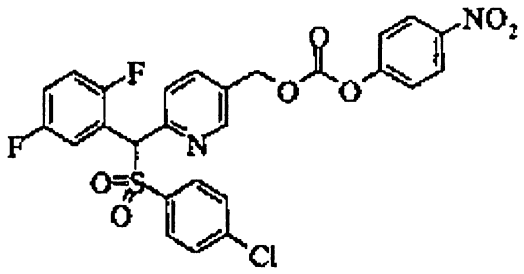
在實施例43得到之2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-(羥甲基)吡啶(20 mg，0.049 mmol)之二氯甲烷(0.3 ml)溶液中，在0℃添加N-甲基嗎福啉(0.011 ml，0.10 mmol)，繼而加入氯甲酸對硝基苯酯(15 mg，0.074 mmol)，在室溫攪拌30分鐘。再度在反應混合物中，於0℃追加N-甲基嗎福啉(0.033 ml，0.30 mmol)，繼而加入氯甲酸對硝基苯酯(15 mg，0.074 mmol)，在室溫攪拌30分鐘。

在反應溶液中，於0℃添加二甲胺鹽酸鹽(20 mg，0.25 mmol)，在室溫攪拌13小時後，用飽和氯化銨水溶液洗淨。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析。再將從己烷：乙酸乙酯=7：3溶析得到之部分減壓濃縮，將得到之固體用己烷洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(13 mg，0.027 mmol，55%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.94 (6H, s), 5.14 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.87-7.07 (2H, m), 7.39 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J=7.8, 2.0 Hz), 7.99-8.07 (1H, m), 8.63 (1H, d, J=2.0 Hz)。

MS m/z:481 (M^++H)。

實施例76：碳酸(4-硝苯酯)[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基吡啶-3-基]甲酯



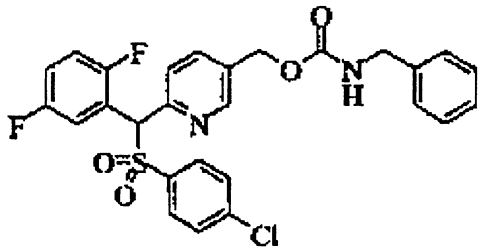
在實施例43得到之2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-(羥甲基)吡啶(41 mg，0.10 mmol)之二氯甲烷(0.5 ml)溶液中，在0℃添加N-甲基嗎福啉(0.033 ml，0.30 mmol)，繼而加入氯甲酸4-硝基苯酯(40 mg，0.20 mmol)，在室溫攪拌1小時。將反應混合物用水洗淨，將有機層用

無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，再將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，將得到之固體用己烷洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(52 mg，0.090 mmol，90%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.33 (2H, s), 5.97 (1H, s), 6.87-6.95 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.71 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.85 (1H, dd, J=7.6, 2.0 Hz), 7.97-8.05 (1H, m), 8.29 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.72 (1H, d, J=2.0 Hz)。

MS m/z:575 (M^++H)。

實施例77：苄基胺甲酸[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基吡啶-3-基]甲酯



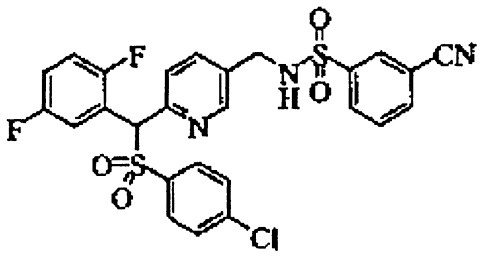
在碳酸(4-硝苯酯)[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基吡啶-3-基]甲酯(51 mg，0.089 mmol)之二氯甲烷(1 ml)溶液中，在0℃添加N-甲基嗎福啉(0.020 ml，0.18 mmol)，繼而加入苄胺(0.012 ml，0.11 mmol)，並在室溫攪拌20小時。將反應混合物用飽和氯化銨水溶液洗淨，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將

得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，再將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮。將得到之固體用異丙醚洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(33 mg，0.060 mmol，68%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.38 (2H, brd, J=5.4 Hz), 5.06 (1H, brs), 5.16 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.87-7.04 (2H, m), 7.22-7.38 (5H, m), 7.39 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.96-8.03 (1H, m), 8.61 (1H, s)。

MS m/z:543 (M^++H)。

實施例78：N-[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基吡啶-3-基]甲基]-3-氰基苯磺醯胺



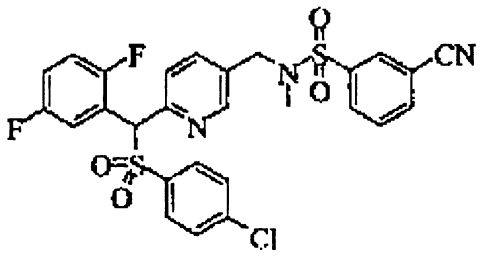
在實施例63得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺(28 mg，0.068 mmol)之二氯甲烷(0.5 ml)溶液中，在0℃添加N-甲基嗎福啉(0.015 ml，0.14 mmol)，繼而添加3-氰基苯磺醯氯(22 mg，0.10 mmol)，並在室溫攪拌6小時。將反應混合物用1 N鹽酸洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，再將從己烷：乙酸乙酯

=7：3溶析得到之部分減壓濃縮。將得到之固體用己烷洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(23 mg，0.040 mmol，59%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.26 (2H, d, J=6.4 Hz), 5.08 (1H, t, J=6.4 Hz), 5.91 (1H, s), 6.86-7.06 (2H, m), 7.40 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.57-7.70 (3H, m), 7.81 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.94-8.05 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.46 (1H, s)。

MS m/z:574 (M^++H)。

實施例79：N-[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基吡啶-3-基]甲基]-3-氰基-N-甲基苯磺醯胺



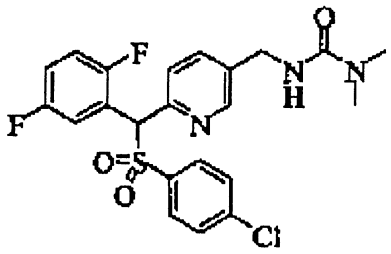
在N-[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基吡啶-3-基]甲基]-3-氰基苯磺醯胺(21 mg，0.037 mmol)之四氫呋喃(0.5 ml)溶液中，於0℃添加甲醇(0.003 ml，0.073 mmol)、三苯膦(19 mg，0.073 mmol)，繼而偶氮二羧酸二異丙酯(0.014 ml，0.073 mmol)，並於室溫攪拌2小時。將反應混合物減壓濃縮，得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析。將藉由己烷：乙酸乙酯=2：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(13 mg，0.021 mmol，

58%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.70 (3H, s), 4.25 (2H, d, J=6.4 Hz), 5.95 (1H, s), 6.87-7.05 (2H, m), 7.40 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.73 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 7.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.99-8.09 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.53 (1H, t, J=2.2 Hz)。

MS m/z:588 (M^++H)。

實施例80： 3-[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基吡啶-3-基]甲基]-1,1-二甲基尿素



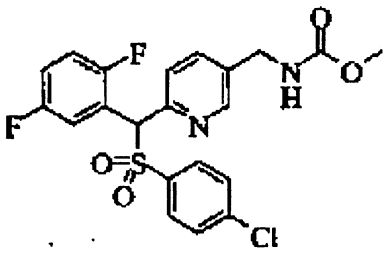
在實施例63得到之[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺(31 mg，0.076 mmol)之二氯甲烷(1 ml)溶液中，在0℃添加三乙胺(0.032 ml，0.23 mmol)，繼而加入N,N-二甲基胺甲醯氯(0.014 ml，0.15 mmol)，在室溫攪拌17小時。在反應混合物中，於0℃追加三乙胺(0.032 ml，0.23 mmol)，繼而追加N,N-二甲基胺甲醯氯(0.014 ml，0.15 mmol)，並在室溫攪拌29小時。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急

速矽膠層析，再將從乙酸乙酯溶析得到之部分減壓濃縮，將得到之固體用己烷洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(18 mg，0.036 mmol，48%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.93 (6H, s), 4.44 (2H, d, J=4.2 Hz), 4.76 (1H, t, J=4.2 Hz), 5.93 (1H, s), 6.85-7.04 (2H, m), 7.39 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 7.98-8.06 (1H, m), 8.57 (1H, d, J=2.0 Hz)。

MS m/z:480 (M^++H)。

實施例81：[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基吡啶-3-基]甲基胺甲酸甲酯



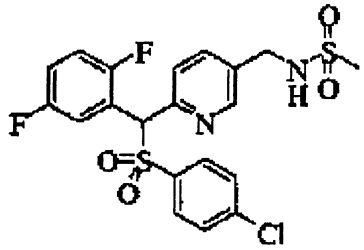
藉由與實施例80同樣之方法，使用實施例63得到之[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺(34 mg，0.082 mmol)及氯碳酸甲酯(0.019 ml，0.25 mmol)，得到為黃色固體之標題化合物(16 mg，0.034 mmol，42%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.71 (3H, s), 4.40 (2H, d, J=6.1 Hz), 5.07 (1H, brs), 5.93 (1H, s), 6.87-7.04 (2H, m), 7.39 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.60 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.70 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.97-8.04 (1H, m), 8.55

(1H, s)。

MS m/z:467 (M^++H)。

實施例82：N-[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基吡啶-3-基]甲基]甲磺醯胺

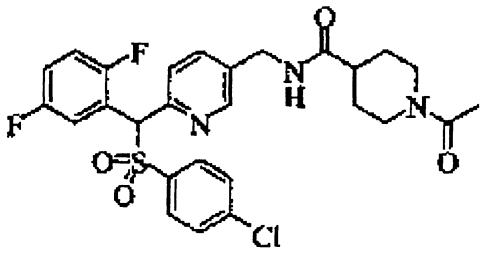


藉由與實施例80同樣之方法，使用實施例63得到之[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺(34 mg，0.082 mmol)及甲磺醯氯(0.019 ml，0.25 mmol)，得到為白色固體之標題化合物(20 mg，0.040 mmol，49%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.97 (3H, s), 4.37 (2H, d, J=6.1 Hz), 4.07 (1H, brs), 5.95 (1H, s), 6.88-7.07 (2H, m), 7.40 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.97-8.07 (1H, m), 8.61 (1H, s)。

MS m/z:487 (M^++H)。

實施例83：N-[[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基吡啶-3-基]甲基]-1-乙醯基-4-哌啶甲醯胺

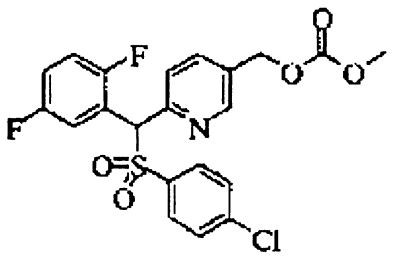


藉由與實施例80同樣之方法，使用實施例63得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺(34 mg，0.082 mmol)及1-乙醯基-4-哌啶羰基氯化物(56 mg，0.25 mmol)，得到為無色泡狀物質之標題化合物(24 mg，0.043 mmol，52%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.58-1.79 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.41 (1H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 3.03-3.13 (1H, m), 3.82-3.92 (1H, m), 4.41-4.53 (2H, m), 4.55-4.63 (1H, m), 5.90-5.98 (2H, m), 6.85-6.94 (1H, m), 6.97-7.04 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.98-8.05 (1H, m), 8.53 (1H, s)。

MS m/z:562 (M^++H)。

實施例84：碳酸(甲酯)[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基吡啶-3-基]甲酯

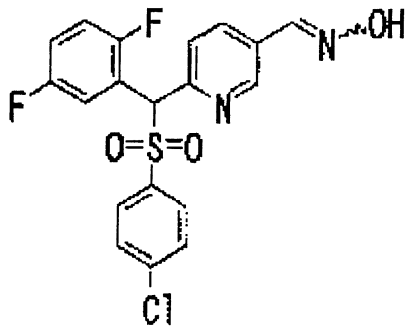


在實施例43得到之2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-(羥甲基)吡啶(50 mg，0.12 mmol)之二氯甲烷(2 ml)溶液中，在0℃添加吡啶(0.040 ml，0.49 mmol)，繼而加入氯甲酸甲酯(0.019 ml，0.24 mmol)，在室溫攪拌1小時。在反應混合物中追加氯甲酸甲酯(0.019 ml，0.24 mmol)，並於室溫攪拌5小時。將反應混合物用1 N鹽酸洗淨，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，再將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮。將得到之固體用己烷洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(50 mg，0.11 mmol，88%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.81 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.95 (1H, s), 6.89-7.04 (2H, m), 7.40 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 8.64 (1H, d, J=2.2 Hz)。

MS m/z:468 (M^++H)。

實施例85：[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲醛肟化物(異構物A及異構物B)



在實施例47得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲醛(100 mg，0.25 mmol)之二氯甲烷(3 ml)溶液中，添加N-甲基嗎福啉(32 μl，0.29 mmol)及羥胺鹽酸鹽(26 mg，0.36 mmol)，在室溫攪拌3日。將反應溶液用二氯甲烷稀釋，並以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：2溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題異構物A(低極性化合物)(79 mg，0.19 mmol，72%)，及為白色粉末之標題異構物B(高極性化合物)(17 mg，0.040 mmol，17%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.97 (1H, s), 6.91-6.96 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.78 (1H, s), 7.96-8.02 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=1.7 Hz)。

融點：187-188℃。

MS m/z:423 (M^++H)。

異構物B

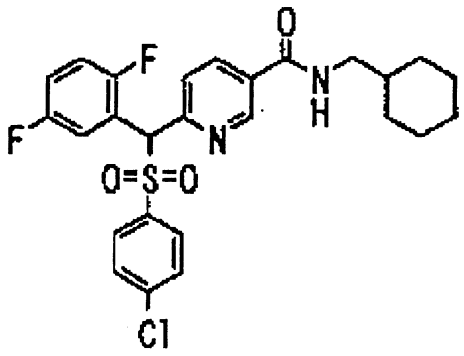
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.98 (1H, s), 6.91-6.97 (1H,

m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.41 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.90-8.02 (2H, m), 8.41 (1H, dd, J=8.3, 2.1 Hz), 9.00 (1H, s)。

融點：194-196℃。

MS m/z:423 (M^++H)。

實施例86：6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-N-環己基甲基菸醯胺

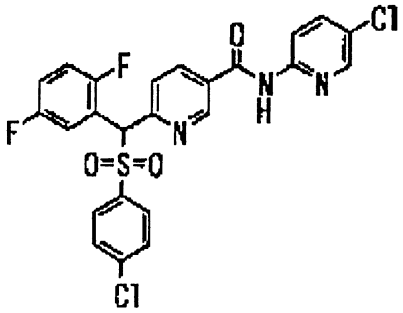


在實施例50得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]羧酸(80 mg，0.19 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加三乙胺(32 μl，0.23 mmol)、4-二甲胺基吡啶(12 mg，0.095 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(44 mg，0.23 mmol)及胺甲基環己烷(30 μl，0.23 mmol)，在室溫攪拌4.5小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(58 mg，0.11 mmol，59%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :0.95-1.80 (11H, m), 3.32 (2H, d, J=6.4 Hz), 5.98 (1H, s), 6.13-6.16 (1H, m) 6.90-6.96 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.97-8.02 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 8.94 (1H, d, J=2.2 Hz)。

MS m/z:519 (M^++H)。

實施例87：6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-N-(5-氯吡啶-2-基)菸醯胺



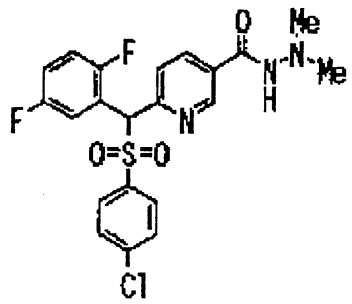
在實施例50得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]羧酸(80 mg，0.19 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加三乙胺(32 μl，0.23 mmol)、4-二甲胺基吡啶(12 mg，0.095 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(44 mg，0.23 mmol)及2-胺基-5-氯吡啶(29 mg，0.23 mmol)，在室溫攪拌5小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸

乙酯=3：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(27 mg，0.051 mmol，27%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.04 (1H, s), 6.92-6.97 (1H, m) 7.01-7.07 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J=9.1, 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.97-8.01 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.1, 2.2 Hz), 8.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.33 (1H, d, J=9.1 Hz), 8.51 (1H, s), 9.12 (1H, d, J=2.2 Hz)。

MS m/z:534 (M^++H)。

實施例88：6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]菸酸N',N'-二甲基肼化物



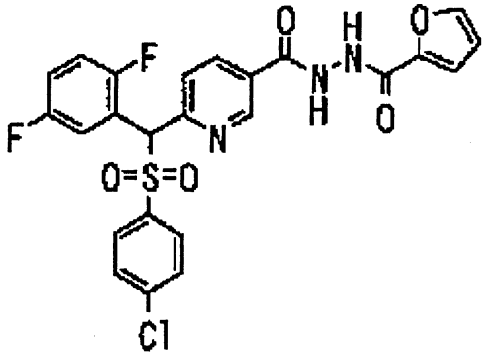
在實施例50得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]羧酸(80 mg，0.19 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加三乙胺(32 μl，0.23 mmol)、4-二甲胺基吡啶(12 mg，0.095 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(44 mg，0.23 mmol)及1,1-二甲基肼(21 μl，0.23 mmol)，在室溫攪拌7小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。

將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從二氯甲烷：甲醇=50：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色無定形物質之標題化合物(60 mg，0.13 mmol，68%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.57 (0.9H, s), 2.72 (5.1H, s), 5.98 (1H, s), 6.48 (0.15H, s), 6.90-7.06 (2.85H, m), 7.41 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.97-8.04 (1H, m), 8.13-8.17 (1H, m), 8.94 (0.85H, s), 9.07 (0.15H, s)。

MS m/z:466 (M^++H)。

實施例89：6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]菸酸N'-(呋喃-2-羰基)肼化物



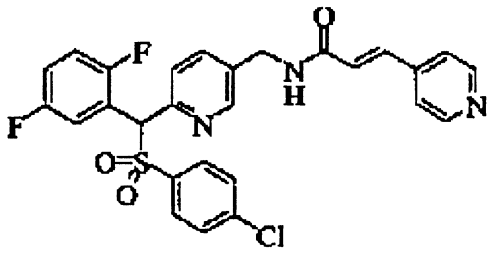
在實施例50得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]羧酸(80 mg，0.19 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加三乙胺(32 μl，0.23 mmol)、4-二甲胺基吡啶(12 mg，0.095 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(44 mg，0.23 mmol)及2-呋喃肼化物(29 mg，

0.23 mmol)，在室溫攪拌7.5小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從二氯甲烷：甲醇=50：1溶析得到之部分減壓濃縮。將得到之固體藉由二氯甲烷-己烷再結晶，得到為白色粉末之標題化合物(58 mg，0.11 mmol，58%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.01 (0.7H, s), 6.02 (0.3H, s), 6.55 (0.7H, dd, J=3.4, 1.7 Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 7.21 (0.7H, d, J=3.4 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.53 (0.3H, dd, J=1.7, 0.7 Hz), 7.56-7.60 (3H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.77 (0.3H, d, J=8.8 Hz), 7.95-7.99 (1H, m), 8.15-8.19 (1H, m), 8.99 (0.3H, s), 9.03 (1H, d, J=2.2 Hz), 9.14 (0.7H, brs), 9.67 (0.7H, brs), 9.98 (0.3H, brs)。

MS m/z:532 (M^++H)。

實施例90：N-[[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲基]-(E)-3-(吡啶-4-基)丙烯醯胺



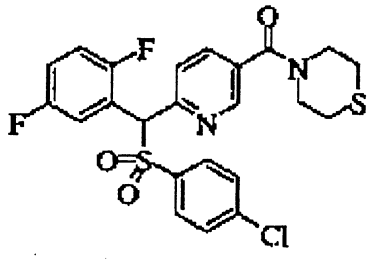
將實施例63得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)

甲基]吡啶-3-基]甲胺(41 mg，0.10 mmol)、(E)-3-(吡啶-4-基)丙烯酸(15 mg，0.10 mmol)、苯并三唑-1-醇(14 mg，0.10 mmol)及N-甲基嗎福啉(0.011 ml，0.10 mmol)之二氯甲烷(1 ml)溶液中、在0℃添加1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(19 mg，0.10 mmol)，在室溫攪拌19小時。將反應混合液用飽和碳酸氫鈉水洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，將從乙酸乙酯溶析得到之部分減壓濃縮。將得到之固體用乙醚洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(35 mg，0.065 mmol，65%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.53-4.66 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.09-6.17 (1H, m), 6.57 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.86-6.93 (1H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.34 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.60 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 7.99-8.06 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.64 (2H, d, J=5.9 Hz)。

MS m/z:540 (M^++H)。

實施例91：[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基](硫代嗎福啉-4-基)甲酮

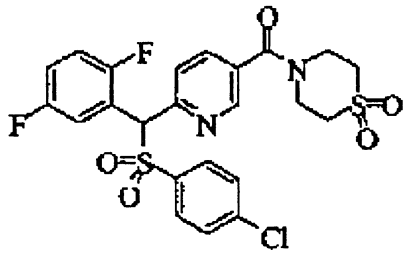


藉由與實施例90同樣之方法，使用實施例50得到之[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]羧酸(212 mg，0.50 mmol)及硫嗎福啉(0.047 ml，0.50 mmol)，得到為白色固體之標題化合物(240 mg，0.47 mmol，94%)。

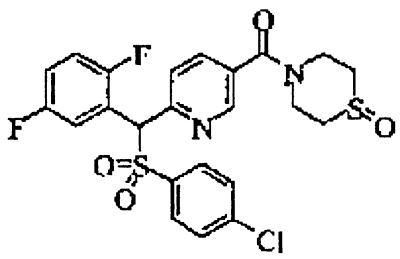
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ :2.61 (2H, brs), 2.74 (2H, brs) 3.69 (2H, brs), 4.04 (2H, brs), 5.97 (1H, s), 6.88-6.95 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 7.95-8.02 (1H, m), 8.64 (1H, d, J=2.2 Hz)。

MS m/z:509 (M^++H)。

實施例92：[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基](1,1-二酮基-1λ6-硫嗎福啉-4-基)甲酮(化合物A)及[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基](1-酮基-1λ4-硫嗎福啉-4-基)甲酮(化合物B)



化合物A



化合物B

在[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基](硫嗎福啉-4-基)甲酮(153 mg，0.30 mmol)之二氯甲烷(3 ml)溶液中，冰冷下添加3-氯過安息香酸(96 mg，0.36 mmol)，在室溫攪拌2小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋，並用1 N氫氧化鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=1：2溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物A(低極性化合物)(81 mg，0.15 mmol，50%)，及將從二氯甲烷：甲醇=10:1溶析所得之部分減壓濃縮，可得為白色粉末之標題化合物B(高極性化合物)(73 mg，0.14 mmol，46%)。

化合物A

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.10 (4H, brs), 4.13 (4H, brs), 5.99 (1H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.86 (1H, dd, J=8.1, 1.7 Hz), 7.97-8.02 (1H, m), 8.71 (1H, d, J=1.7 Hz)。

MS m/z:541 (M^++H)。

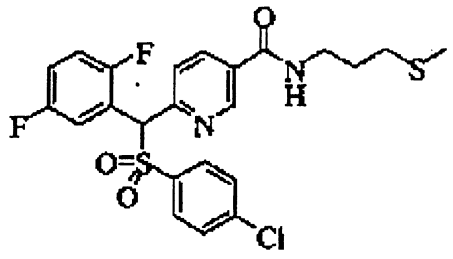
化合物B

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.70-3.00 (4H, m), 3.74 (1H, brs), 4.10 (2H, brs), 4.63 (1H, brs), 5.98 (1H, s), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.84 (1H, dd,

J=8.1, 2.2 Hz), 7.98-8.02 (1H, m), 8.70 (1H, d, J=2.2 Hz)。

MS m/z:525 (M^++H)。

實施例93：N-(3-甲硫基丙基)-6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]菸醯胺

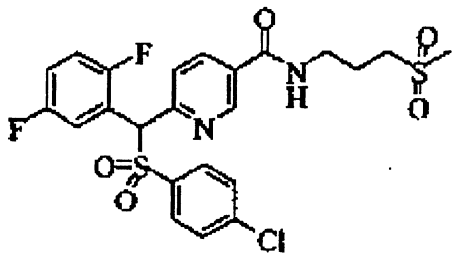


藉由與實施例90同樣之方法，使用實施例50得到之[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]羧酸(212 mg，0.50 mmol)及3-甲硫基丙胺(0.055 ml，0.50 mmol)，得到為白色固體之標題化合物(238 mg，0.47 mmol，93%)。

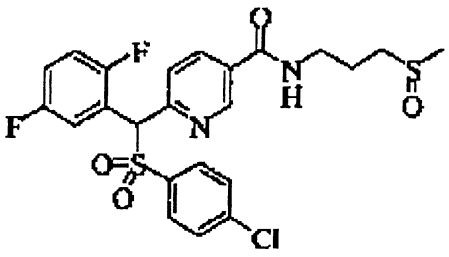
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.92-2.01 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.58-3.64 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.57-6.64 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.96-8.03 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 8.96 (1H, d, J=2.2 Hz)。

MS m/z:511 (M^++H)。

實施例94：N-(3-甲磺醯基丙基)-6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]菸醯胺(化合物A)及N-(3-甲亞磺醯基丙基)-6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]菸醯胺(化合物B)



化合物A



化合物B

在N-(3-甲硫基丙基)-6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]菸醯胺(153 mg，0.30 mmol)之二氯甲烷(3 ml)溶液中，於0℃添加3-氯過安息香酸(純度65%以上)(96 mg，0.36 mmol)，在室溫攪拌3小時。將反應溶液用1 N氫氧化鈉水溶液洗淨後，有機層用硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，將從乙酸乙酯溶析得到之部分減壓濃縮，將得到之固體用乙醚洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物A(53 mg，0.098 mmol，32%)。繼而，將從二氯甲烷：甲醇=15：1溶析得到之部分減壓濃縮，將得到之固體用乙醚洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物B(68 mg，0.13 mmol，43%)。

化合物A

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.20-2.30 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.17 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.65-3.72 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.82-6.88 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.96-8.02 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz),

9.00 (1H, d, J=2.2 Hz)。

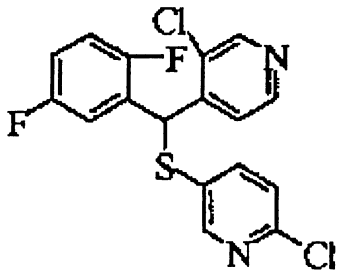
MS m/z:543 (M^++H)。

化合物B

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.11-2.23 (1H, m), 2.26-2.37 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.78-2.86 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.51-3.61 (1H, m), 3.66-3.75 (1H, m), 5.99 (1H, s), 6.90-6.98 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.88-8.01 (2H, m), 8.22 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 9.08 (1H, d, J=2.2 Hz)。

MS m/z:527 (M^++H)。

實施例95：2-氯-5-[(3-氯吡啶-4-基)(2,5-二氟苯基)甲硫基]吡啶



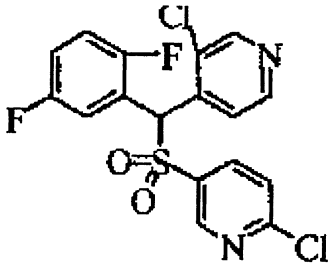
在參考例26得到之二硫代碳酸S-(6-氯-3-吡啶基)O-乙酯(164 mg，0.70 mmol)之乙醇(7 ml)溶液中，添加1 N氫氧化鈉水溶液(7 ml)，在80℃攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫後，添加1 N鹽酸並用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮，得到為黃色固體之6-氯-3-吡啶硫醇。

在參考例23得到之3-氯-4-[(2,5-二氟苯基)羥甲基]吡啶(153 mg，0.60 mmol)之二氯甲烷(3 ml)溶液中，於0℃添加三乙胺(0.167 ml，1.20 mmol)，繼而添加甲磺醯氯(0.070 ml，0.90 mmol)，在室溫攪拌2小時。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。在得到之殘餘物之N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)溶液中，添加6-氯-3-吡啶硫醇之N,N-二甲基甲醯胺(2 ml)溶液，繼而碳酸鉀(100 mg，0.72 mmol)，並於室溫攪拌18小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，再將從己烷：乙酸乙酯=17：3溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(111 mg，0.29 mmol，48%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.04 (1H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.25 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.57 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.1. 2.5 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.54 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.59 (1H, s)。

MS m/z:383 (M^++H)。

實施例96：2-氯-5-[(3-氯吡啶-4-基)-(2,5-二氟苯基)甲磺醯基]吡啶

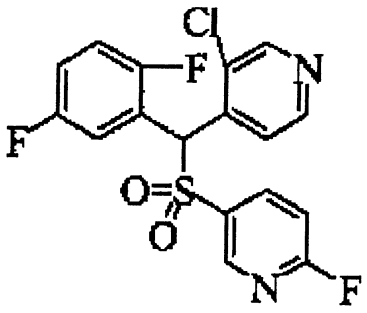


於2-氯-5-[(3-氯吡啶-4-基)-(2,5-二氟苯基)甲硫基]吡啶(109 mg，0.28 mmol)之甲醇(4 ml)溶液中，添加31%過氧化氫水溶液(2 ml)及七鉬酸六銨四水合物(30 mg)，並於室溫攪拌17小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=17：3溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(108 mg，0.26 mmol，92%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.26 (1H, s), 6.94-7.03 (1H, m), 7.06-7.15 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.50-7.56 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 8.12 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.59 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.61 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.1 Hz)。

MS m/z:415 (M^++H)。

實施例97：5-[(3-氯吡啶-4-基)-(2,5-二氟苯基)甲磺醯基]-2-氟吡啶

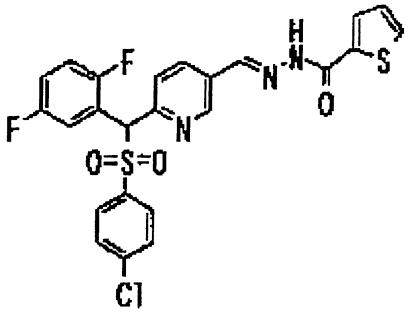


於2-氯-5-[(3-氯吡啶-4-基)-(2,5-二氟苯基)甲磺醯基]吡啶(66 mg，0.16 mmol)之乙腈(2 ml)溶液中，添加氟化鉀(94 mg，1.60 mmol)及四苯基鏻溴化物(134 mg，0.32 mmol)，並加熱回流16小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加二氯甲烷並用水洗淨。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=17：3溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(4.5 mg，0.011 mmol，7%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.26 (1H, s), 6.93-7.13 (3H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 8.01-8.08 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.48 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.60 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.1 Hz)。

MS m/z:440 (M^++H+MeCN)。

實施例98：N'-[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基亞甲基]-2-噻吩甲醯肼

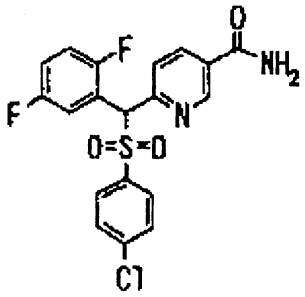


將實施例47得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲醛(100 mg，0.245 mmol)及2-噻吩甲醯肼(41.7 mg，0.294 mmol)溶於乙醇(3 ml)，在室溫攪拌3日。濾取析出之固體，用乙醇洗淨。將得到之固體藉由乙醇再結晶，得到為白色固體之標題化合物(91.0 mg，0.171 mmol，70%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$/DMSO-d_6) δ :5.98 (1H, s), 6.93-7.01 (1H, m), 7.02-7.09 (1H, m), 7.14-7.20 (1H, brm), 7.42 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.62-7.73 (2H, brm), 8.02-8.20 (3H, m), 8.95 (1H, s), 11.5 (1H, s)。

MS m/z:532 (M^++H)。

實施例99：6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]菸醯胺



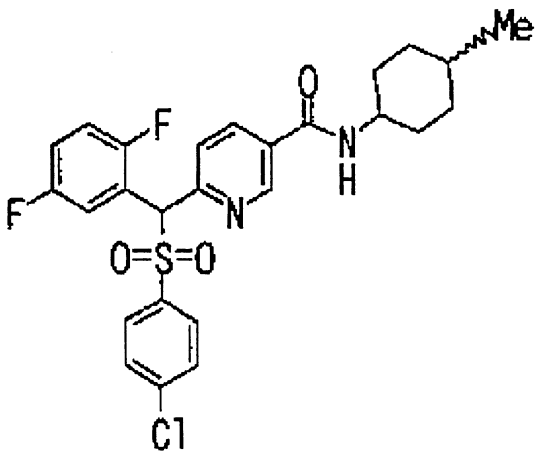
在實施例50得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]羧酸(100 mg，0.236 mmol)之二氯甲烷(4

ml)懸浮液中，添加亞硫醯氯(1.00 ml)及N,N-二甲基甲醯胺(1滴)後，在室溫攪拌18小時。將反應液濃縮使乾涸，再將得到之殘餘物溶於二氯甲烷(6 ml)後，添加28%氨水(2 ml)。將反應液在室溫攪拌3小時後，用1 N鹽酸調為酸性。濃縮得到之混合物，濾取析出之固體。將得到之固體用水及乙醇洗淨後，藉由乙醇再結晶，得到為白色固體之標題化合物(47.9 mg，0.113 mmol，46%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$/DMSO-d_6) δ :6.00 (1H, s), 6.38 (1H, brs), 6.94-6.99 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.67 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.65-7.75 (1H, brm), 7.99-8.04 (1H, m), 8.26 (1H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 9.12 (1H, d, J=1.7 Hz)。

MS m/z:423 (M^++H)。

實施例100：6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-N-(4-甲基環己基)菸醯胺



在實施例50得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)

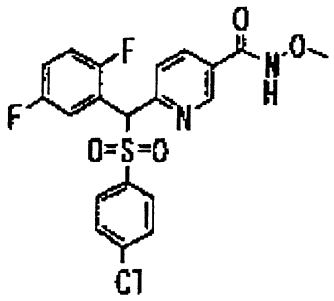
甲基]吡啶-3-基]羧酸(100 mg，0.236 mmol)之二氯甲烷(4 ml)懸浮液中，添加亞硫醯氯(1.00 ml)及N,N-二甲基甲醯胺(1滴)後，在室溫攪拌6小時。將反應液濃縮使乾涸，再將得到之殘餘物溶於二氯甲烷(6 ml)後，添加N-甲基嗎福啉(51.8 μl，0.472 mmol)及4-甲基環己胺(37.4 μl，0.283 mmol)。將反應液在室溫攪拌18小時後，用二氯甲烷稀釋，並以1 N鹽酸、水及飽和食鹽水依序洗淨。繼而以硫酸鎂乾燥，濃縮後，將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析得到之部分濃縮，得到白色固體。將得到之固體藉由乙酸乙酯-己烷再結晶，得到為白色粉末之標題化合物(70.3 mg，0.135 mmol，57%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :0.92 (1.8H, d, J=6.6Hz), 0.96 (1.2H, d, J=6.4 Hz), 1.05-1.30 (3H, m), 1.32-1.43 (0.6H, m), 1.55-1.83 (4.4H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 3.86-3.97 (0.6H, m), 4.20-4.28 (0.4H, m), 5.88 (0.6H, d, J=7.1 Hz), 5.98 (1H, s), 6.18 (0.4H, d, J=7.3 Hz), 6.90-6.96 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.41 (1.2H, d, J=8.1 Hz), 7.41 (0.8H, d, J=8.1 Hz), 7.56 (1.2H, d, J=8.1 Hz), 7.57 (0.8H, d, J=8.1 Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.97-8.05 (1H, m), 8.10-8.18 (1H, m), 8.93 (0.6H, d, J=2.2 Hz), 8.96 (0.4H, d, J=2.2 Hz)。

MS m/z:519 (M^++H)。

實施例101：6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-N-

甲氧基菸醯胺

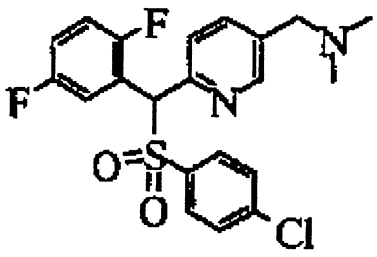


在實施例50得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]羧酸(100 mg，0.236 mmol)之二氯甲烷(6 ml)懸浮液中，添加N-甲基嗎福啉(77.7 μl，0.708 mmol)、O-甲基羥胺鹽酸鹽(23.6 mg，0.283 mmol)及1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(54.3 mg，0.283 mmol)。將反應液在室溫攪拌1小時後，添加四氫呋喃(1 ml)。將反應液在室溫攪拌18小時後，用二氯甲烷稀釋，並以水及飽和食鹽水洗淨。將得到之有機層以硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=1：1溶析得到之部分濃縮，得到白色固體。將得到之固體用乙酸乙酯洗淨，得到為白色粉末之標題化合物(55.1 mg，0.122 mmol，52%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.90 (2.4H, s), 3.97 (0.6H, s), 5.97 (0.2H, s), 5.98 (0.8H, s), 6.90-7.07 (2H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.63 (0.2H, d, J=8.3 Hz), 7.73 (0.8H, d, J=8.1 Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.10-8.15 (1H, m), 8.76 (1H, brs), 8.92 (0.8H, d, J=1.7 Hz), 9.01 (0.2H, d, J=1.5 Hz)。

MS m/z:453 (M^++H)。

實施例102：N,N-二甲基-[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲胺

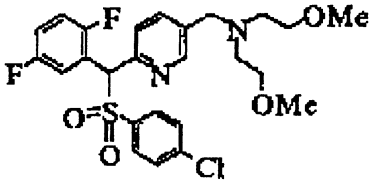


將實施例47得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲醛(100 mg，0.245 mmol)、二甲胺之四氫呋喃溶液(2.0 M，0.25 ml，0.50 mmol)及乙酸(0.029 ml，0.51 mmol)溶於1,2-二氯乙烷(5 ml)後，於室溫下添加三乙醯氧基氫硼化鈉(115 mg，0.515 mmol)。在室溫攪拌3日後，於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯。將混合物分液後，得到之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液，繼而飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鎂乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，再將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，並將從二氯甲烷：甲醇=40：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到白色固體。將得到之固體用己烷洗淨，得到為白色粉末之標題化合物(88 mg，0.20 mmol，82%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.23 (6H, s), 3.43 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.88-6.98 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.52-7.62 (3H, m), 7.71 (1H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 7.98-8.08 (1H, m), 8.51 (1H, d, J=2.1 Hz)。

MS m/z:437 (M^++H)。

實施例103：N-[[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲基]貳(2-甲氧乙基)胺



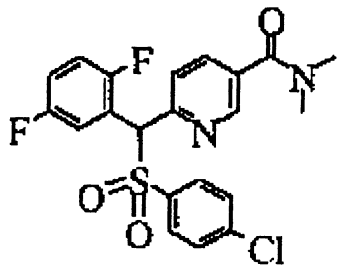
將實施例47得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]甲醛(100 mg，0.245 mmol)、貳(2-甲氧乙基)胺(70 mg，0.53 mmol)及乙酸(0.029 ml，0.51 mmol)溶於1,2-二氯乙烷(5 ml)後，於室溫下添加三乙醯氧基氫硼化鈉(115 mg，0.515 mmol)。在室溫攪拌3日後，於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯。將混合物分液後，得到之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液，繼而飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鎂乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，再將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，並將從己烷：乙酸乙酯=3：2溶析得到之部分減壓濃縮，得到白色固體。將得到之固體用己烷洗淨，得到為白色粉末之標題化合物(101 mg，0.192 mmol，78%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.73 (4H, d, J=5.8 Hz), 3.31 (6H, s), 3.47 (4H, d, J=5.8 Hz), 3.75 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.88-6.97 (1H, m), 6.97-7.07 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50-7.60 (3H, m), 7.76 (1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz), 7.98-

8.08 (1H, m), 8.54 (1H, d, J=2.0 Hz)。

MS m/z:525 (M^++H)。

實施例104：6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-N,N-二甲基煙醯胺

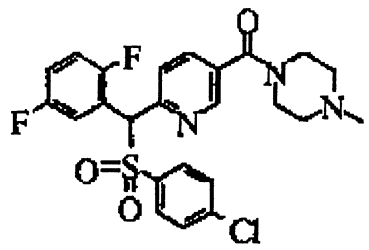


將實施例50得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]羧酸(90 mg，0.21 mmol)、二甲胺之四氫呋喃溶液(2.0 M，0.21 ml，0.42 mmol)、4-(二甲胺基)吡啶(15 mg，0.12 mmol)及三乙胺(0.045 ml，0.32 mmol)溶於二氯甲烷(5 ml)中、在室溫添加1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(61 mg，0.32 mmol)。在室溫攪拌14小時。將反應混合物減壓濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，並將從己烷：乙酸乙酯=2：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(35 mg，0.066 mmol，90%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.01 (3H, s), 3.14 (3H, s), 5.97 (1H, s), 6.88-6.99 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.0, 0.7 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.0, 2.2 Hz), 7.93-8.04 (1H, m), 8.68 (1H, dd, J=2.2, 0.7 Hz)。

MS m/z:451 (M^++H)。

實施例105：6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基](4-甲基哌啡 -1-基)甲酮



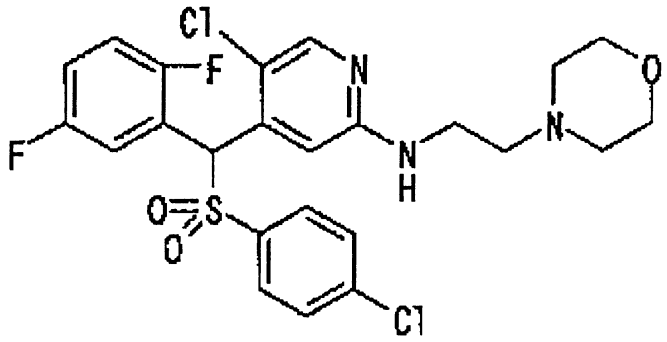
將實施例50得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]羧酸(90 mg，0.21 mmol)、N-甲基哌啡(0.036 ml，0.33 mmol)、4-(二甲胺基)吡啶(15 mg，0.12 mmol)及三乙胺(0.045 ml，0.32 mmol)溶於二氯甲烷(5 ml)中、在室溫下添加1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(61 mg，0.32 mmol)。在室溫攪拌14小時後，於反應混合物中追加N-甲基哌啡 (0.036 ml，0.33 mmol)、三乙胺(0.045 ml，0.32 mmol)及1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(61 mg，0.32 mmol)。在室溫攪拌14小時後，將反應混合物減壓濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，並將從二氯甲烷：甲醇=25：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(86 mg，0.17 mmol，80%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.33 (3H, s), 2.38 (2H, brs), 2.50 (2H, brs), 3.44 (2H, brs), 3.81 (2H, brs), 5.97 (1H, s), 6.87-6.98 (1H, m), 6.98-7.08 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.8

Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J=8.1, 0.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 7.94-8.04 (1H, m), 8.66 (1H, dd, J=2.2, 0.7 Hz)。

MS m/z:506 (M^++H)。

實施例106：4-[2-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺乙基]嗎福啉

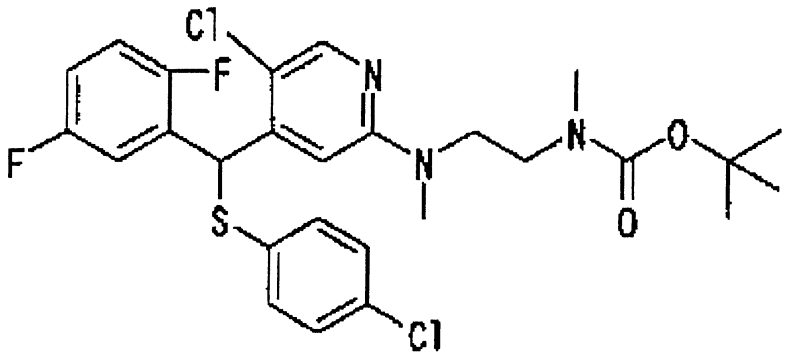


將實施例61得到之4-[2-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺乙基]嗎福啉-N-氧化物(78 mg，0.14 mmol)溶於乙酸(2.0 ml)及水(2.0 ml)之混合溶媒中並將其加熱至60℃，添加鐵粉(40 mg，0.72 mmol)，並攪拌30分鐘。冷卻後，將反應液注入飽和碳酸鉀水溶液，並用乙酸乙酯(60 ml)萃取。將溶液用飽和食鹽水洗淨，乾燥後，在減壓下濃縮，將得到之殘餘物藉由矽膠層析(3%甲醇/氯仿溶液)精製，得到標題化合物(30 mg，40%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.5-2.8 (6H, m), 3.59 (2H, br), 3.81 (4H, br), 5.45 (1H, br), 6.10 (1H, s), 6.88 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.97 (1H, s)。

MS m/z:542 (M^++H)。

實施例107：2-[N-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-N-甲胺基]乙基甲胺甲酸第三丁酯



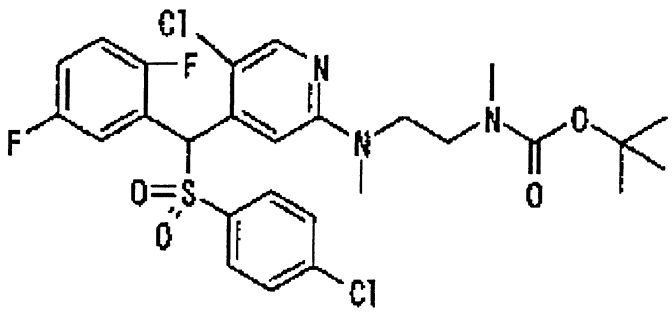
將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(78 mg，0.19 mmol)及N,N'-二甲基伸乙基二胺(400 μl)之1,4-二氧雜環己烷(2.0 ml)溶液，於氮氣蒙氣下，在100℃攪拌2日。冷卻至室溫並用乙酸乙酯(40 ml)稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物溶於四氫呋喃(10 ml)，在室溫添加三乙胺(31 μl，0.22 mmol)及二碳酸二第三丁酯(49 mg，0.22 mmol)，並攪拌15小時。將溶液於減壓下濃縮後，得到之殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=4：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(68 mg，64%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.26及1.32 (9H, br-s, rotamer), 2.75及2.78 (3H, br-s, rotamer), 2.95 (3H, br-s), 3.30 (2H, m), 3.65 (2H, m), 5.92 (1H, s), 6.6-6.8 (1H, m), 6.84-6.97 (2H, m), 7.05 (1H, m), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz),

7.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.98 (1H, s)。

MS m/z:568 (M^++H)。

實施例108：2-[N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-N-甲胺基]乙基甲胺甲酸第三丁酯



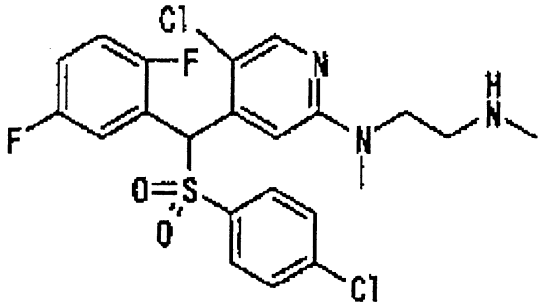
於2-[N-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-N-甲胺基]乙基甲胺甲酸第三丁酯(67 mg，0.12 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3 ml)，並於室溫攪拌17小時。用乙酸乙酯稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將濾液於減壓下濃縮後，得到之殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(64 mg，91%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.33及1.38 (9H, br-s, rotamer), 2.87及2.89 (3H, br-s, rotamer), 3.11 (3H, br-s), 3.3-3.4 (2H, m), 3.6-3.9 (2H, m), 6.12 (1H, s), 6.89 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (1H, s)。

EI-MS：599.1204($C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4S$、計算值：

599.1224)。

實施例109：5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[N-甲基-N-[2-(甲胺基)乙基]胺基]吡啶

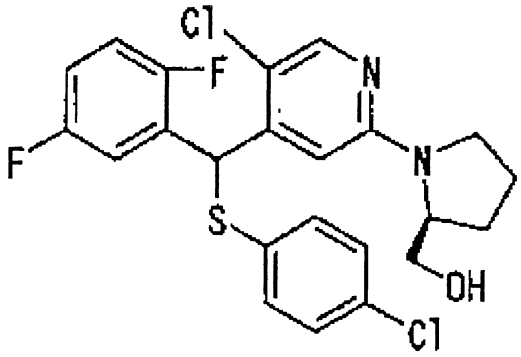


將2-[N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-N-甲胺基]乙基甲胺甲酸第三丁酯(61 mg，0.10 mmol)溶於二氯甲烷(2.0 ml)溶液中，於室溫添加茴香醚(40 μl)及三氟乙酸(200 μl)，並攪拌1小時。將反應液於減壓下濃縮，得到之殘餘物藉由矽膠層析(從3%甲醇/氯仿至3%甲醇、3%第三丁胺/氯仿)精製，得到為油狀物質之標題化合物(21 mg，41%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.51 (3H, s), 2.90 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.14 (3H, s), 3.72 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.89 (1H, m) 7.00 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.52 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (1H, s)。

FAB-MS：500.0770($C_{22}H_{22}Cl_2F_2N_3O_2S$、計算值：500.0778)。

實施例110：(2'S)-5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2- [2'-(羥甲基)吡咯啶-1'-基]吡啶

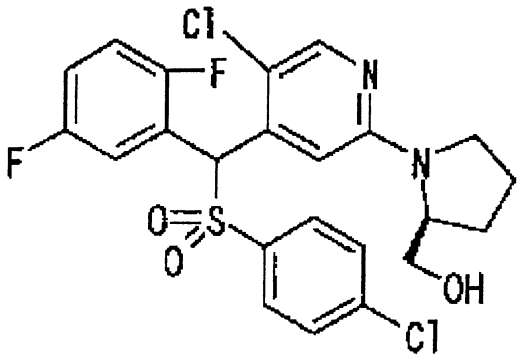


將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(60 mg，0.14 mmol)及(S)-2-吡咯啶甲醇(200 μl)之1,4-二氧雜環己烷(1.0 ml)溶液於氮氣蒙氣下，在100℃攪拌3日。冷卻至室溫並用乙酸乙酯(50 ml)稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=5：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(40 mg，58%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.78 (1H, m), 2.06 (3H, m), 3.29 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.33 (1H, m), 5.97及5.98 (1H, s, rotamer), 6.73及6.77 (1H, s, rotamer), 6.92-7.15 (3H, m), 7.25 (4H, m), 7.98 (1H, s)。

MS m/z:481 (M^++H)。

實施例111：(2'S)-5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[2'-(羥甲基)吡咯啶-1'-基]吡啶

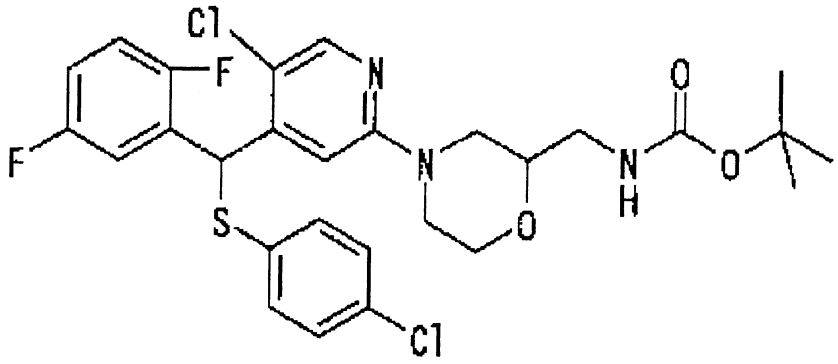


於(2'S)-5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[2'-(羥甲基)吡咯啶-1'-基]吡啶(39 mg，0.08 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3 ml)，並攪拌17小時。用乙酸乙酯(60 ml)稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(33 mg，79%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.75 (1H, m), 2.02 (3H, m), 3.3-3.5 (1H, m), 3.52-3.75 (3H, m), 4.2-4.35 (1H, m), 6.05 (1H, br-s), 6.84 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.36及7.37 (2H, d, J=8.8 Hz, rotamer), 7.43 (1H, m), 7.53及7.54 (2H, d, J=8.8 Hz, rotamer), 7.89及7.90 (1H, s, rotamer)。

FAB-MS：513.0627($C_{23}H_{21}Cl_2F_2N_2O_3S$、計算值：513.0618)。

實施例112：[4-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]嗎福啉-2-基]甲基胺甲酸第三丁酯

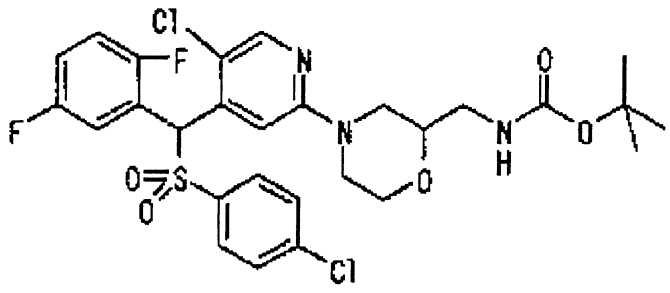


將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(60 mg，0.14 mmol)及(嗎福啉-2-基)甲基胺甲酸第三丁酯(200 mg)之1,4-二氧雜環己烷(1.0 ml)溶液於氮氣蒙氣下，在100℃攪拌2日。冷卻至室溫並用乙酸乙酯(50 ml)稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙醚=5：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(45 mg，52%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.46 (9H, s), 2.72 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.9-4.1 (3H, m), 4.95 (1H, br), 5.99及6.00 (1H, s, rotamer), 6.96及6.97 (1H, s, rotamer), 6.9-7.1 (3H, m), 7.24 (4H, s), 8.11 (1H, s)。

MS m/z:596 (M^++H)。

實施例113：[4-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]嗎福啉-2-基]甲基胺甲酸第三丁酯

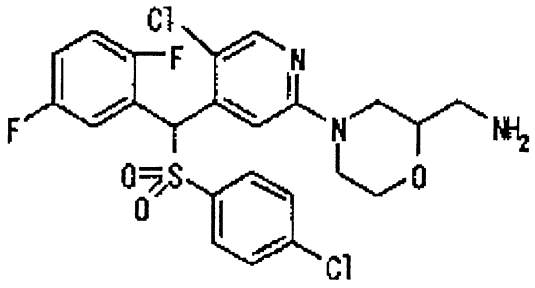


於[4-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]嗎福啉-2-基]甲基胺甲酸第三丁酯(44 mg，0.074 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3 ml)，並攪拌17小時。用乙酸乙酯(60 ml)稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(31 mg，67%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.40 (9H, s), 2.69 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.41 (1H, br), 3.6-3.75 (2H, m), 3.92 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.91 (1H, br), 6.07 (1H, s), 6.85 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.37 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.17 (1H, s)。

FAB-MS：628.1255($C_{28}H_{30}Cl_2F_2N_3O_5S$、計算值：628.1251)。

實施例114：2-胺甲基-4-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]嗎福啉

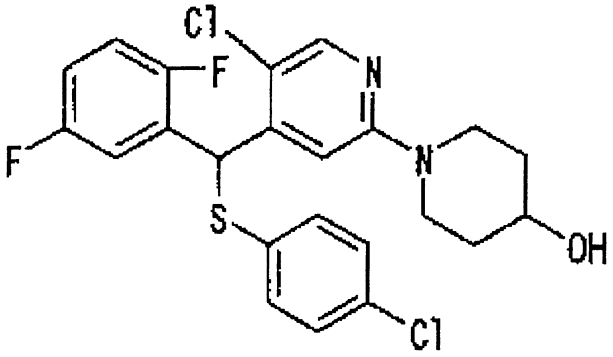


將[4-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]嗎福啉-2-基]甲基胺甲酸第三丁酯(30 mg，0.05 mmol)溶於二氯甲烷(1.5 ml)溶液中，於室溫添加茴香醚(30 μl)及三氟乙酸(150 μl)，並攪拌1小時。將反應液於減壓下濃縮，得到之殘餘物藉由矽膠層析(從3%甲醇/氯仿至3%甲醇、3%第三丁胺/氯仿)精製，得到為油狀物質之標題化合物(17 mg，67%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.77 (1H, m), 2.9-3.3 (2H, m), 3.5-3.85 (3H, m), 3.97 (1H, m), 4.04-4.25 (2H, m), 6.12 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.4-7.55 (2H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (1H, s)。

FAB-MS：528.0695($C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_3O_3S$、計算值：528.0727)。

實施例115：5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(4'-羥基哌啶-1'-基)吡啶

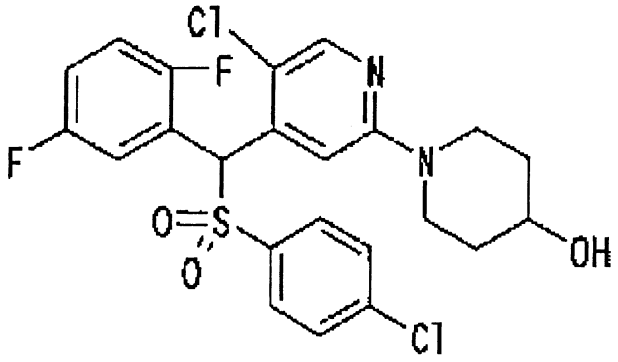


將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(60 mg，0.14 mmol)及4-羥基哌啶(200 mg)之1,4-二氧雜環己烷(1.0 ml)溶液於氮氣蒙氣下，在100℃攪拌1日。冷卻至室溫並用乙醚(50 ml)稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(30 mg，43%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.62 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.98 (3H, m), 5.97 (1H, s), 6.96-7.12 (3H, m), 7.23 (4H, m), 7.26 (1H, s), 8.10 (1H, s)。

MS m/z:481 (M^++H)。

實施例116：5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(4'-羥基哌啶-1'-基)吡啶



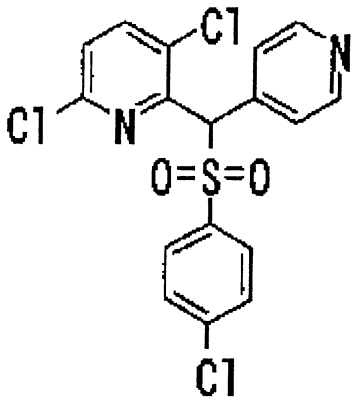
於5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(4'-羥基哌啶-1'-基)吡啶(29 mg，0.06 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3 ml)，並攪拌17小時。用乙酸乙酯(60 ml)稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，從乙醚中結晶，得到為固體之標題化合物(17 mg，55%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.64 (2H, m), 2.02 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.08 (2H, m), 6.11 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (1H, s)。

融點：146-148℃。

FAB-MS:513.0588($C_{23}H_{21}Cl_2F_2N_2O_3S$、計算值：513.0618)

實施例117：3,6-二氯-2-[(4-氯苯磺醯基)-(吡啶-4-基)甲基)吡啶



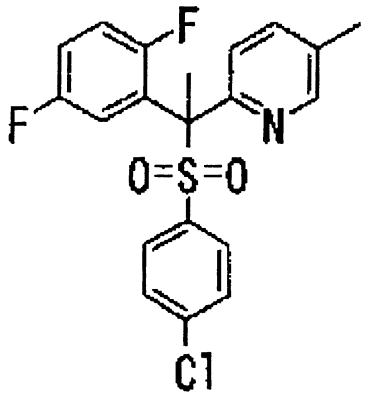
在參考例25得到之(3,6-二氯-吡啶-2-基)-(吡啶-4-基)甲醇(161 mg，0.631 mmol)之二氯甲烷(10 ml)溶液中，添加三乙胺(208 μl，1.89 mmol)及亞硫醯氯(138 μl，1.89 mmol)。將反應液於室溫攪拌4小時後，在減壓下濃縮。在得到之殘餘物中添加乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物溶於乙腈(10 ml)，添加4-氯苯硫醇(137 mg，0.947 mmol)及碳酸鉀(131 mg，0.947 mmol)。於氮氣圍下，室溫攪拌反應液2日後，於60℃下攪拌4小時，將反應液冷卻至室溫後，於減壓下濃縮。在得到之殘餘物中添加乙酸乙酯，用水及飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速層析，並將從40%乙酸乙酯/己烷溶析得到之部分減壓濃縮。將得到之殘餘物溶於甲醇(10 ml)，添加30%過氧化氫水溶液(3 ml)及七鉬酸六銨四水合物(73 mg)。將反應液在室溫攪拌5小時後，於減壓下餾去甲醇。在得到之溶液中添加飽和飽和碳酸氫鈉水溶液，並用二氯甲烷萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾

燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速層析，再將從甲醇：二氯甲烷=1：80溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(49 mg，0.118 mmol，19%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.08 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.58 (2H, d, J=6.0 Hz)。

MS m/z:413, 415 (M^++H)。

實施例118：2-[1-(4-氯苯基磺醯基)-1-(2,5-二氟苯基)乙基]-5-甲基吡啶



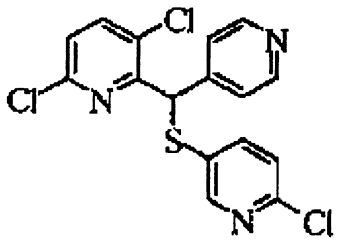
在60%油性氫化鈉(30 mg，0.75 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)懸浮液中，於冰冷下滴入實施例15得到之2-[[(4-氯苯基)磺醯基]-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶(52 mg，0.132 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)溶液。將反應液在冰冷下攪拌15分鐘後，添加甲基碘化物(12 μl，0.198 mmol)。將反應液在室溫攪拌1小時後，於冰冷下加水，並

減壓濃縮。在得到之殘餘物中加水，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，並將從己烷：乙酸乙酯=8：1溶析得到之部分減壓濃縮。將得到之殘餘物用己烷予以固體化，過濾後，得到為白色粉末之標題化合物(50 mg，0.122 mmol，93%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.14 (3H, s), 2.33 (3H, s), 6.80-7.10 (2H, m), 7.23-7.34 (4H, m), 7.39-7.51 (2H, m), 7.88-8.00 (1H, m), 8.15 (1H, s)。

MS m/z:408 (M^++H)。

實施例119：3,6-二氯-2-[(6-氯吡啶-3-基硫)(吡啶-4-基)甲基]吡啶



在參考例26得到之二硫代碳酸S-(6-氯-3-吡啶基)O-乙酯(164 mg，0.70 mmol)之乙醇(7 ml)溶液中，添加1 N氫氧化鈉水溶液(7 ml)，在80℃攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫後，添加1 N鹽酸並用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮，得到為黃色固體之6-氯-3-吡啶硫醇。

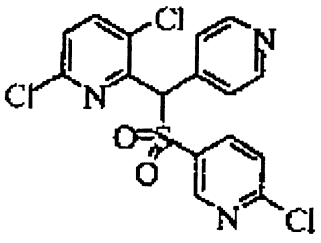
在參考例25得到之(3,6-二氯吡啶-2-基)(吡啶-4-基)甲醇

(153 mg，0.60 mmol)之二氯甲烷(3 ml)溶液中，於0℃添加三乙胺(0.167 ml，1.20 mmol)，繼而添加甲磺醯氯(0.070 ml，0.90 mmol)，在室溫攪拌2小時。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。在得到之殘餘物之N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)溶液中，添加6-氯-3-吡啶硫醇之N,N-二甲基甲醯胺(2 ml)溶液，繼而添加碳酸鉀(100 mg，0.72 mmol)，並於室溫攪拌18小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，再將從己烷：乙酸乙酯=7：3溶析得到之部分減壓濃縮，得到為黃色油狀物質之標題化合物(83 mg，0.22 mmol，36%)。

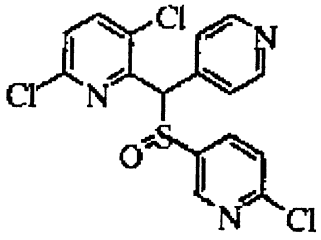
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.69 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.35 (2H, d, J=6.1 Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.55 (2H, d, J=6.1 Hz)。

MS m/z:382 (M^++H)。

實施例120：3,6-二氯-2-[(6-氯吡啶-3-基磺醯基)(吡啶-4-基)甲基]吡啶(化合物A)及3,6-二氯-2-[(6-氯吡啶-3-基亞磺醯基)(吡啶-4-基)甲基]吡啶(化合物B(異構物A)及化合物B(異構物B))



化合物A



化合物B

於3,6-二氯-2-[(6-氯吡啶-3-基硫)(吡啶-4-基)甲基]吡啶(82 mg，0.24 mmol)之甲醇(4 ml)溶液中，添加31%過氧化氫水溶液(2 ml)及七鉬酸六銨四水合物(30 mg)，並於室溫攪拌2小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：2溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物A(41 mg，0.098 mmol，46%)，及將從己烷：乙酸乙酯=1：1溶析得到之部分減壓濃縮，分別得到為白色固體之標題化合物B(異構物A)(低極性)(8 mg，9%)及標題化合物B(異構物B)(高極性)(8 mg，9%)。

化合物A

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.11 (1H, s), 7.35 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.36 (2H, d, J=6.1 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 8.48 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.61 (2H, d, J=6.1 Hz)。

MS m/z:414 (M^++H)。

化合物B (異構物A)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.54 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=6.1 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.51 (2H, d, J=6.1 Hz)。

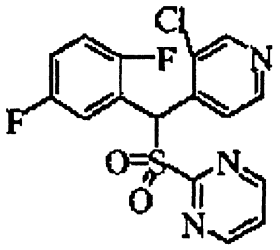
MS m/z:398 (M^++H)。

化合物B (異構物B)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.40 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.53 (2H, d, J=6.1 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.96 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 8.34 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.68 (2H, d, J=6.1 Hz)。

MS m/z:398 (M^++H)。

實施例121：2-[[(3-氯吡啶-4-基)-(2,5-二氟苯基)甲基]磺醯基]嘧啶



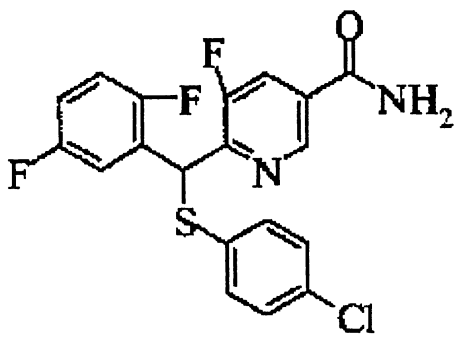
在參考例23得到之3-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]吡啶(102 mg，0.40 mmol)之二氯甲烷(4 ml)溶液中，於0℃添加三乙胺(0.112 ml，0.80 mmol)，繼而添加甲磺醯氯(0.046 ml，0.60 mmol)，在室溫攪拌17小時。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。

在得到之殘餘物之N,N-二甲基甲醯胺(4 ml)溶液中，添加2-嘧啶硫醇(45 mg，0.40 mmol)，繼而添加碳酸鉀(83 mg，0.60 mmol)，並於室溫攪拌23小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，用水洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。在得到之殘餘物之二氯甲烷(4 ml)溶液中，於0℃添加3-氯過安息香酸(純度65%以上)(212 mg，0.80 mmol)，在室溫攪拌3小時。將反應混合物用1 N氫氧化鈉水溶液洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，將從己烷：乙酸乙酯=2：3溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色泡沫物質之標題化合物(19 mg，0.049 mmol，12%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.26 (1H, s), 6.93-7.13 (3H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 8.01-8.08 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.48 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.60 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.1 Hz)。

MS m/z:382 (M^++H)。

實施例122：6-(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟菸醯胺



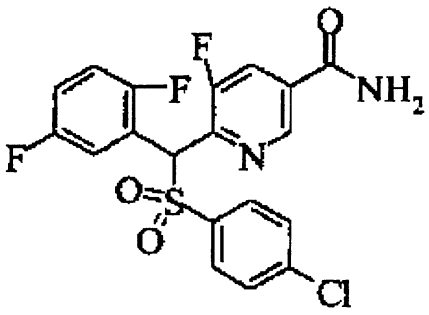
在參考例31得到之6-(2,5-二氟苯基)-羥甲基-5-氟菸醯胺(114 mg，0.40 mmol)之二氯甲烷(4 ml)溶液中，於0℃添加三乙胺(0.113 ml，0.81 mmol)，繼而添加甲磺醯氯(0.047 ml，0.61 mmol)，在室溫攪拌2小時。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。

在得到之殘餘物之N,N-二甲基甲醯胺(6 ml)溶液中，添加4-氯苯硫醇(70 mg，0.49 mmol)，繼而添加碳酸鉀(67 mg，0.49 mmol)，並於室溫攪拌15小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，將從己烷：乙酸乙酯=1：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為黃色固體之標題化合物(120 mg，0.29 mmol，73%)。

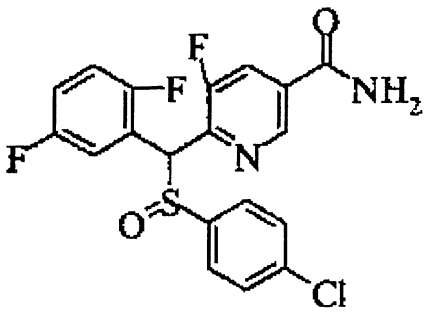
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.14 (1H, s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.58-7.74 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J=9.4, 1.6 Hz), 8.80 (1H, s)。

MS m/z:409 (M^++H)。

實施例123：6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟菸醯胺(化合物A)及6-(4-氯苯亞磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟菸醯胺(化合物B)



化合物A



化合物B

於6-(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟菸醯胺(120 mg，0.29 mmol)之甲醇(3 ml)溶液中，添加30%過氧化氫水溶液(2 ml)及七鉬酸六銨四水合物(73 mg)，並於室溫攪拌3小時。在反應混合物中添加二氯甲烷，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=1：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物A(33 mg，0.075 mmol，25%)，及將從己烷：乙酸乙酯=1：3溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物B(39 mg，0.092 mmol，31%)。

化合物A

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.37 (1H, s), 6.90-6.97 (1H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J=9.2, 1.8 Hz), 8.17-8.22 (1H, m), 8.91 (1H, s)。

融點：222-224℃。

MS m/z:441 (M^++H)。

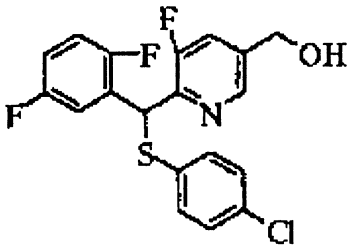
化合物B

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ :5.86 (1H, s), 6.94-7.02 (1H, m), 7.06-7.14 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66-7.71 (1H, m), 8.07 (1H, dd, J=9.8, 1.7 Hz), 9.09 (1H, s)。

融點：171-173℃。

元素分析：$C_{19}H_{12}ClF_3N_2O_2S$：理論值：C, 53.72; H, 2.85; Cl, 8.35; F, 13.42; N, 6.59; S, 7.55。實測值：C, 53.44; H, 2.96; Cl, 8.37; F, 13.34; N, 6.66; S, 7.54。

實施例124：[6-(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟吡啶-3-基]甲醇



在參考例29得到之[5-(第三丁基二苯基矽烷氧甲基)-3-氟吡啶-2-基]-(2,5-二氟苯基)甲醇(17.0 g，33.5 mmol)之二氯甲烷(180 ml)溶液中，於室溫添加三乙胺(7.00 ml，50.2 mmol)及甲磺醯氯(3.11 ml，40.2 mmol)，並攪拌2小時。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。

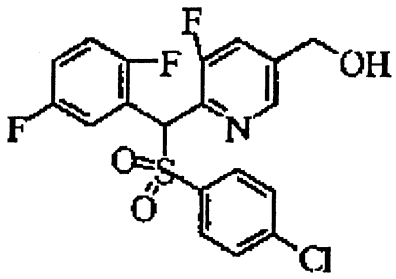
在得到之殘餘物之N,N-二甲基甲醯胺(300 ml)溶液中，添加4-氯苯硫醇(5.33 g，36.8 mmol)，繼而添加碳酸鉀

(5.55 g，40.2 mmol)，並於室溫攪拌18小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，將從己烷：乙酸乙酯=30：1溶析得到之部分減壓濃縮。

在得到之殘餘物之四氫呋喃(200 ml)溶液中，添加四丁基銨氟化物之四氫呋喃溶液(42.3 ml，42.3 mmol)，並於室溫攪拌4小時。將反應混合物減壓濃縮後，將得到之殘餘物溶於乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色油狀物質之標題化合物(9.80 g，24.8 mmol，74%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.76 (2H, s), 6.13 (1H, s), 6.84-6.96 (2H, m), 7.20 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.43 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.57-7.64 (1H, m), 8.43 (1H, s)。

實施例125：[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟吡啶-3-基]甲醇



於[6-(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟吡啶-3-基]甲醇(9.80 g，24.8 mmol)之甲醇(200 ml)溶液中，添加30%過氧化氫水溶液(14.0 ml)及七鉬酸六銨四水合物(612 mg)，並於室溫攪拌18小時。在反應混合物中追加30%過氧化氫水溶液(14.0 ml)，並於室溫攪拌3日。再者，在反應混合物中追加30%過氧化氫水溶液(14.0 ml)，並於50℃攪拌5小時。在反應混合物中加水，濾取析出之固體，用水洗淨並減壓乾燥。將到之固體溶於乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將殘餘物從乙醇中再結晶，得到為白色固體之標題化合物(6.41 g，15.0 mmol，61%)。將母液減壓濃縮後，殘渣以乙醇進行再結晶，可得白色固體之標題化合物(2.14 g，5.00 mmol，20%)。再將母液減壓濃縮，將殘餘物用乙醚洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(780 mg，1.82 mmol，7%)。

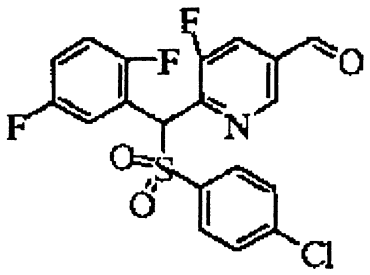
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.90 (1H, t, J=5.6 Hz), 4.80 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.32 (1H, s), 6.89-6.97 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.18-8.24 (1H, m), 8.52 (1H,

s)。

融點：181-183℃。

MS m/z:428 (M^++H)。

實施例126：[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟吡啶-3-基]甲醛

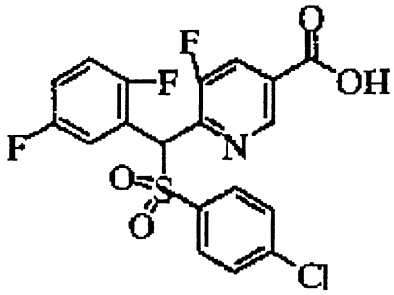


於[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟吡啶-3-基]甲醇(8.46 g，19.8 mmol)、三乙胺(13.8 ml，98.9 mmol)及二甲基亞碸(7.02 ml，98.9 mmol)之二氯甲烷(100 ml)溶液中，添加三氧化硫-吡啶錯鹽(9.44 g，59.3 mmol)，並於室溫攪拌16小時。將反應混合物用飽和食鹽水洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將殘餘物付諸於急速矽膠層析，將從二氯甲烷溶析得到之部分減壓濃縮，將得到之殘餘物用乙醚洗淨後，過濾，得到為黃色固體之標題化合物(6.33 g，14.9 mmol，75%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.40 (1H, s), 6.91-6.98 (1H, m), 7.02-7.09 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.89 (1H, dd, J=8.6, 1.7 Hz), 8.17-8.23 (1H, m),

9.02 (1H, s), 10.15 (1H, d, J=2.2 Hz),。

實施例127：6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟菸酸



於[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-3-基]甲醛(1.28g，3.00 mmol)之甲酸(30 ml)溶液中，於室溫添加30%過氧化氫水溶液(1.02 ml，9.00 ml)，並於室溫攪拌1小時。再將反應混合物於50℃攪拌1小時後，冷卻至室溫並加水。濾取析出之固體，用水洗淨並減壓乾燥。將得到之固體溶於乙酸乙酯，用飽和氯化銨水溶液洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將殘餘物用乙醚洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(1.19 g，2.69 mmol，89%)。

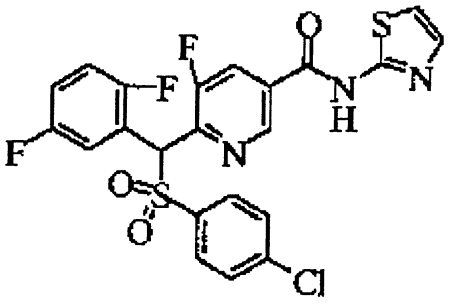
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ :6.37 (1H, s), 7.27-7.42 (2H, m), 7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.01-8.07 (1H, m), 8.17 (1H, dd, J=9.6, 1.7 Hz), 9.04 (1H, s)。

融點：249-251℃。

元素分析：$C_{19}H_{11}ClF_3NO_4S$：理論值：C, 51.65; H, 2.51;

Cl, 8.02; F, 12.90; N, 3.17; S, 7.26。實測值：C, 51.70; H, 2.73; Cl, 7.96; F, 12.81; N, 3.36; S, 7.39。

實施例128：6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟-N-噻唑-2-基菸醯胺



在6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟菸酸(100 mg，0.23 mmol)之二氯甲烷(2 ml)溶液中，於室溫下添加噻唑-2-基胺(25 mg，0.25 mmol)、苯并三唑-1-醇(34 mg，0.25 mmol)、4-甲基嗎福 (0.027 ml，0.25 mmol)及1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(48 mg，0.25 mmol)，並在室溫攪拌14小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾，並將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析得到之部分減壓濃縮。將殘餘物用乙醇洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(72 mg，0.14 mmol，60%)。

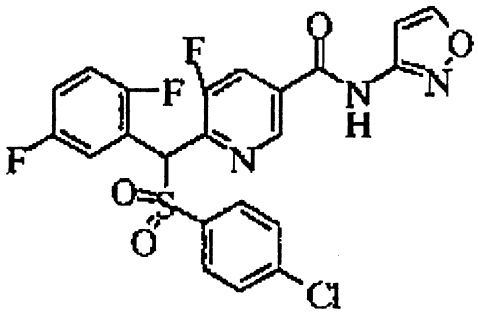
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ :6.38 (1H, s), 7.24-7.42 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.65 (2H, d, J=9.1 Hz),

7.68 (2H, d, J=9.1 Hz), 8.03-8.10 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.17 (1H, s), 13.00 (1H, s)。

融點：243-245℃。

元素分析：Calcdfor$C_{22}H_{13}ClF_3N_3O_3S_2$：理論值：C, 50.43; H, 2.50; Cl, 6.77; F, 10.88; N, 8.02; S, 12.24。實測值：C, 50.34; H, 2.48; Cl, 6.93; F, 10.82; N, 8.11; S, 12.29。

實施例129：6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟-N-異噁唑-3-基菸醯胺



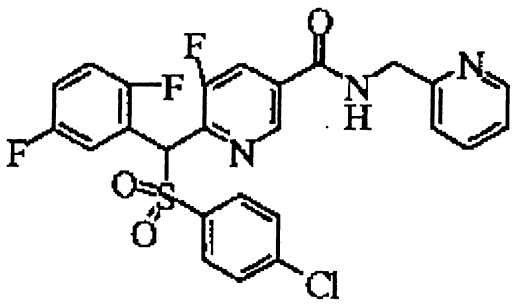
藉由與實施例128同樣之方法，使用實施例127得到之6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟菸酸(100 mg，0.23 mmol)及異噁唑-3-基胺(0.018 ml，0.25 mmol)，得到為白色固體之標題化合物(43 mg，0.085 mmol，37%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.41 (1H, s), 6.92-7.00 (1H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.25 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J=9.1, 2.0 Hz), 8.20-8.26 (1H, m), 8.40 (1H, d, J=1.7 Hz), 9.14 (1H, d, J=1.5 Hz),10.25 (1H, s)。

融點：200-202℃。

元素分析：CalcdforC$_{22}$H$_{13}$ClF$_3$N$_3$O$_4$S：理論值：C, 52.03; H, 2.58; Cl, 6.98; F, 11.22; N, 8.27; S, 6.31。實測值：C, 51.84; H, 2.55; Cl, 7.36; F, 11.19; N, 8.36; S, 6.46。

實施例130：6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟-N-吡啶-2-基甲基菸醯胺

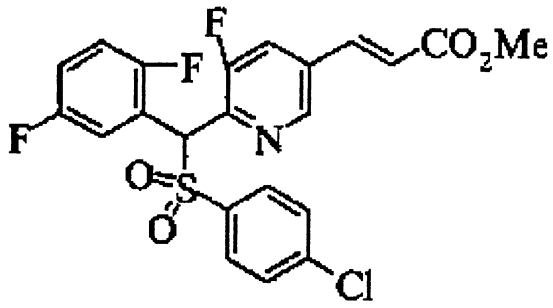


藉由與實施例128同樣之方法，使用實施例127得到之6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟菸酸(100 mg，0.23 mmol)及吡啶-2-基甲胺(0.026 ml，0.25 mmol)，得到為無色無定形物質之標題化合物(86 mg，0.16 mmol，72%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ :4.77 (2H, d, J=4.4 Hz), 6.37 (1H, s), 6.91-7.09 (2H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.72 (1H, td, J=7.6, 1.7 Hz), 7.94 (1H, s), 7.96 (1H, dd, J=9.3, 2.0 Hz), 8.19-8.25 (1H, m),8.59 (1H, d, J=4.4 Hz), 9.03 (1H, s)。

元素分析：CalcdforC$_{25}$H$_{17}$ClF$_3$N$_3$O$_3$S：理論值：C, 56.45; H, 3.22; Cl, 6.66; F, 10.71; N, 7.90; S, 6.03。實測值：C, 56.32; H, 3.30; Cl, 6.63; F, 10.61; N, 7.88; S, 6.14。

實施例131：(E)-3-[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟吡啶-3-基]丙烯酸甲酯



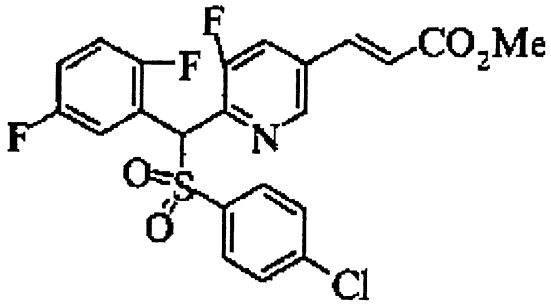
於實施例126得到之[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-3-基]甲醛(1.70g，4.00 mmol)之四氫呋喃(15 ml)溶液中，添加83亞三苯正膦基乙酸甲酯(1.47g，4.40 mmol)，並於室溫攪拌18小時。將反應混合物減壓濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，再將從二氯甲烷溶析得到之部分減壓濃縮。將得到之殘餘物用乙醇及己烷之混合溶媒洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(1.60g，3.31 mmol，83%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.84 (3H, s), 6.33 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=16.7 Hz), 6.89-6.97 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.55 (1H, d, J=9.6, 1.5 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J=16.7 Hz), 8.18-8.24 (1H, m), 8.67 (1H, s)。

MS m/z:482 (M^++H)。

實施例132：3-[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-

氟吡啶-3-基]丙酸甲酯

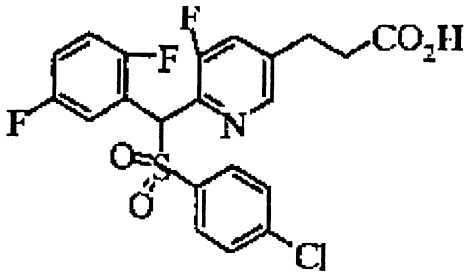


將阮尼鎳懸浮液(R-100，日興理化股份有限公司)(1 ml)用水繼而用乙醇洗淨，成為乙醇(10 ml)懸浮液。將其添加於3-[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟吡啶-3-基]丙烯酸甲酯(1.38g，2.86 mmol)之乙醇(40 ml)溶液，在氫氣蒙氣下，於室溫攪拌1小時。將反應混合物用矽藻土過濾後，濾液於減壓下濃縮，將得到之殘餘物溶於二氯甲烷，並用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(1.37 g，2.83 mmol，99%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.66 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.00 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.69 (3H, s), 6.29 (1H, s), 6.88-6.96 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J=10.1, 1.5 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.20-8.26 (1H, m), 8.42 (1H, s)。

MS m/z:484 (M^++H)。

實施例133：3-[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟吡啶-3-基]丙酸



在3-[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟吡啶-3-基]丙酸甲酯(387 mg，0.80 mmol)之乙醇(8 ml)溶液中，添加1 N氫氧化鈉水溶液(4 ml)，在室溫攪拌3小時。將反應液用1 N鹽酸調為酸性後，用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物用乙醚及己烷之混合溶媒洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(349 mg，0.74 mmol，93%)。

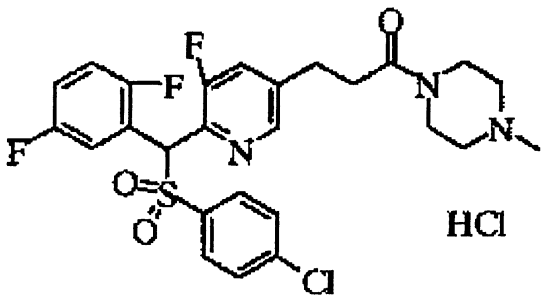
^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl^3) δ :2.73 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.01 (2H, t, J=7.4 Hz), 6.29 (1H, s), 6.89-6.96 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=9.8, 1.7 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.6, Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.19-8.26 (1H, m), 8.44 (1H, s)。

融點：174-176℃。

MS m/z:470 (M^++H)。

元素分析：$C_{21}H_{15}ClF_3NO_4S$：理論值：C, 53.68; H, 3.22; Cl, 7.55; F, 12.13; N, 2.98; S, 6.82。實測值：C, 53.68; H, 3.35; Cl, 7.42; F, 12.09; N, 3.16; S, 6.92。

實施例134：3-[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟-吡啶-3-基]-1-(4-甲基哌啡-1-基)丙-1-酮鹽酸鹽



在3-[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基-5-氟吡啶-3-基]丙酸(100 mg，0.21 mmol)之二氯甲烷(3 ml)溶液中，於室溫下添加1-甲基哌咔 (0.026 ml，0.23 mmol)、苯并三唑-1-醇(32 mg，0.23 mmol)、4-甲基嗎福 (0.026 ml，0.23 mmol)及1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(45 mg，0.23 mmol)，並在室溫攪拌16小時。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾，並將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析，再將從二氯甲烷：甲醇=19：1溶析得到之部分減壓濃縮。將殘餘物溶於乙醇(3 ml)，添加1 N鹽酸(0.224 ml)，並於室溫攪拌30分鐘後，將反應混合物於減壓下濃縮。將殘餘物用乙醇洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(111 mg，0.19 mmol，89%)。

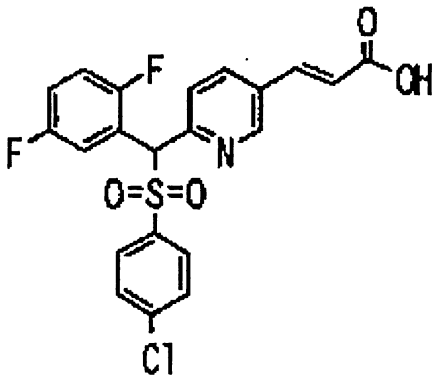
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ :2.40-3.08 (6H, m), 2.75 (3H, s), 2.90 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.19-3.50 (2H, m), 3.92-4.17 (1H, m), 4.29-4.52 (1H, m), 6.23 (1H, s), 7.24-7.39 (2H, m), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J=10.8, 1.5 Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 8.53 (1H,

s), 10.70 (1H, s)。

融點：243-245℃。

元素分析：$C_{26}H_{25}ClF_3N_3O_3S \cdot HCl$：理論值：C, 53.07; H, 4.45; Cl, 12.05; F, 9.69; N, 7.14; S, 5.45。實測值：C, 52.81; H, 4.51; Cl, 11.74; F, 9.48; N, 7.09; S, 5.50。

實施例135：(E)-3-[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]丙烯酸



在實施例44得到之(E)-3-[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]丙烯酸甲酯(460 mg，0.991 mmol)之四氫呋喃溶液(5 ml)中，添加1 N氫氧化鈉溶液(3.0 ml)，在室溫攪拌4小時。將反應液用1 N鹽酸調為酸性後，用乙酸乙酯萃取。將萃取液用水及飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥並濃縮，定量性地得到粗製標題化合物。將得到之固體之一部份藉由乙酸乙酯-己烷再結晶，得到為無色固體之標題化合物(29.4 mg，0.0653 mmol)。

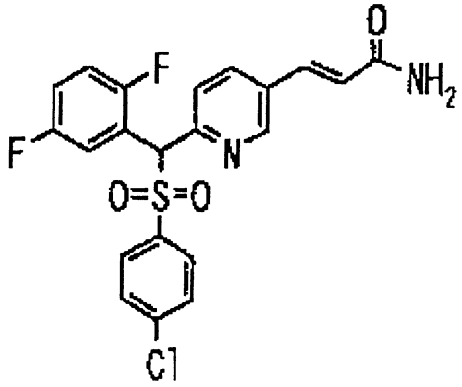
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.96 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=16.1 Hz), 6.94 (1H, td, J=9.0, 4.6 Hz), 6.99-7.06 (1H, m),

7.41 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.64 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.88 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 8.01 (1H, ddd, J=9.0, 5.6, 3.4 Hz), 8.72 (1H, d, J=2.2 Hz)。

融點：236-238℃。

元素分析：$C_{21}H_{14}ClF_2NO_4S$：理論值：C, 56.07; H, 3.14; Cl, 7.88; F, 8.45; N, 3.11; S, 7.13。實測值：C, 55.98; H, 3.21; Cl, 7.90; F, 8.45; N, 3.21; S, 7.12。

實施例136：(E)-3-[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]丙烯醯胺



將(E)-3-[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]丙烯酸(370 mg，0.822 mmol)溶於二氯甲烷(6 ml)，添加亞硫醯氯(2.00 ml)及N,N-二甲基甲醯胺(1滴)後，在室溫攪拌4小時。將反應液濃縮使乾涸，再將得到之殘餘物溶於二氯甲烷(6 ml)後，添加濃氨水(2.00 ml)。將反應液在室溫攪拌2小時後，用二氯甲烷稀釋，並以水、0.1N鹽酸及飽和食鹽水洗淨。用濃鹽酸乾燥後濃縮。

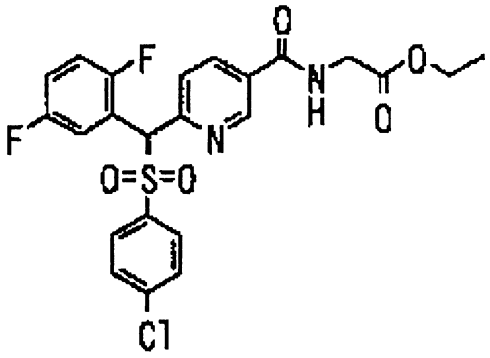
將得到之固體藉由乙醇再結晶，得到為白色固體之標題化合物(250 mg，0.558 mmol，68%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$/DMSO-d_6) δ :5.79 (1H, brs), 5.95 (1H, s), 6.42 (1H, brs), 6.63 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.94 (1H, td, J=9.0, 4.4 Hz), 7.00-7.07 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.85 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 8.02 (1H, ddd, J=9.0, 5.4, 3.2 Hz), 8.74 (1H, d, J=2.2 Hz)。

融點：219-220℃。

元素分析：$C_{21}H_{15}ClF_2N_2O_3S$：理論值：C, 56.19; H, 3.37; Cl, 7.90; F, 8.46; N, 6.24; S, 7.14。實測值：C, 55.98; H, 3.34; Cl, 8.03; F, 8.45; N, 6.39; S, 7.23。

實施例137：N-[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]菸醯基]甘胺酸乙酯



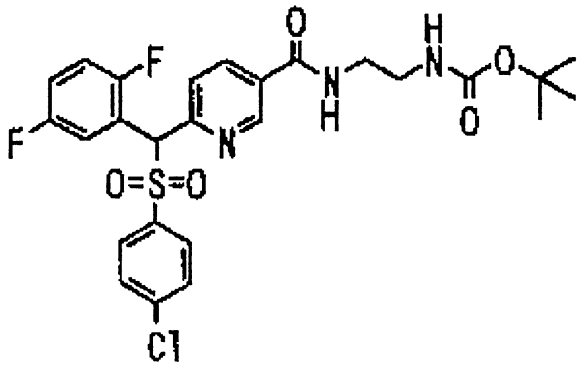
在實施例50得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]羧酸(100 mg，0.236 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加三乙胺(80 μl，0.566 mmol)、4-二甲胺基

吡啶(14 mg，0.118 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(54 mg，0.283 mmol)及甘胺酸乙酯鹽酸鹽(40 mg，0.283 mmol)，在室溫攪拌7小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=2：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色無定形物質之標題化合物(95 mg，0.187 mmol，79%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.33 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.25 (2H, d, J=5.1 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.00 (1H, s), 6.99 (1H, brs), 6.91-6.97 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.96-8.00 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 9.01 (1H, d, J=2.2 Hz)。

MS m/z:509 (M^++H)。

實施例138：[2-[[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-羰基]胺基]乙基]胺甲酸第三丁酯

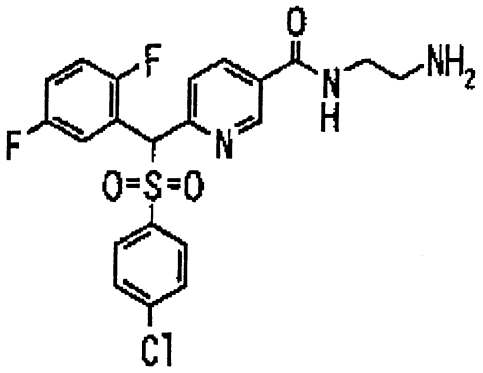


在實施例50得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]羧酸(100 mg，0.236 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加三乙胺(40 μl，0.283 mmol)、4-二甲胺基吡啶(14 mg，0.118 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(54 mg，0.283 mmol)及N-(2-胺乙基)胺甲酸第三丁酯(45 μl，0.283 mmol)，在室溫攪拌6小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=1：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(57 mg，0.101 mmol，43%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.44 (9H, s), 3.37-3.43 (2H, m), 3.55-3.59 (2H, m), 4.97 (1H, brs), 6.00 (1H, s), 6.92-7.05 (2H, m), 7.40 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.60 (1H, brs), 7.70 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.92-7.97 (1H, m), 8.17 (1H, d, J=8.3, 2.4 Hz), 9.03 (1H, d, J=2.4 Hz)。

MS m/z:566 (M^++H)。

實施例139：N-(2-胺乙基)-6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]菸醯胺



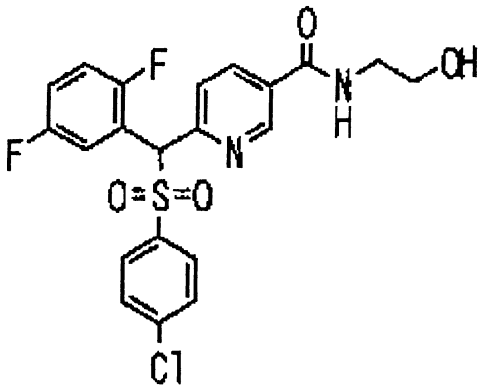
在[2-[[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-羰基]胺基]乙基]胺甲酸第三丁酯(50 mg，0.0880 mmol)之乙醇(2 ml)溶液中，添加濃鹽酸(2 ml)，並於室溫攪拌20分鐘。將反應溶液於減壓下濃縮。將得到之固體用乙醚洗淨，得到為標題化合物之1.5鹽酸鹽(白色粉末) (44 mg，0.0880 mmol，定量性產出)。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ :3.19(2H, t, J=5.9 Hz), 3.69 (2H, d, J=5.9 Hz), 6.27 (1H, s), 7.03-7.09 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.54 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.06-8.10 (1H, m), 8.27 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J=2.4 Hz)。

融點：＞250℃ (decomp.)。

元素分析：$C_{21}H_{18}ClF_2N_3O_3S \cdot 1.5H_2O \cdot 1.5HCl$：理論值：C, 46.06; H, 4.14; Cl, 16.18; F, 6.94; N, 7.67; S, 5.86。實測值：C, 46.39; H, 3.93; Cl, 16.58; F, 6.84; N, 7.74; S, 5.94。

實施例140：[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-N-(2-羥乙基)菸醯胺



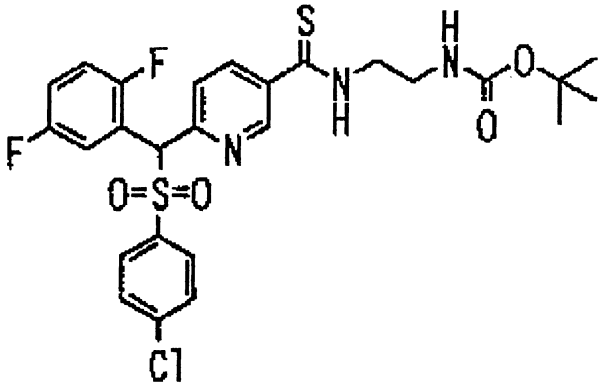
在實施例50得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-基]羧酸(100 mg，0.236 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加三乙胺(80 μl，0.566 mmol)、4-二甲胺基吡啶(15 mg，0.118 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(54 mg，0.283 mmol)及乙醇胺鹽酸鹽(28 mg，0.283 mmol)，在室溫攪拌17.5小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從二氯甲烷：甲醇=30：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(69 mg，0.148 mmol，63%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.38(1H, t, J=4.9 Hz), 3.65 (2H, td, J=5.4, 4.9 Hz), 3.85 (2H, q, J=4.6 Hz), 5.99 (1H, s), 6.77 (1H, brs), 6.90-6.96 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.97-8.01 (1H, m), 8.15 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 8.99 (1H, d, J=2.2 Hz) H, m)。

融點：179-181℃。

元素分析：$C_{21}H_{17}ClF_2N_2O_4S$：理論值：C, 54.02; H, 3.67; Cl, 7.59; F, 8.14; N, 6.00; S, 6.87。實測值：C, 53.83; H, 3.63; Cl, 7.72; F, 8.14; N, 6.06; S, 7.02。

實施例141：[2-[[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-硫羰基]胺基]乙基]胺甲酸第三丁酯



在氬氣蒙氣下，於實施例138得到之[2-[[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-羰基]胺基]乙基]胺甲酸第三丁酯(120 mg，0.212 mmol)之甲苯(8 ml)溶液中，添加勞森試藥(Lawesson's reagent)(94 mg，0.233 mmol)，在加熱回流下攪拌1.5小時。冷卻後，於減壓下將溶媒濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=1：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為黃色無定形物質之標題化合物(84 mg，0.144 mmol，68%)。

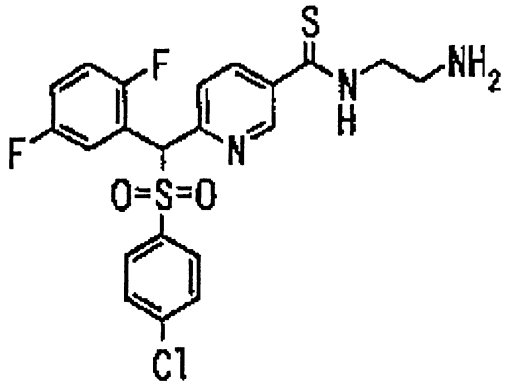
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.46 (9H, s), 3.52-3.57 (2H, m), 3.82-3.86 (2H, m), 5.09 (1H, brs), 5.99 (1H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.89-7.94

(1H, m), 8.21 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 9.06 (1H, d, J=2.2 Hz), 9.61 (1H, brs)。

MS m/z:582 (M^++H)。

實施例142

N-(2-胺乙基)-6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]硫代菸醯胺



在[2-[[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-3-硫羰基]胺基]乙基]胺甲酸第三丁酯(80 mg，0.137 mmol)之乙醇(3 ml)溶液中，添加濃鹽酸(2 ml)，並於室溫攪拌20分鐘。將反應溶液於減壓下濃縮。在得到之殘餘物中添加乙醇並濃縮。進行此等操作3次，得到為標題化合物之1.75鹽酸鹽(黃色粉末)(76 mg，0.137 mmol，定量性產出)。

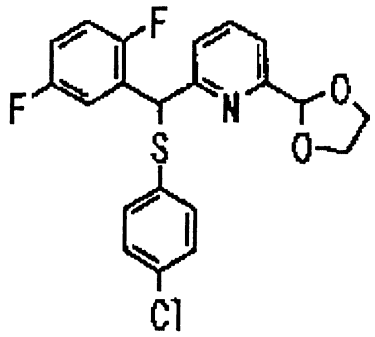
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ :3.07-3.12 (2H, m), 3.93-3.97 (2H, m), 6.46 (1H, s), 7.20-7.26 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.66 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.69 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.05-8.12 (1H, m), 8.14 (2H, brs), 8.24 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 9.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.74

(1H, brs)。

融點：164-166℃。

元素分析：$C_{21}H_{18}ClF_2N_3O_2S_2 \cdot 0.5H_2O \cdot 1.75HCl$：理論值：C, 45.46; H, 3.77; Cl, 17.57; F, 6.85; N, 7.57; S, 11.56。實測值：C, 45.02; H, 3.83; Cl, 17.37; F, 6.36; N, 7.54; S, 11.36。

實施例143：2-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-6-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶



在氬氣蒙氣下，於參考例32得到之2-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]-6-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶(2.48 g，8.46 mmol)之二氯甲烷溶液(30 ml)中，於冰冷下添加三乙胺(1.77 ml，12.7 mmol)及甲磺醯氯(851 μl，11.0 mmol)，在室溫攪拌3.5小時。在反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液後，用乙醚萃取。將溶液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶液減壓濃縮。

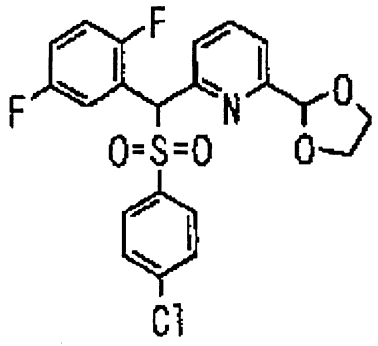
在殘餘物(2.14 g，5.76 mmol)之二甲基甲醯胺(20 ml)溶液中，添加4-氯苯硫醇(1.0 g，6.91 mmol)及碳酸鉀(1.19 g，8.64 mmol)，並於50℃攪拌2小時。冷卻至室溫後，將

反應溶液用乙醚稀釋，用水及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=5：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為淡黃色油狀物質之標題化合物(2.12 g，5.05 mmol，88%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.06-4.20 (4H, m), 5.84 (1H, s), 5.89 (1H, s), 6.86-6.96 (2H, m), 7.17 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.43 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.44-7.48 (1H, m), 7.69 (1H, t, J=7.8 Hz)。

MS m/z:420 (M^++H)。

實施例144：2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-6-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶



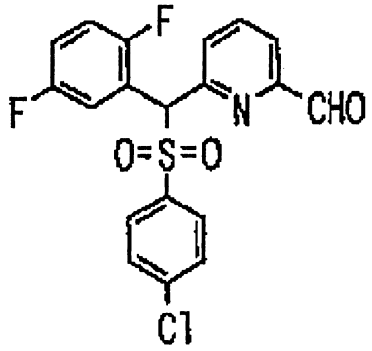
於2-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-6-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶(2.40 g，5.72 mmol)之甲醇(40 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(200 mg)及30%過氧化氫水溶液(20 ml)，並攪拌5日。加水，濾取析出之固體，將殘餘物用水洗淨。將殘餘物溶於乙酸乙酯，並用水及飽和食鹽水依序洗淨。有機層於減壓下濃縮後，將殘餘物用乙酸乙酯

洗淨，得到為白色粉末之標題化合物(2.09 g，4.63 mmol，81%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.05-4.17 (4H, m), 5.73 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.93-7.05 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50-7.53 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=7.6, 1.0 Hz), 7.80 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.91-7.95 (1H, m)。

MS m/z:452 (M^++H)。

實施例145：[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醛



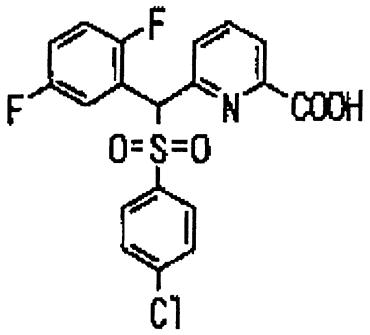
在2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-6-(1,3-二氧雜戊環-2-基)吡啶(2.05 g，4.54 mmol)之1,4-二氧雜環己烷(40 ml)溶液中，添加濃鹽酸(10 ml)，並於室溫攪拌20小時。將溶媒於減壓下濃縮後，在殘餘物中添加乙酸乙酯，並用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(1.85 g，4.54 mmol，定量性產出)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.05 (1H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (2H, d,

J=8.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J=7.1, 2.0 Hz), 7.93-7.99 (2H, m), 8.04-8.09 (1H, m), 10.00 (1H, s)。

MS m/z:408 (M^++H)。

實施例146：6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶羧酸



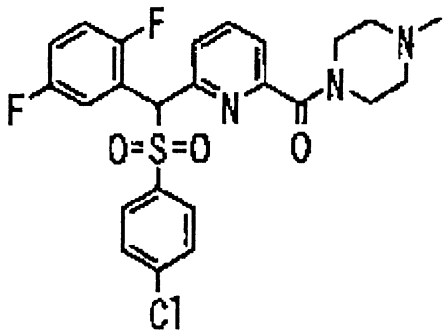
於[6-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醛(390 mg，0.956 mmol)之甲酸(5 ml)溶液中，添加30%過氧化氫水溶液(325 μl，2.87 mmol)，並於室溫攪拌4小時。在反應溶液中加水，過濾，殘餘物用水洗淨。將得到之殘餘物溶於乙酸乙酯，用飽和氯化銨水溶液、水及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將殘餘物從乙醇再結晶，得到為白色粉末之標題化合物(310 mg，0.731 mmol，77%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.01 (1H, s), 6.93-6.99 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.78-7.82 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.06 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.26 (1H, d, J=7.8 Hz)。

融點：200-201℃。

元素分析：$C_{19}H_{12}ClF_2N_2O_4S$：理論值：C, 53.84; H, 2.85; Cl, 8.37; F, 8.97; N, 3.30; S, 7.57。實測值：C, 53.55; H, 2.80; Cl, 8.23; F, 9.00; N, 3.55; S, 7.68。

實施例147：6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基](4-甲基哌呾)甲酮



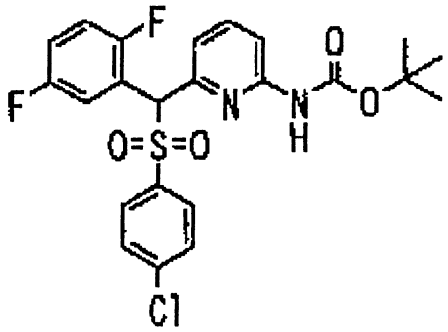
在6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶羧酸(130 mg，0.307 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加N-甲基嗎福啉(41 μl，0.368 mmol)、1-羥基苯并三唑(13 mg，0.368 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(71 mg，0.368 mmol)及1-甲基哌呾 (40 μl，0.368 mmol)，在室溫攪拌15小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從二氯甲烷：甲醇=30：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色無定形物質之標題化合物(40 mg，0.0791 mmol，26%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.36 (3H, s), 2.44-2.65 (4H,

m), 3.48-4.00 (4H, m), 5.91 (1H, s), 6.87-6.94 (1H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.55-7.60 (3H, m), 7.74 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.85 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.06-8.13 (1H, m)。

FAB-MS:506.1085($C_{24}H_{23}ClF_2N_3O_3S$、計算值：506.1117)

施例148：[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯



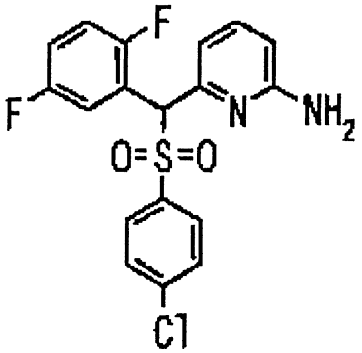
在氬氣蒙氣下，於實施例146得到之6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶羧酸(600 mg，1.42 mmol)之1-丁醇(2 ml)與甲苯(10 ml)之混合溶液中，添加二苯基磷醯胺(428 μl，2.00 mmol)及三乙胺(394 μl，2.83 mmol)，並於加熱回流下攪拌23小時，再以食鹽水洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為淡黃色無定形物質之標題化合物(380 mg，0.768 mmol，54%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.54 (9H, s), 5.76 (1H, s), 6.90-6.95 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=7.3

Hz), 7.19 (1H, brs), 7.40 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.3, 7.3 Hz), 7.95 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.01-8.05 (1H, m)。

MS m/z:495 (M^++H)。

實施例149：[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-胺



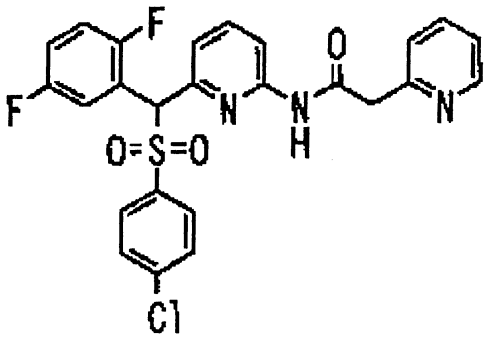
在[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(370 mg，0.748 mmol)之乙醇(5 ml)溶液中，添加濃鹽酸(5 ml)，並於室溫攪拌6小時。將反應溶液於減壓下濃縮，在得到之殘餘物中添加乙酸乙酯，並用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(210 mg，0.537 mmol，71%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.46 (2H, brs), 5.72 (1H, s), 6.45 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.88 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.91-7.03 (2H, m), 7.39 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.98-8.03 (1H, m)。

融點：183-184℃。

元素分析：$C_{18}H_{13}ClF_2N_2O_2S$：理論值：C, 54.76; H, 3.32; Cl, 8.98; F, 9.62; N, 7.10; S, 8.12。實測值：C, 54.46; H, 3.22; Cl, 8.82; F, 9.55; N, 7.07; S, 8.11。

實施例150：N-[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-2-(吡啶-2-基)乙醯胺



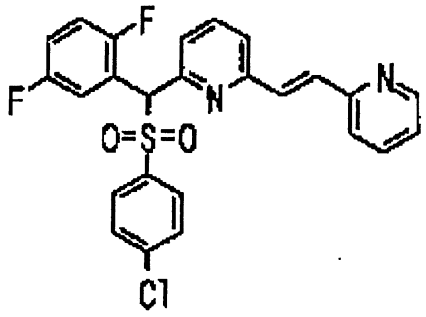
在[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基胺(74 mg，0.187 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加N-甲基嗎福啉(90 μl，0.818 mmol)、1-羥基苯并三唑(11 mg，0.313 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(60 mg，0.312 mmol)及2-吡啶乙酸鹽酸鹽(54 mg，0.312 mmol)，在室溫攪拌24小時。將反應溶液用二氯甲烷稀釋，用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色無定形物質之標題化合物(48 mg，0.0934 mmol，50%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.86 (1H, d, J=15.9 Hz), 3.95 (1H, d, J=15.9 Hz), 5.82 (1H, s), 6.92-6.96 (1H, m), 6.98-

7.08 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.25-7.33 (3H, m), 7.39 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.66-7.73 (2H, m), 8.07-8.11 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.69 (1H, d, J=4.4 Hz)。

FAB-MS:514.0800 ($C_{25}H_{19}ClF_2N_3O_3S$、計算值：514.0804)。

實施例151：(E)-2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-6-(2-吡啶-2-基乙烯基)吡啶



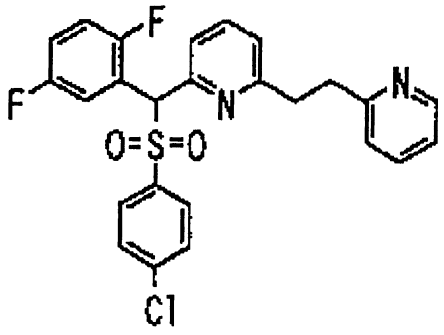
在實施例145得到之[6-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醛(100 mg，0.245 mmol)之1,4-二氧雜環己烷(5 ml)溶液中，添加三苯基(2-吡啶甲基)鏻氯化物鹽酸鹽(336 mg，0.773 mmol)及三乙胺(215 μl，1.55 mmol)，並於室溫攪拌5小時。將反應溶液濃縮後，在殘餘物中添加乙酸乙酯，並用水及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色無定形物質之標題化合物(202 mg，0.418 mmol，81%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.99 (1H, s), 6.98-7.08 (2H,

m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.37-7.48 (6H, m), 7.54 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.64 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.69-7.75 (2H, m), 8.04-8.09 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=4.4 Hz)。

FAB-MS:483.0739 ($C_{25}H_{18}ClF_2N_2O_2S$、計算值：483.0746)。

實施例152：2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-6-(2-吡啶-2-基乙基)吡啶



在(E)-2-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-6-(2-吡啶-2-基乙烯基)吡啶(180 mg，0.373 mmol)之乙醇(5 ml)與1,4-二氧雜環己烷(2 ml)之混合溶液中，添加蘭尼鎳之乙醇懸浮液(1 ml)，並於1大氣壓之氫氣蒙氣下激烈攪拌1.5小時。將反應溶液過濾後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：2溶析得到之部分減壓濃縮，從己烷：乙酸乙酯再結晶，得到為白色粉末之標題化合物(110 mg，0.227 mmol，61%)。

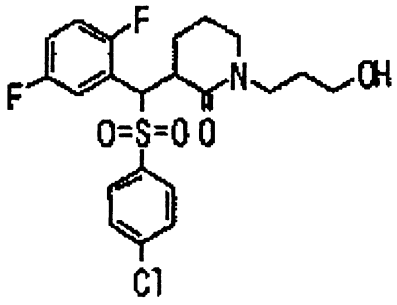
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.13-3.23 (4H, m), 5.92 (1H, s), 6.93-7.06 (2H, m), 7.07-7.12 (3H, m), 7.37-7.40 (3H, m), 7.52-7.60 (4H, m), 8.05-8.09 (1H, m), 8.52 (1H, d,

J=3.7 Hz)。

融點：88-89℃。

元素分析：$C_{25}H_{19}ClF_2N_2O_2S$：理論值：C, 61.92; H, 3.95; Cl, 7.31; F, 7.84; N, 5.78; S, 6.61。實測值：C, 61.84; H, 4.08; Cl, 7.26; F, 7.69; N, 5.90; S, 6.75。

實施例153：3-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-1-(3-羥丙基)哌啶-2-酮



在氬氣蒙氣及-78℃下，於參考例1得到之2-[(4-氯苯基)磺醯甲基]-1,4-二氟苯(63.0 mg，0.208 mmol)之1,2-二甲氧基乙烷溶液(2 ml)中添加正丁基鋰(1.56 M己烷溶液，0.140 ml，0.218 mmol)後，在-78℃攪拌5分鐘。添加參考例34得到之3-溴-1-[3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基]哌啶-2-酮(72.8 mg，0.208 mmol)後，將反應液在室溫攪拌15小時。將反應液冷卻至0℃，加水後，用乙酸乙酯萃取。將萃取液用水及飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鎂乾燥，並濃縮。將得到之殘餘物藉由急速矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=4：1)精製，分別得到為無色油狀物質之低極性矽烷基保護體(30.0 mg)及高極性矽烷基保護體(30.0 mg)。

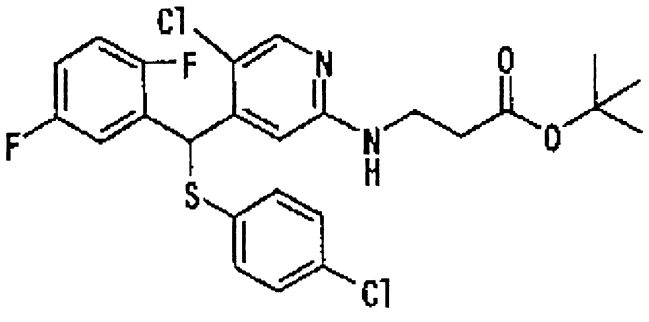
將得到之高極性矽烷基保護體(30.0 mg)溶於四氫呋喃(3 ml)並添加氟化氫-吡啶(0.5 ml)。將反應液在室溫攪拌3小時後，用乙酸乙酯稀釋，並以水及飽和食鹽水洗淨。以硫酸鎂乾燥，並濃縮後，將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=2：3溶析得到之部分減壓濃縮，得到白色固體物質。將得到之固體從乙酸乙酯-己烷中再結晶，可得到為無色針狀結晶之標題化合物(11.8 mg，0.0258 mmol，12%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.50-1.60 (2H, m), 1.88-2.08 (3H, m), 2.70-2.77 (1H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 3.20-3.36 (5H, m), 3.62 (1H, ddd, J=13.7, 9.0, 4.6 Hz), 3.70-3.78 (1H, m), 5.71-5.73 (1H, m), 6.86 (1H, td, J=9.0, 4.6 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.37(2H, d, J=8.8 Hz), 7.55-7.62 (3H, m)。

融點：120-121℃。

FAB-MS:458.0966($C_{21}H_{23}ClF_2NO_4S$、計算值：458.1004)。

實施例154：3-[[5-氯-4-(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]丙酸第三丁酯



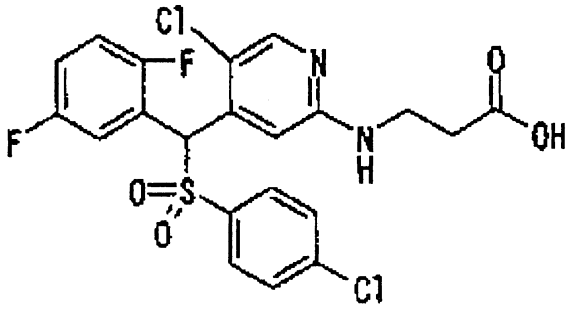
將β-丙胺酸第三丁酯鹽酸鹽(1.5 g)溶於少量飽和碳酸鉀

水溶液中，並用二氯甲烷萃取。將其乾燥，濃縮，得到β-丙胺酸第三丁酯720 mg。在其與實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(300 mg，0.72 mmol)之1,4-二氧雜環己烷(2.0 ml)溶液中，於氬氣蒙氣下，在120℃攪拌4日。冷卻至室溫並用乙酸乙酯稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將其藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=5：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(79 mg，16%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.46 (9H, s), 2.52 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.58 (2H, q, J=6.0 Hz), 4.95 (1H, br), 5.96 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.9-7.05 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.22 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.02 (1H, s)。

MS m/z:525 (M^++H)。

實施例155：3-[[5-氯-4-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]丙酸



於3-[[5-氯-4-(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]丙酸第三丁酯(79 mg)之甲醇(6 ml)溶液中，添加

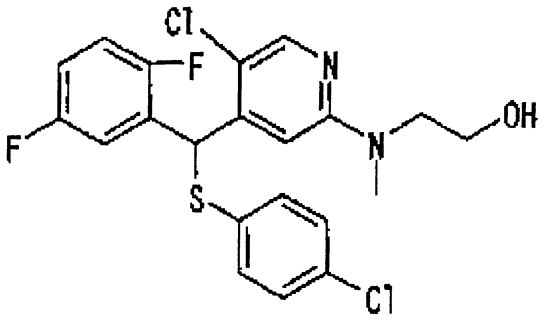
七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3 ml)，並攪拌16小時。用乙酸乙酯(60 ml)稀釋後，並用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮，在得到之殘餘物中添加三氟乙酸(1.0 ml)並攪拌1小時。於減壓下餾去三氟乙酸後，將殘餘物溶於水-乙醇(1：1)。在其中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(0.2 ml)調為鹼性後，添加硫酸氫鈉水溶液，並將混合液用乙酸乙酯(80 ml)萃取。將萃取液用飽和食鹽水洗淨，乾燥。將溶液於減壓下濃縮後，將殘餘物於乙醚中結晶化，得到標題化合物之0.5水合物(61 mg，81%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.76 (2H, m), 3.72 (2H, m), 6.11 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.1 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, s)。

融點：200-205℃。

元素分析：$C_{21}H_{16}Cl_2F_2N_2O_4S \cdot 0.5H_2O$：理論值：C, 49.42; H, 3.36; N, 5.49; S, 6.28, Cl, 13.89; F, 7.44;。實測值：C, 49.51; H, 3.28; N, 5.52; S, 6.35; Cl, 13.75; F, 7.77。

實施例156：2-[[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基](甲基)胺基]乙醇

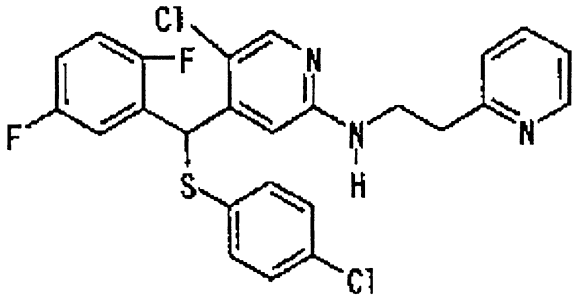


將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(200 mg，0.48 mmol)與甲胺基乙醇(200 μl)之1,4-二氧雜環己烷(2.0 ml)溶液，於氬氣蒙氣中，在110℃攪拌3日。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(164 mg，75%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.07 (3H, s), 3.73 (2H, d, J=4.8 Hz), 3.85 (2H, d, J=4.8 Hz), 5.99 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.91-7.12 (3H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, s)。

MS m/z:455 (M^++H)。

實施例157：5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[2-(吡啶-2-基)乙胺基]吡啶



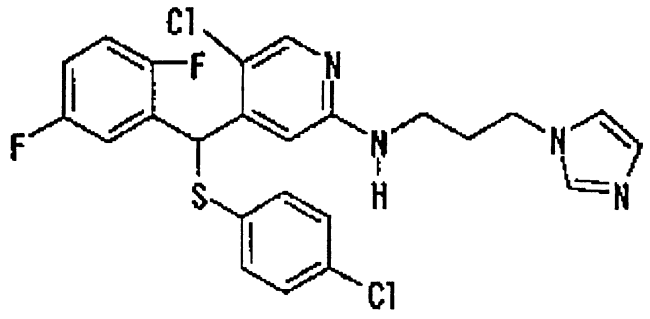
將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟

苯基)甲基]吡啶(150 mg，0.36 mmol)與2-吡啶-2-基乙胺(400 μl)之1,4-二氧雜環己烷(1.5 ml)溶液於氬氣蒙氣下，在120℃攪拌5日。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(126 mg，70%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：3.07 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.71 (2H, q, J=6.4 Hz), 5.24 (1H, br), 5.96 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.93-7.30 (9H, m), 7.61 (1H, dt, J=2.0, 7.6 Hz), 8.01 (1H, s), 8.56 (1H, m)。

MS m/z:502 (M^++H)。

實施例158：5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[3-(咪唑-1-基)丙胺基]吡啶

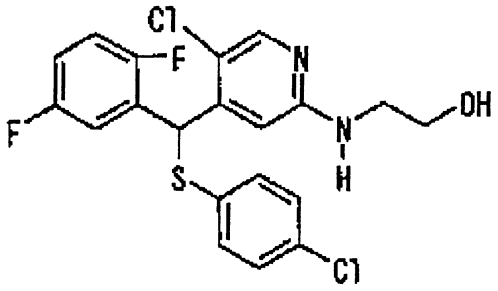


將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(200 mg，0.48 mmol)與3-(咪唑-1-基)丙胺(400 μl)之1,4-二氧雜環己烷(1.5 ml)溶液於氬氣蒙氣下，在120℃攪拌5日。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(94 mg，39%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.11 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.11 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.86 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.95-7.26 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.21 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (1H, m),8.02 (1H, s)。

MS m/z:505 (M^++H)。

實施例159：2-[[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]乙醇

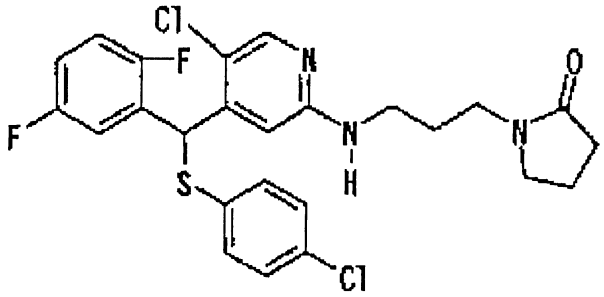


將實施例54得到之2,5-二氟-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(180 mg，0.43 mmol)與2-胺基乙醇(300 μl)之1,4-二氧雜環己烷(1.5 ml)溶液於氬氣蒙氣下，在120℃攪拌64小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(106 mg，56%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.00 (1H, br), 3.51 (2H, m), 3.81 (2H, d, J=4.8 Hz), 5.05 (1H, br), 5.95 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.92-7.06 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.23 (4H, s), 7.99 (1H, s)。

MS m/z:441 (M^++H)。

實施例160：1-[3-[[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]丙基]吡咯啶-2-酮

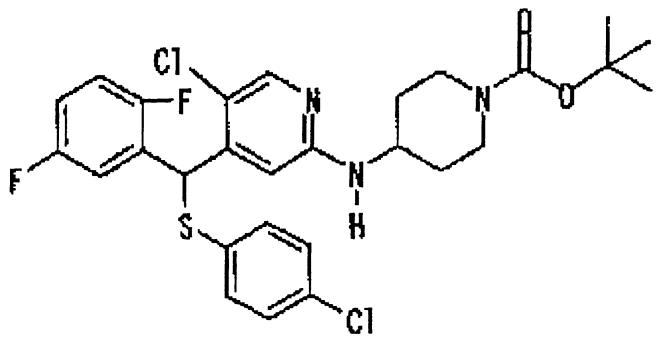


將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(200 mg，0.48 mmol)與1-(3-胺丙基)吡咯啶-2-酮(400 μl)之1,4-二氧雜環己烷(1.5 ml)溶液於氬氣蒙氣下，在120℃攪拌17小時。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(68 mg，27%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.77 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.41 (2H, m), 3.30-3.40 (6H, m), 5.53 (1H,), 5.94 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.90-7.03 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.22 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.99 (1H, s)。

MS m/z:522 (M^++H)。

實施例161：4-[[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

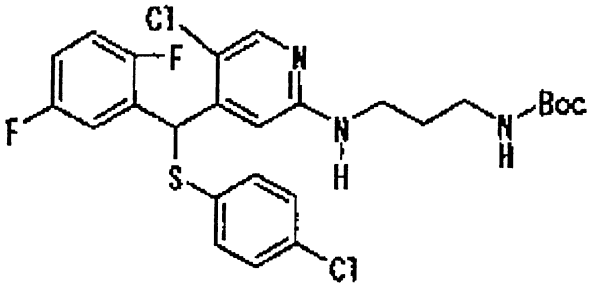


將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(300 mg，0.48 mmol)與4-胺基哌啶-1-羧酸第三丁酯(600 mg)之1,4-二氧雜環己烷(2.2 ml)溶液於氬氣蒙氣下，在120℃攪拌5日。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(36 mg，9%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.34 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.98 (2H, m), 2.94 (2H, m), 3.79 (1H, m), 4.11 (2H, m), 4.58 (1H, br), 5.95 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.93-7.04 (2H, m), 7.12 (1H, m), 7.22 (4H, s), 8.01 (1H, s)。

MS m/z:580 (M^++H)。

實施例162：3-[[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]丙基胺甲酸第三丁酯

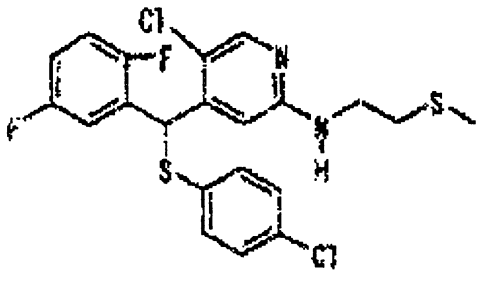


將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(300 mg，0.48 mmol)與(3-胺丙基)胺甲酸第三丁酯(400 μl)之1,4-二氧雜環己烷(1.5 ml)溶液於氬氣蒙氣下，在120℃攪拌2日。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(71 mg，27%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.45 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.21 (2H, m), 3.38 (2H, m), 4.85 (1H, br), 5.10 (1H, br), 5.95 (1H, s), 6.96-7.04 (2H, m), 7.12 (1H, m), 7.22 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, s)。

MS m/z:554 (M^++H)。

實施例163：5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[(2-甲硫基乙基)胺基]吡啶

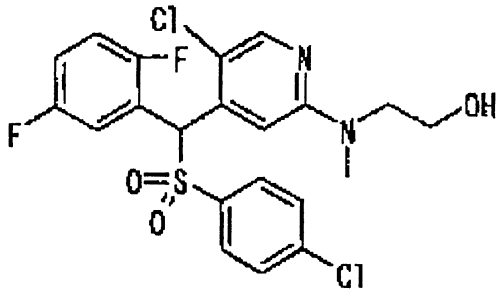


將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(200 mg，0.48 mmol)與2-甲硫基乙胺 (200 μl)之1,4-二氧雜環己烷(1.5 ml)溶液於氬氣蒙氣下，在120℃攪拌2日。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(29 mg，13%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.12 (3H, s), 2.74 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.52 (2H, m), 4.98 (1H, br), 5.96 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.92-7.05 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.23 (4H, m), 8.02 (1H, s)。

MS m/z:471 (M^++H)。

實施例164：2-[[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基](甲基)胺基]乙醇



於實施例156之2-[[5-氯-4-(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基](甲基)胺基]乙醇(160 mg，0.35 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3 ml)，並攪拌17小時。用乙酸乙酯(60 ml)稀釋，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓

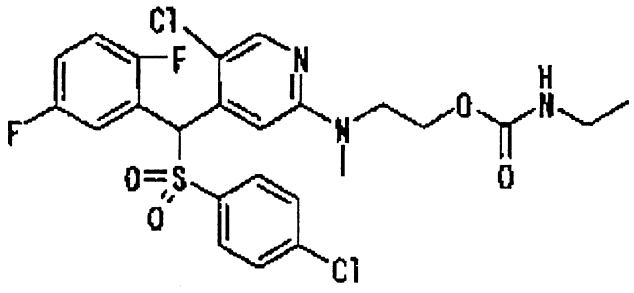
下濃縮後，將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，再從己烷-乙醇中結晶，得到為針狀結晶之標題化合物(162 mg，95%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.20 (3H, s), 3.7-3.85 (2H, m), 3.89 (2H, m), 6.14 (1H, s), 6.94 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.42 (1H, br), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.99(1H, s)。

融點：88-89℃。

元素分析：$C_{21}H_{18}Cl_2F_2N_2O_3S \cdot 0.5H_2O$：理論值：C, 50.82; H, 3.86; N, 5.64; S, 6.46; Cl, 14.29; F, 7.66;。實測值：C, 51.16; H,3.66; N, 5.78; S, 6.62; Cl, 14.32; F, 7.73。

實施例165：乙基胺甲酸{2-[[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基](甲基)胺基]乙酯}



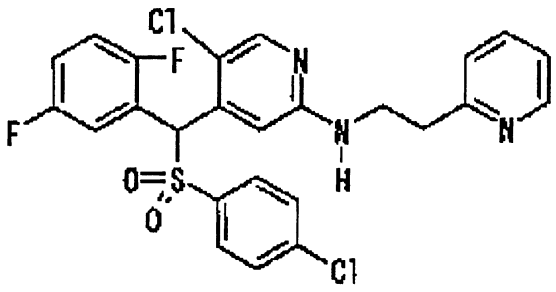
於2-[[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基](甲基)胺基]乙醇(73 mg，0.15 mmol)之二氯甲烷(1.0 ml)溶液中，添加吡啶(0.5 ml)及異氰酸乙酯(100 μl)，並攪拌19小時。將溶液於減壓下濃縮後，將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到為油狀物質之

標題化合物(65 mg，74%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.19 (3H, s), 3.20 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.40 (1H, m), 5.15 (1H, br), 6.16 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.03 (1H, s)。

EI-MS:557.0714($C_{24}H_{23}Cl_2F_2N_3O_4S$、計算值：557.0754)。

實施例166：5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[2-(吡啶-2-基)乙胺基]吡啶



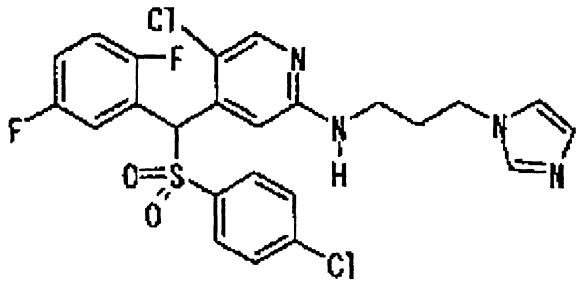
於實施例157得到之5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[2-(吡啶-2-基)乙胺基]吡啶(120 mg，0.35 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3 ml)，並攪拌2日。用乙酸乙酯(80 ml)稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到為無定形之標題化合物(43 mg，33%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.19 (2H, t, J=5.2 Hz), 3.81

(2H, m), 5.51 (1H, br), 6.13 (1H, s), 6.91 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.68 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.60 (1H, m)。

FAB-MS:534.0651($C_{25}H_{20}Cl_2F_2N_3O_2S$、計算值：534.0621)。

實施例167：5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[3-(咪唑-1-基)丙胺基]吡啶



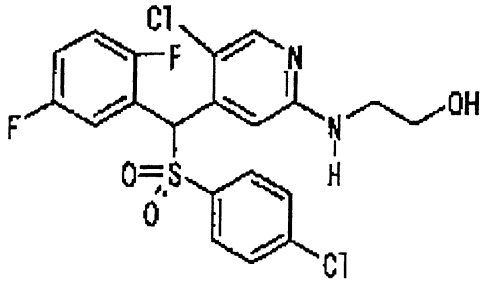
於實施例158得到之5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[3-(咪唑-1-基)丙胺基]吡啶(94 mg，0.19 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3 ml)，並攪拌17小時。用乙酸乙酯(80 ml)稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，將殘餘物藉由矽膠層析(7%甲醇-氯仿)精製，得到為油狀物質之標題化合物(5 mg，5%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.20 (2H, m), 3.44 (2H, m), 4.32 (2H, m), 5.77 (1H, br), 6.13 (1H, s), 6.91 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (1H, m), 7.65 (2H, d, J=8.4 Hz),

7.97 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.89 (1H, s)。

FAB-MS:537.0737($C_{24}H_{21}Cl_2F_2N_4O_2S$、計算值：537.0730)。

實施例168：2-[[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]乙醇



於實施例159得到之2-[[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]乙醇(143 mg，0.33 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3 ml)，並攪拌17小時。用乙酸乙酯(60 ml)稀釋，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，再從乙醇中結晶，得到為針狀結晶之標題化合物(98 mg，63%)。

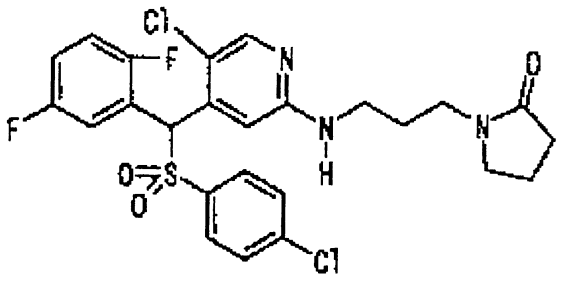
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.60 (2H, m), 3.87 (2H, m), 5.53 (1H, br), 6.11 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.96 (1H, s)。

融點：168-169℃。

元素分析：$C_{20}H_{16}Cl_2F_2N_2O_3S$：理論值：C, 50.75; H, 3.41; N, 5.92; S, 6.77; Cl, 14.98; F, 8.03;。實測值：C, 50.33;

H,3.40; N, 5.95; S, 6.90; Cl, 14.93; F, 8.04。

實施例169：1-[3-[[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]丙基]吡咯啶-2-酮



於實施例160得到之1-[3-[[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]丙基]吡咯啶-2-酮(143 mg，0.33 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3 ml)，並攪拌17小時。用乙酸乙酯(60 ml)稀釋，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，將殘餘物藉由矽膠層析(2%甲醇-乙酸乙酯)精製，再從乙醚中結晶，得到為針狀結晶之標題化合物(42 mg，60%)。

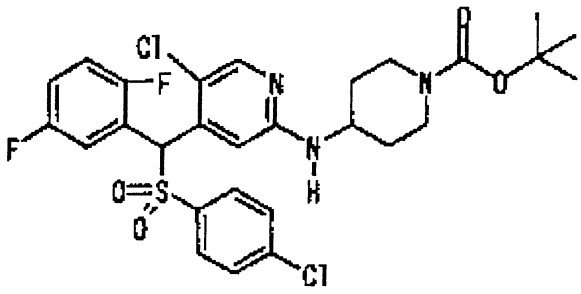
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.82 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.43 (2H, m), 3.35-3.50 (6H, m), 5.53 (1H, br), 6.12 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.96 (1H, s)。

融點：78-80℃。

元素分析：$C_{25}H_{23}Cl_2F_2N_2O_3S$：理論值：C, 54.16; H, 4.18; N, 7.58; S, 5.78; Cl, 12.79; F, 6.85;。實測值：C, 54.15;

H,4.37; N, 7.39; S, 5.60; Cl, 12.20; F, 6.64。

實施例170：4-[[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯

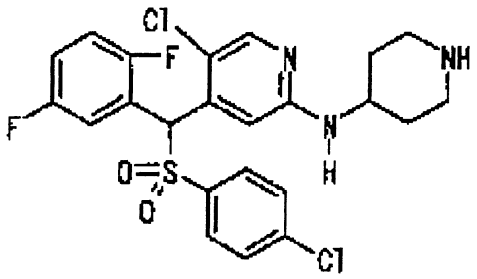


在實施例161得到之4-[[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(41 mg，0.070 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3 ml)，並攪拌20小時。用乙酸乙酯(80 ml)稀釋，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=4：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(41 mg，95%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.43 (2H, m), 1.47 (9H, s), 2.04 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.88 (1H, m), 4.08 (2H, m), 6.08 (1H, s), 6.89 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.46 (1H, m), 7.58 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.96 (1H, s)。

MS m/z:612 (M^++H)。

實施例171：4-[[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]哌啶二鹽酸鹽

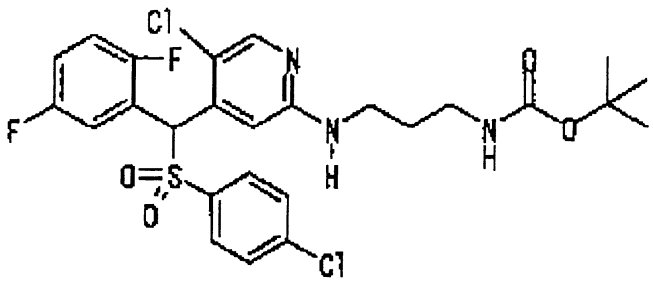


在4-[[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]哌啶-1-羧酸第三丁酯(41 mg，0.067 mmol)中，添加20%鹽酸-甲醇溶液，並攪拌2小時。將溶液於減壓下濃縮，得到之殘餘物溶於氯仿並再度濃縮，將得到之非晶質體於減壓下乾燥，得到標題化合物(34 mg，84%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ :1.90 (2H, m), 2.33 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.52 (2H, m), 4.10 (1H, m), 6.28 (1H, s), 7.09 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.75 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.89 (1H, s), 8.05 (1H, s)。

元素分析：$C_{23}H_{21}Cl_2F_2N_3O_2S \cdot 2HCl_2 \cdot H_2O$：理論值：C, 45.79; H, 4.18; N, 6.96; S, 5.31; Cl, 23.50; F, 6.30;。實測值：C, 45.48; H,4.17; N, 7.2; S, 5.24; Cl, 22.82; F, 6.02。

實施例172：3-[[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]丙基胺甲酸第三丁酯

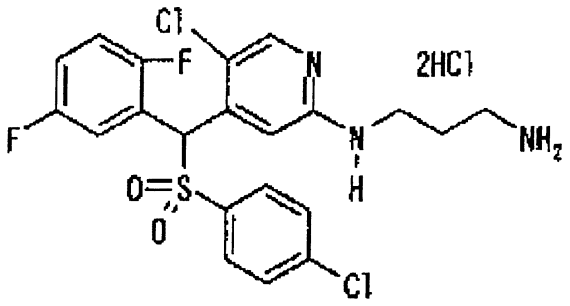


在實施例162得到之3-[[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]丙基胺甲酸第三丁酯(70 mg，0.13 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3 ml)，並攪拌20小時。用乙酸乙酯(80 ml)稀釋，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(61 mg，82%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.45 (9H, s), 1.77 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.42 (2H, m), 4.89 (1H, br), 5.36 (1H, br), 6.10 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, s)。

MS m/z:586 (M^++H)。

實施例173：N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]丙-1,3-二胺二鹽酸鹽



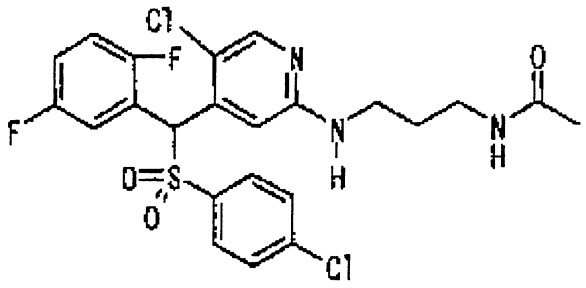
在3-[[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]丙基胺甲酸第三丁酯(70 mg，0.13 mmol)中，添加20%鹽酸-甲醇溶液(2 ml)，並攪拌2小時。將溶液於減壓下濃縮，得到之殘餘物從乙醇再結晶，得到為白色固體之標題化合物(42 mg，83%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ :1.83 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.33 (2H, m), 6.16 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (1H, s)。

融點：193-195℃。

元素分析：$C_{21}H_{19}Cl_2F_2N_3O_2S \cdot 2HCl$：理論值：C, 45.10; H, 3.78; N, 7.51; S, 5.73; Cl, 25.36; F, 6.79。實測值：C, 44.55; H,3.74; N, 7.52; S, 5.73; Cl, 25.09; F, 6.73。

實施例174：N-[3-[[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]丙基]乙醯胺



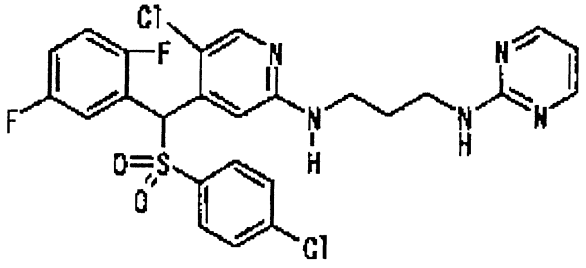
於N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]丙-1,3-二胺二鹽酸鹽(47 mg，0.084 mmol)之二氯甲烷(5.0 ml)溶液中，添加吡啶(17 μl，0.34 mmol)及乙酸酐(9.5 μl，0.10 mmol)，並攪拌1小時。將反應液濃縮，得到之殘餘物藉由矽膠層析(乙酸乙酯：甲醇=10：1)精製，得到標題化合物(35 mg，79%)。將其在乙醚中結晶化，得到白色固體(27 mg)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.80 (2H, m), 2.02 (3H, s), 3.36 (2H, m), 3.45 (2H, m), 5.25 (1H, br), 6.12 (1H, s), 6.15 (1H, m), 6.93 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (1H, s)。

融點：103-105℃。

FAB-MS:528.0740($C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_3O_3S$、計算值：528.0727)。

實施例175：N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-N'-(嘧啶-2-基)丙-1,3-二胺



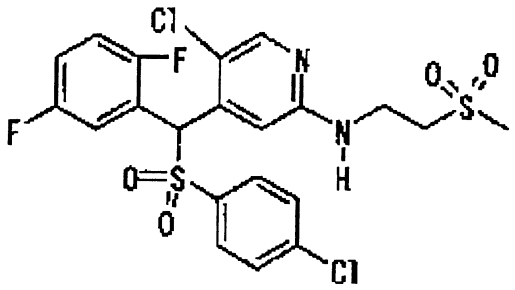
在實施例173得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]丙-1,3-二胺二鹽酸鹽(76 mg，0.136 mmol)之1,4-二氧雜環己烷(1.0 ml)溶液中，添加三乙胺(76 μl，0.54 mmol)及2-氯嘧啶(23 mg，0.20 mmol)，並於80℃攪拌19小時。將反應液放冷至室溫後，用乙酸乙酯稀釋。將其用水及飽和食鹽水洗淨及乾燥。將其濃縮，得到之殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：2)精製，得到標題化合物(50 mg，65%)。將其在乙醇中結晶化，得到白色固體(36 mg)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.94 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.59 (2H, m), 5.33 (1H, br), 5.60 (1H, br), 6.12 (1H, s), 6.56 (1H, t, J=4.8 Hz), 6.92 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.51 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.00 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=4.8 Hz)。

融點：176-178℃。

FAB-MS:564.0811($C_{25}H_{22}Cl_2F_2N_5O_2S$、計算值：564.0839)。

實施例176：5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[(2-甲磺醯基乙基)胺基]吡啶



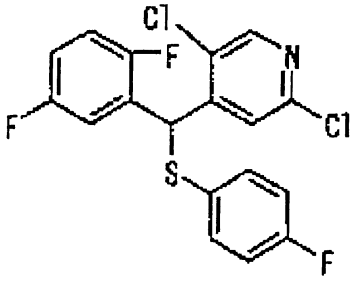
在實施例163得到之5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[(2-甲硫基乙基)胺基]吡啶(29 mg，0.061 mmol)之甲醇(3 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(15 mg)及30%過氧化氫水溶液(1.5 ml)，並攪拌20小時。用乙酸乙酯(80 ml)稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，從乙醚中結晶，得到為白色固體之標題化合物(24 mg，73%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.98 (3H, s), 3.37 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.94 (2H, m), 5.38 (1H, m), 6.10 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, s)。

融點：134-136℃。

元素分析：$C_{21}H_{18}Cl_2F_2N_2O_4S$：理論值：C, 47.11; H, 3.39; N, 5.23; S, 11.98。實測值：C, 46.80; H,3.35; N, 5.30; S, 11.84。

實施例177：2,5-二氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-氯苯硫基)甲基]吡啶



將參考例24得到之2,5-二氯-4-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]吡啶(1.22 g，4.8 mmol)溶於亞硫醯氯(5.0 ml)後，添加觸媒量之二甲基甲醯胺並攪拌4小時。

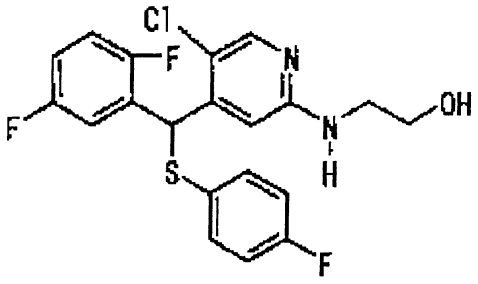
將反應液於減壓下濃縮，於殘餘物中添加1,4-二氧雜環己烷，並再度濃縮。將該殘餘物溶於二甲基甲醯胺(10 ml)，並於氮氣蒙氣下添加4-氟苯硫醇(730 mg，5.7 mmol)及碳酸鉀(2.07 g，15 mmol)，並於室溫攪拌24小時。在反應液中添加乙醚(120 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層用硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物從乙醇中結晶化，得到為無色針狀結晶之標題化合物(950 mg，49%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.92 (1H, s), 6.94-7.04 (4H, m), 7.19 (1H, m), 7.33-7.4 (2H, m), 7.57 (1H, s), 8.33 (1H, s)。

融點：95-97℃。

MS m/z:400 (M^++H)。

實施例178：2-[[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-氟苯硫基)甲基]吡啶-2-基]胺基]乙醇

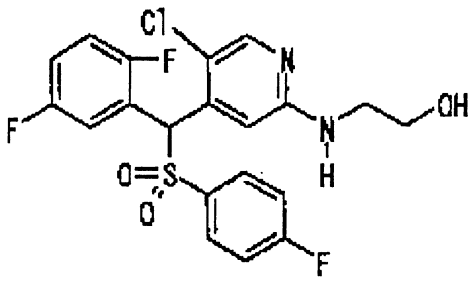


將2,5-二氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-氟苯硫基)甲基]吡啶(200 mg，0.50 mmol)與2-胺基乙醇(300 μl)之1,4-二氧雜環己烷(1.5 ml)溶液於氬氣蒙氣下，在120℃攪拌2日。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(120 mg，56%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.53 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.95 (1H, br), 5.89 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.90-7.00 (4H, m), 7.16 (1H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.99 (1H, s)。

MS m/z:425 (M^++H)。

實施例179：2-[[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-氟苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]乙醇



於2-[[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-氟苯硫基)甲基]吡啶-2-基]胺基]乙醇(119 mg，0.27 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3

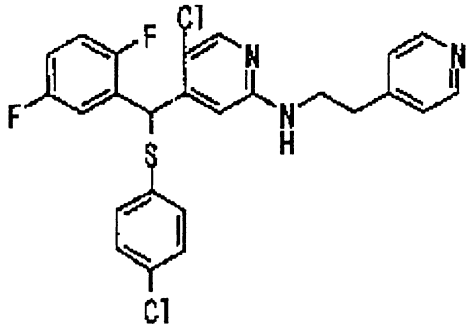
ml)，並攪拌19小時。用乙酸乙酯(80 ml)稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，再從乙醇中結晶，得到為針狀結晶之標題化合物(65 mg，56%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.61 (2H, m), 3.88 (2H, d, J=4.8 Hz), 6.09 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.49 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.95 (1H, s)。

融點：157-158℃。

元素分析：$C_{20}H_{16}ClF_3N_2O_3S$：理論值：C, 52.58; H, 3.53; N, 6.13; S, 7.02; Cl, 7.76; F, 12.48。實測值：C, 52.18; H,3.51; N, 6.19; S, 7.10; Cl, 7.82; F, 12.38。

實施例180：5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[2-(吡啶-4-基)乙胺基]吡啶



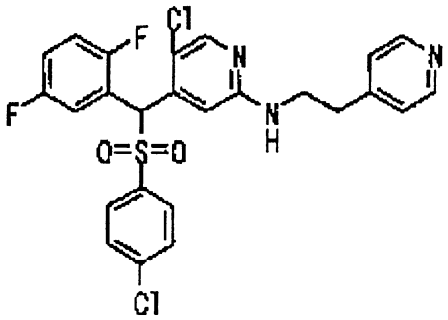
將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(220 mg，0.528 mmol)及4-(2-胺基乙基)吡啶(400 μl)之二氧雜環己烷(1.5 ml)溶液在封管中於120℃加熱3日。將反應液冷卻至室溫後，於減壓下濃縮。在得

到之殘餘物中加水，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，再將從甲醇：二氯甲烷=1：30之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為無色油狀物質之標題化合物(114 mg，0.227 mmol，43%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.90 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.54-3.65 (2H, m), 4.70-4.81 (1H, m), 5.96 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.90-7.03 (2H, m), 7.05-7.16 (3H, m), 7.22 (4H, s), 8.03 (1H, s), 8.53 (2H, d, J=6.1 Hz)。

MS m/z:501 (M^+)。

實施例181：5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[2-(吡啶-4-基)乙胺基]吡啶



在5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2- [2-(吡啶-4-基)乙胺基]吡啶(110 mg，0.219 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中於冰冷下添加30%過氧化氫水溶液(3 ml)及七鉬酸六銨四水合物(34 mg)。將反應液於室溫攪拌22小時後，於減壓下餾去甲醇。在得到之殘餘物中添加乙酸乙酯，並用

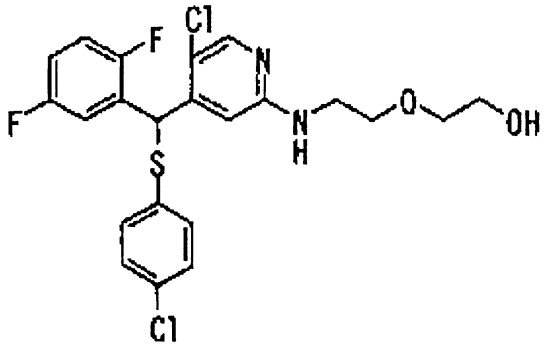
飽和碳酸氫鈉水溶液、硫代硫酸鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=2：3之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為淡黃白色固體之標題化合物(102 mg，0.191 mmol，87%)。將得到之固體用異丙醚-己烷洗淨後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物(87 mg)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.96 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.68 (2H, q, J=6.8 Hz), 4.72 (1H, t, J=6.1 Hz), 6.12 (1H, s), 6.89-6.96 (1H, m), 6.98-7.08 (1H, m), 7.20 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.24 (1H, s), 7.40-7.50 (3H, m), 7.60 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.56 (2H, d, J=5.9 Hz)。

融點：148-150℃。

元素分析：$C_{25}H_{19}N_3O_2Cl_2F_2S$：理論值：C, 56.19; H, 3.58; N, 7.86; Cl, 13.27; F, 7.11; S, 6.00;。實測值：C, 56.01; H,3.57; N, 7.93; Cl, 13.27; F, 7.04; S, 6.16。

實施例182：2-[2-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基胺基]乙氧基]乙醇

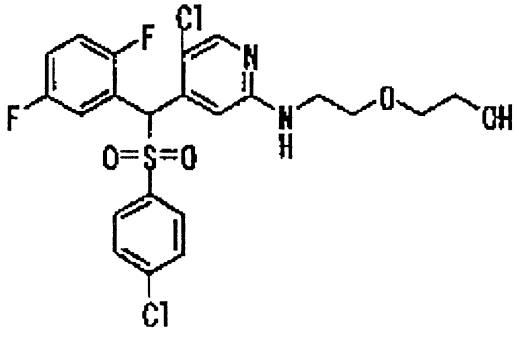


將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(210 mg，0.504 mmol)及2-(2-胺基乙氧基)乙醇(400 μl)之二氧雜環己烷(1.5 ml)溶液在封管中於120℃加熱3日。將反應液冷卻至室溫後，於減壓下濃縮。在得到之殘餘物中加水，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，再將從30%甲醇/二氯甲烷之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為無色油狀物質之標題化合物(85 mg，0.175 mmol，35%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.11 (1H, brs), 3.53 (2H, q, J=5.3 Hz), 3.61 (2H, t, J=4.4 Hz), 3.70 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.72-3.80 (2H, m), 4.95 (2H, t, J=5.6 Hz), 5.97 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.80-7.03 (2H, s), 7.08-7.17 (1H, m), 7.18-7.30 (4H, m), 8.03 (1H, s)。

MS m/z:484 (M^+)。

實施例183：2-[2-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基胺基]乙氧基]乙醇



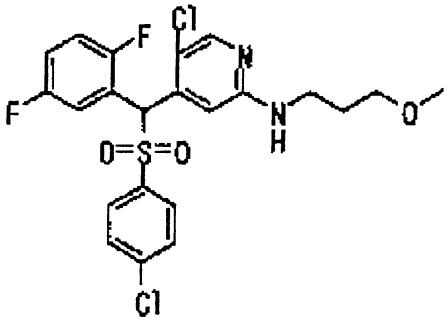
在2-[2-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基胺基]乙氧基]乙醇(80 mg，0.155 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中於冰冷下添加30%過氧化氫水溶液(3 ml)及七鉬酸六銨四水合物(32 mg)。將反應液於室溫攪拌24小時後，於減壓下餾去甲醇。在得到之殘餘物中添加乙酸乙酯，並用飽和碳酸氫鈉水溶液、硫代硫酸鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=2：3之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為無定形狀物質之標題化合物(70 mg，0.135 mmol，87%)。將得到之無定形狀物質用乙醚-己烷洗淨後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物(55 mg)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.11 (1H, brs), 3.55-3.63 (2H, m), 3,66 (2H, t, J=4.5 Hz), 3.74 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.78-3.85 (2H, m), 5.03-5.13 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.89-6.97 (1H, m), 6.98-7.08 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.48-7.56 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.00(1H, s)。

融點：113-115℃。

元素分析：$C_{22}H_{20}N_2O_4Cl_2F_2S$：理論值：C, 51.07; H, 3.90; N, 5.41; Cl, 13.70; F, 7.34; S, 6.20;。實測值：C, 50.81; H,3.83; N, 5.49; Cl, 13.64; F, 7.46; S, 6.34。

實施例184：5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[(3-甲氧丙基)胺基]吡啶



將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(216 mg，0.518 mmol)及3-甲氧基丙胺(200 μl)之二氧雜環己烷(1.5 ml)溶液在封管中於120℃加熱3日。將反應液冷卻至室溫後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到淡黃色油狀物質(101 mg)。

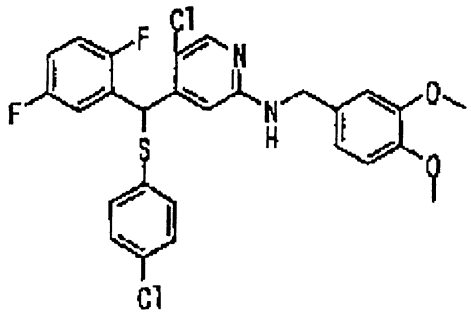
在得到之淡黃色油狀物質(101 mg)之甲醇(6 ml)溶液中，於冰冷下添加30%過氧化氫水溶液(3 ml)及七鉬酸六銨四水合物(41 mg)。將反應液於室溫攪拌16小時後，於減壓下餾去甲醇。在得到之殘餘物中添加乙酸乙酯，並用飽和碳酸氫鈉水溶液、硫代硫酸鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(90 mg，0.180 mmol，35%)。將得到之固體用乙醚-己烷洗淨後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物(64 mg)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.87-1.98 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.46 (2H, q, J=6.1 Hz), 3.55 (2H, t, J=5.8 Hz), 5.09 (1H, brt, J=5.3 Hz), 6.13 (1H, s), 6.88-6.96 (1H, m), 6.98-7.08 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.50-7.57 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.98 (1H, s)。

融點：146-148℃。

元素分析：$C_{22}H_{20}N_2O_3Cl_2F_2S$：理論值：C, 52.70; H, 4.02; N, 5.59; Cl, 14.14; F, 7.58; S, 6.40;。實測值：C, 52.72; H,3.95; N, 5.78; Cl, 14.14; F, 7.75; S, 6.54。

實施例185：5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(3,4-二甲氧基苄胺基)吡啶

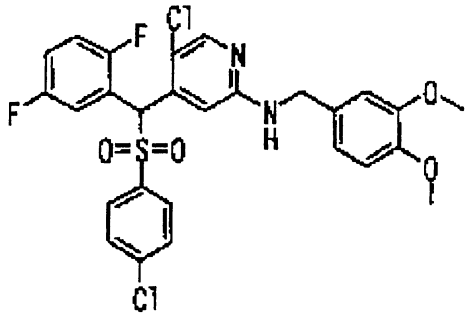


將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(218 mg，0.523 mmol)及3,4-二甲氧基苄胺(400 μl)之二氧雜環己烷(1.5 ml)溶液在封管中於120℃加熱3日。將反應液冷卻至室溫後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=4：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為無定形狀物質之標題化合物(140 mg，0.256 mmol，49%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.42 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.99 (1H, t, J=5.6 Hz), 5.95 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.80-7.02 (6H, m), 7.12-7.21 (4H, m), 8.05 (1H, s)。

MS m/z:547 (M^++H)。

實施例186：5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(3,4-二甲氧基苄胺基)吡啶



在5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(3,4-二甲氧基苄胺基)吡啶(131 mg，0.239 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中於冰冷下添加30%過氧化氫水溶液(3 ml)及七鉬酸六銨四水合物(31 mg)。將反應液於室溫攪拌16小時後，於減壓下餾去甲醇。在得到之殘餘物中添加乙酸乙酯，並用飽和碳酸氫鈉水溶液、硫代硫酸鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，再將從35%乙酸乙酯/己烷之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(75 mg，0.129 mmol，54%)。將得到之白色固體用乙醚-己烷洗淨後，過濾，得到為白色粉末之

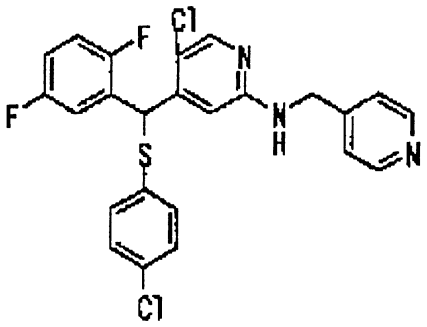
標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.89 (6H, s), 4.48-4.51 (2H, m), 5.08-5.15 (1H, m), 6.12 (1H, s), 6.85-7.05 (5H, m), 7.24 (1H, s), 7.28-7.35 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.01 (1H, s)。

融點：204-206℃。

元素分析：$C_{27}H_{22}N_2O_4Cl_2F_2S$：理論值：C, 55.97; H, 3.83; N, 4.83; Cl, 12.24; F, 6.56; S, 5.53;。實測值：C, 56.05; H,3.82; N, 4.87; Cl, 12.30; F, 6.60; S, 5.73。

實施例187：5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[(吡啶-4-基甲基)胺基]吡啶

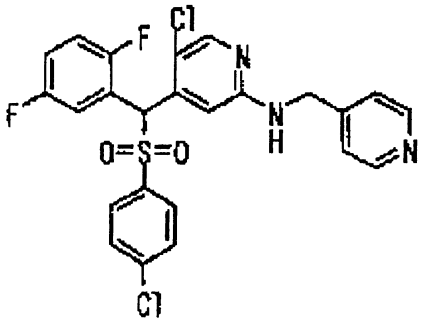


將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(229 mg，0.550 mmol)及4-胺甲基吡啶(200 μl)之二氧雜環己烷(1.5 ml)溶液在封管中於120℃加熱3日。將反應液冷卻至室溫後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=1：3之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為無定形狀物質之標題化合物(37 mg，0.076 mmol，14%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.55 (2H, d, J=6.1 Hz), 5.06 (1H, t, J=6.0 Hz), 5.94 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.90-7.09 (3H, m), 7.13-7.30 (6H, m), 8.05 (1H, s), 8.55 (2H, d, J=6.1 Hz)。

MS m/z:488 (M^++H)。

實施例188：5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[(吡啶-4-基甲基)胺基]吡啶



在5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-[(吡啶-4-基甲基)胺基]吡啶(35 mg，0.072 mmol)之甲醇(2 ml)溶液中於冰冷下添加30%過氧化氫水溶液(3 ml)及七鉬酸六銨四水合物(23 mg)。將反應液於室溫攪拌22小時後，於減壓下餾去甲醇。在得到之殘餘物中添加乙酸乙酯，並用飽和碳酸氫鈉水溶液、硫代硫酸鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，再將從甲醇：二氯甲烷=1：30之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到淡黃色固體。將得到之淡黃色固體用乙醚-己烷洗淨後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物(16 mg，0.031 mmol，

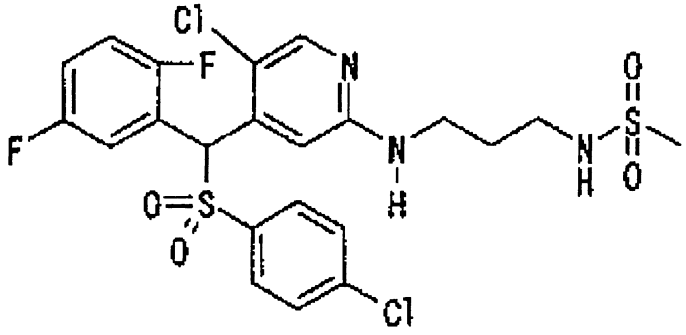
43%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.63 (2H, dd, J=6.1, 2.9 Hz), 5.20 (1H, t, J=6.4 Hz), 6.11 (1H, s), 6.87-6.95 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.30 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.02 (1H, s), 8.59 (2H, d, J=6.0 Hz)。

融點：141-142℃。

FAB-MS:520.0465($C_{24}H_{18}O_2N_3Cl_2F_2S$、計算值：520.0461)。

實施例189：N-[3-[[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]丙基]甲磺醯胺



在實施例173得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]丙-1,3-二胺二鹽酸鹽(60 mg，0.107 mmol)之二氯甲烷溶液(5.0 ml)中添加三乙胺(70 μl，0.05 mmol)及甲磺醯氯(10 μl，0.13 mmol)，並攪拌20分鐘。在反應液中添加乙醚(50 ml)，並用水及飽和食鹽水洗淨後乾燥。將溶液於減壓下濃縮，得到之殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，得到標題化合物(60 mg，99%)。將其從乙醇中結晶化，得到白色固體(46

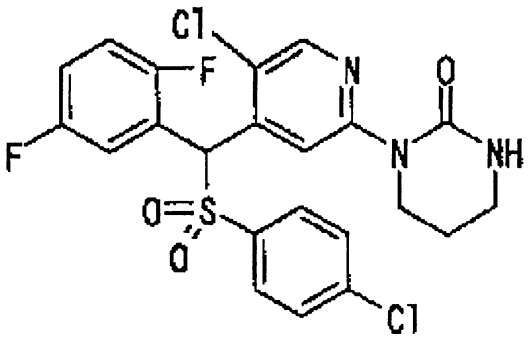
mg)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.86 (2H, quint, J=6.0 Hz), 2.95 (3H, s), 3.21 (2H, q, J=6.0 Hz), 3.55 (2H, q, J=6.0 Hz), 4.99 (1H, br), 5.65 (1H, br), 6.11 (1H, s), 6.91 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, s)。

融點：138-139℃。

元素分析：$C_{22}H_{21}Cl_2F_2N_3O_4S_2$：理論值：C, 46.81; H, 3.75; N, 7.44; S, 11.36; F, 6.73; Cl, 12.56;。實測值：C, 46.81; H,3.72; N, 7.43; S, 11.39; F, 6.80; Cl, 12.41。

實施例190：1-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]四氫嘧啶-2-酮



在實施例173得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]丙-1,3-二胺二鹽酸鹽(51 mg，0.091 mmol)之二氯甲烷溶液(5.0 ml)中添加三乙胺(51 μl，0.36 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(16.2 mg，0.10 mmol)，並攪拌17小時。在反應液中添加乙酸乙酯(80 ml)，並用水及飽和食鹽水洗淨後乾燥。將溶液於減壓下濃縮，得到之殘餘

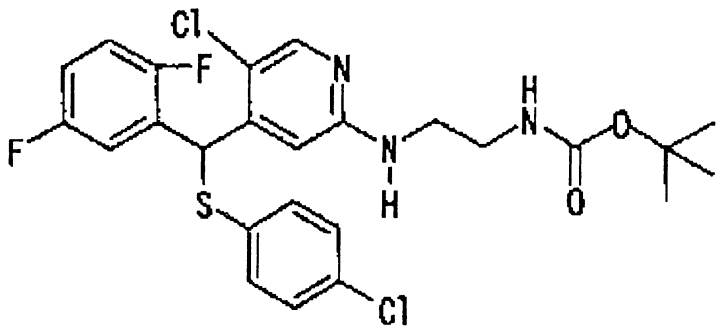
物溶於二甲基甲醯胺(1.0 ml)，添加碳酸鉀(27.2 mg，0.2mol)，並在50℃加熱攪拌24小時。冷卻至室溫後加水並用乙酸乙酯(60 ml)稀釋後，分取有機層並用飽和食鹽水洗淨。將溶液乾燥後，於減壓下濃縮，將得到之殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=1：2)精製，得到為白色固體之標題化合物(15 mg，99%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.12 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.99 (2H, m), 5.22 (1H, br), 6.26 (1H, s), 6.96 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.68 (1H, m), 7.76 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1H, s), 8.93 (1H, s)。

MS m/z:512 (M^++H)。

融點：>230℃。

實施例191：2-[[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]乙胺甲酸第三丁酯



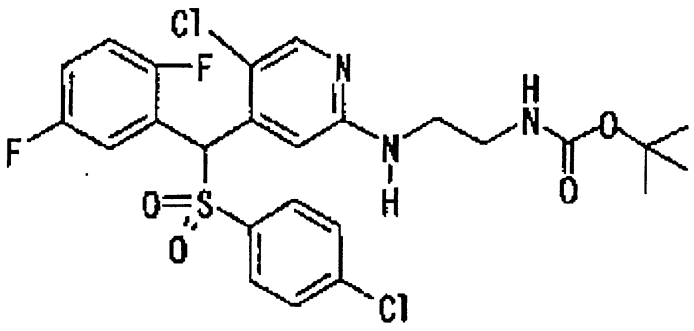
將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(610 mg，1.46 mmol)與(2-胺乙基)胺甲酸第三丁酯(700 mg，4.38 mmoll)之1,4-二氧雜環己烷(6.0 ml)溶液於氬氣蒙氣下，在120℃攪拌4日。冷卻至室溫

後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=4：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(176 mg，22%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.43 (9H, s), 3.36 (2H, m), 3.42 (2H, m), 5.01 (1H, br), 5.12 (1H, br), 5.95 (1H, s), 6.90-7.04 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.21 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (1H, s)。

MS m/z:540 (M^++H)。

實施例192：2-[[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]乙胺甲酸第三丁酯



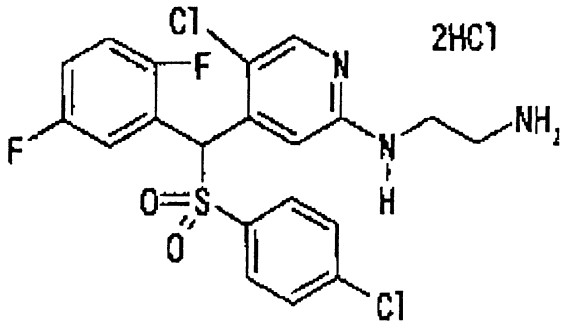
於2-[[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]乙胺甲酸第三丁酯(176 mg，0.32 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3 ml)，並攪拌20小時。用乙酸乙酯(80 ml)稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。將溶液於減壓下濃縮後，將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到為油狀物質之標題化合物(148 mg，81%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.45 (9H, s), 3.39 (2H, m),

3.49 (2H, m), 5.03 (1H, br), 5.29 (1H, br), 6.12 (1H, s), 6.91 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.98 (1H, s)。

MS m/z:572 (M^++H)。

實施例193：N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]乙-1,2-二胺二鹽酸鹽



於2-[[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]乙胺甲酸第三丁酯(146 mg，0.25 mmol)中，添加20%鹽酸-甲醇溶液(1 ml)，並攪拌1小時。將溶液於減壓下濃縮後，將得到之殘餘物從乙醇中結晶，得到標題化合物(106 mg，76%)。

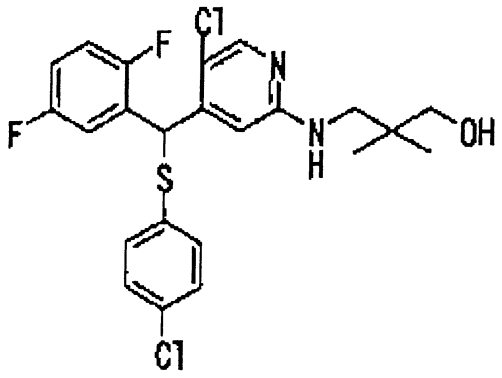
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ :2.99 (2H, m), 3.51 (2H, m), 6.17 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.52 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.04 (1H, s)。

融點：163-166℃。

元素分析：$C_{20}H_{17}Cl_2F_2N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$：理論值：C, 43.34; H, 3.64; N, 7.58; S, 5.78; Cl, 25.59; F, 6.86。實測

值：C, 43.32; H,3.55; N, 7.67; S, 5.83; Cl, 25.84; F, 6.87。

實施例194：3-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基胺基]-2,2-二甲基丙-1-醇

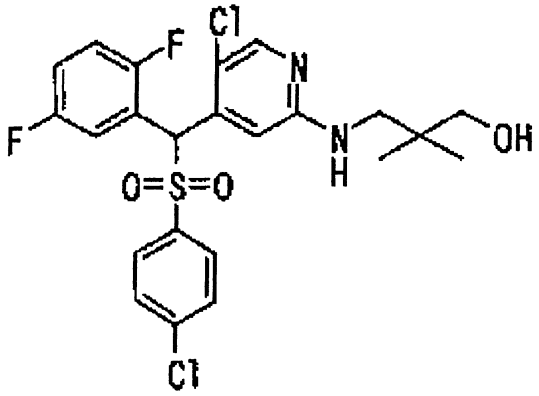


將實施例54得到之2,5-二氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(191 mg，0.458 mmol)及3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇(515 mg，5.00 mmol)之二氧雜環己烷(1.5 ml)溶液在封管中於120℃加熱3日。將反應液冷卻至室溫後，於減壓下濃縮。在得到之殘餘物中添加乙酸乙酯，並用水及飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為無定形狀物質之標題化合物(199 mg，0.412 mmol，90%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :0.91 (6H, s), 3.12-3.28 (4H, m), 4.73 (1H, t, J=6.4 Hz), 4.87 (1H, brs), 5.92 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.92-7.07 (2H, m), 7.16-7.32 (5H, m), 7.96 (1H, m)。

MS m/z:483 (M^++H)。

實施例195：3-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基胺基]-2,2-二甲基丙-1-醇



在3-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基胺基]-2,2-二甲基丙-1-醇(188 mg，0.389 mmol)之甲醇(6 ml)溶液中於冰冷下添加30%過氧化氫水溶液(3 ml)及七鉬酸六銨四水合物(35 mg)。將反應液於室溫攪拌13小時後，於減壓下餾去甲醇。在得到之殘餘物中添加乙酸乙酯，並用飽和碳酸氫鈉水溶液、硫代硫酸鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到白色固體。將得到之白色固體藉由乙醚-己烷固體化，洗淨後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物(156 mg，0.303 mmol，78%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :0.94 (3H, s), 0.95 (3H, s), 3.20 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.27 (2H, d, J=7.1 Hz), 4.68 (1H, brs), 4.94 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.09 (1H, s), 6.86-6.95 (1H,

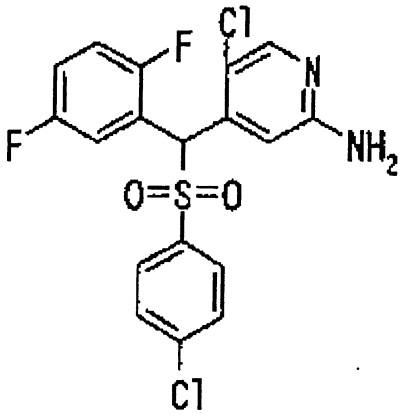
m), 7.00-7.09 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.40-7.52 (3H, m), 7.60 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.94 (1H, s)。

融點：176-178℃。

元素分析：$C_{23}H_{22}N_2O_3Cl_2F_2S$：理論值：C, 53.60; H, 4.30; N, 5.44; Cl, 13.76; F, 7.37; S, 6.22。實測值：C, 53.50; H,4.26; N, 5.44; Cl, 13.78; F, 7.31; S, 6.30。

實施例196

[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺



在實施例186得到之5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(3,4-二甲氧基苄胺基)吡啶(43 mg，0.074 mmol)之乙腈(4 ml)/水(1 ml)混合溶液中，於冰冷下添加硝酸二銨鈰(IV)(100 mg)，並攪拌1.5小時。在反應溶液中添飽和碳酸氫鈉水溶液，並用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物藉由矽膠薄層層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到為淡黃色粉末之標題化合物(12 mg，0.028 mmol，

38%)。

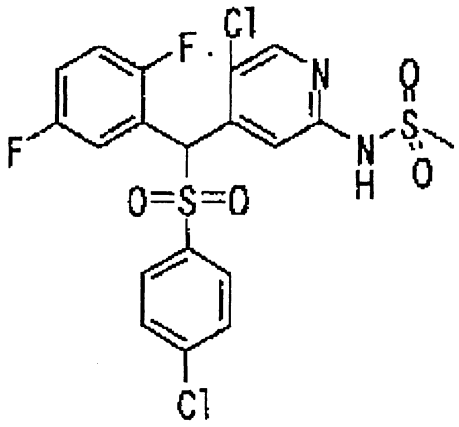
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.65 (2H, brs), 6.13 (1H, s), 6.89-6.98 (1H, m), 7.00-7.09 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49-7.57 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, s)。

融點：147-150℃。

MS m/z:429 (M^++H)。

元素分析：$C_{18}H_{12}N_2O_2Cl_2F_2S$：理論值：C, 50.36; H, 2.82; N, 6.53; Cl, 16.52; F,8.85; S, 7.47。實測值：C, 50.46; H,2.68; N, 6.63; Cl, 16.42; F, 9.00; S, 7.66。

實施例197：N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲磺醯胺



在實施例196得到之[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺 (106 mg，0.247 mmol)之吡啶(2 ml)溶液中，於冰冷下添加甲磺醯氯(29 μl，0.370 mmol)。將反應液於室溫攪拌3日後，減壓濃縮，在得到之

濃縮殘餘物中添加乙酸乙酯，並用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(58 mg，0.114 mmol，46%)。將得到之白色固體用己烷-乙醚洗淨後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物(28 mg)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.35 (3H, s), 6.19 (1H, s), 6.90-6.99 (1H, m), 7.01-7.10 (1H, m), 7.42-7.53 (3H, m), 7.60-7.70 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.32 (1H, s)。

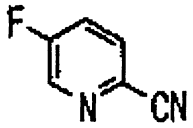
融點：220-222℃。

MS m/z:507 (M^++H)。

FAB-MS:506.9824($C_{19}H_{15}O_4N_2Cl_2F_2S_2$、計算值：506.9818)。

元素分析：$C_{19}H_{14}N_2O_4Cl_2F_2S_2$：理論值：C, 44.98; H, 2.78; N, 5.52; Cl, 13.98; F,7.49; S, 12.64。實測值：C, 45.35; H,2.85; N, 5.63; Cl, 13.49; F, 7.34; S, 12.69。

參考例35：5-氟吡啶-2-甲腈



在氟化氫-吡啶(100 ml)中，冰冷下添加5-胺基-2-氰基吡啶(24.5 g，0.206 mol)並攪拌10分鐘。繼而，添加亞硝酸鈉(15.6 g，0.226 mol)並攪拌10分鐘後，於50℃攪拌2小

時。在反應溶液中添加20%氫氧化鈉水溶液並以乙醚萃取。將得到之有機層用硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為無色針狀結晶之標題化合物(16.0 g，0.131 mmol，64%)。

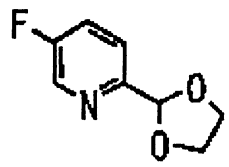
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :7.57 (1H, ddd, J=8.6, 8.6, 3.1 Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.6, 4.4 Hz), 8.60 (1H, d, J=3.1 Hz)。

IR (ATR) cm^{-1}:3095, 2237, 1577, 1467, 1409, 1375, 1272, 1240, 1197, 1120, 1010。

MS m/z:122 (M^++H)。

EI-MS:122.0293($C_6H_3FN_2$、計算值：122.0280)。

參考例36：2-(1,3-二氧雜戊環-2-基)-5-氟吡啶



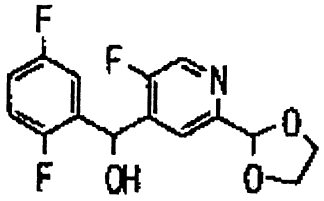
於-75℃在5-氟吡啶-2-甲腈(6.54 g，53.8 mmol)之二氯甲烷(150 ml)溶液中，滴入氫化二異丁基鋁(1.01 M己烷溶液，58 ml，58.9 mmol)，並攪拌3小時。在同溫度下添加鹽酸(80 ml)(濃鹽酸：水=1：3)，並升溫至室溫。將二氯甲烷層分離後，於水層中添加碳酸氫鈉，並用乙醚萃取。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將先前得到之二氯甲烷層用水洗淨，並用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。

在合併之殘餘物之苯(150 ml)溶液中，添加對甲苯磺酸一水合物(1.02 g，5.36 mmol)及乙二醇(30 ml，0.536 mol)，並在加熱回流下攪拌2小時。冷卻後，在反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並用乙醚萃取，用飽和食鹽水洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為紅褐色油狀物質之標題化合物(3.33 g，19.7 mmol，37%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.02-4.21 (4H, m), 5.85 (1H, s), 7.45 (1H, ddd, J=8.3, 8.3, 2.9 Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.3, 4.5 Hz), 8.48 (1H, d, J=2.9 Hz)。

MS m/z:170 (M^++H)。

參考例37：4-[(2,5-二氟苯基)羥甲基]-2-(1,3-二氧雜戊環-2-基)-5-氟吡啶



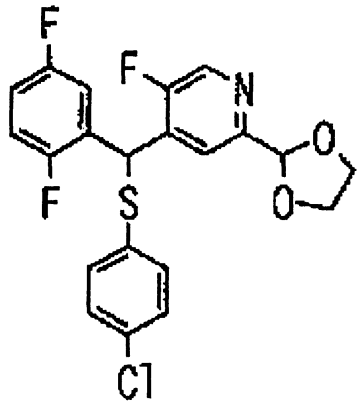
於-75℃，在氬氣蒙氣下於2-(1,3-二氧雜戊環-2-基)-5-氟吡啶(690 mg，4.08 mmol)之四氫呋喃(100 ml)溶液中添加二異丙基胺化鋰(1.8 M庚烷溶液，12 ml，21.5 mmol)，並攪拌2小時。在反應溶液中滴入2,5-二氟苄醛(2.1 ml，19.5 mmol)，並攪拌2.5小時。在反應液中添加水及飽和碳酸氫鈉水溶液後，用乙醚萃取，並用飽和食鹽水洗淨。將得到

之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯(=3：1)溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(2.53 g，8.03 mmol，73%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.65 (1H, d, J=4.6 Hz), 4.05-4.21 (4H, m), 5.84 (1H, s), 6.35 (1H, d, J=4.6 Hz), 6.96-7.05 (2H, m), 7.09-7.26 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.40 (1H, d, J=1.5 Hz)。

MS m/z:312 (M^++H)。

實施例198：4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(1,3-二氧雜戊環-2-基)-5-氟吡啶



於氬氣蒙氣下，在4-[(2,5-二氟苯基)羥甲基]-2-(1,3-二氧雜戊環-2-基)-5-氟吡啶(2.5 g，8.03 mmol)之二氯甲烷溶液(30 ml)中，於冰冷下添加三乙胺(1.7 ml，12.0 mmol)及甲磺醯氯(850 μl，10.4 mmol)，並在室溫攪拌2小時。在反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液後，用乙醚萃取。將溶液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，將溶液於減

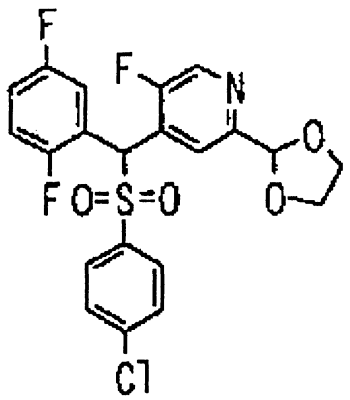
壓下濃縮。

在殘餘物之二甲基甲醯胺(20 ml)溶液中，添加4-氯苯硫醇(1.39 g，9.64 mmol)及碳酸鉀(1.66 g，12.0 mmol)，並在50℃加熱攪拌3小時。冷卻至室溫後，將反應溶液用乙醚稀釋，用水及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，在將從己烷：乙酸乙酯=4：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為黃色油狀物質之標題化合物(2.86 g，5.85 mmol，81%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.06-4.18 (4H, m), 5.82 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.96-7.03 (2H, m), 7.20-7.28 (5H, m), 7.71 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.38 (1H, d, J=1.2 Hz)。

MS m/z:438 (M^++H)。

實施例199：4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(1,3-二氧雜戊環-2-基)-5-氟吡啶



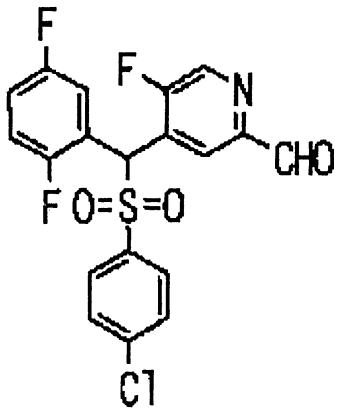
於4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(1,3-二氧雜戊環-2-基)-5-氟吡啶(2.80 g，6.39 mmol)之甲醇(50 ml)溶液

中，添加七鉬酸六銨四水合物(200 mg)及30%過氧化氫水溶液(30 ml)，並攪拌3小時。加水，濾取析出之固體，並用水洗淨。將得到之固體溶於乙酸乙酯，用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層於減壓下濃縮，得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，並將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(1.39 g，2.96 mmol，46%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.08-4.28 (4H, m), 4.08-4.28 (4H, m), 5.88 (1H, s), 6.10 (1H, s), 6.94-7.00 (1H, m), 7.03-7.10 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.66-7.70 (1H, m), 8.17 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.41 (1H, s)。

MS m/z:470 (M^++H)。

實施例200：[4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-2-基]甲醛



在4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(1,3-二氧雜戊環-2-基)-5-氟吡啶(2.60 g，5.53 mmol)之1,4-二氧雜環

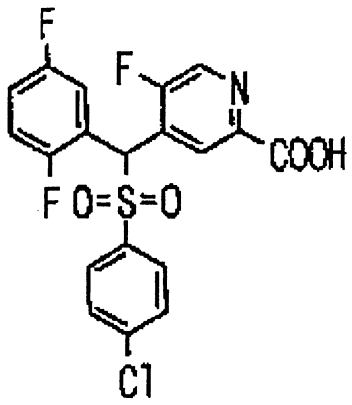
己烷(40 ml)溶液中，添加濃鹽酸(20 ml)，並於室溫攪拌5小時。將溶媒於減壓下濃縮後，在殘餘物中添加乙酸乙酯，並用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，並將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(1.86 g，4.37 mmol，79%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.13 (1H, s), 6.93-6.99 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.60 (1H, s), 10.06 (1H, s)。

MS m/z:426 (M^++H)。

實施例201

4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶羧酸



於[4-(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-2-基]甲醛(700 mg，1.64 mmol)之甲酸(10 ml)溶液中，添加30%過氧化氫水溶液(562 μl，4.93 mmol)，並於室溫攪

拌2.5小時。在反應溶液中加水，濾取析出之固體，並用水洗淨。將得到之殘餘物溶於乙酸乙酯，用飽和氯化銨水溶液、水及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物從乙醇中再結晶，得到為白色粉末之標題化合物(656 mg，1.48 mmol，91%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.14 (1H, s), 6.93-7.00 (1H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.75-7.79 (1H, m), 8.47 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=5.6 Hz)。

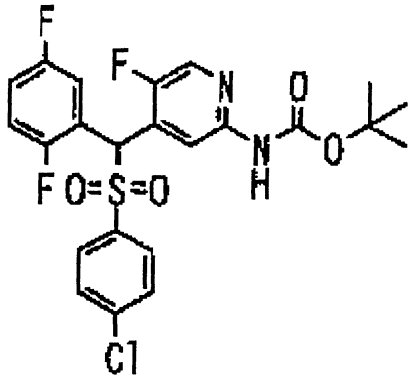
IR (ATR) cm^{-1}:3288, 2942, 1751, 1722, 1693, 1608, 1575, 1492, 1398, 1326, 1290, 1241, 1182, 1147, 1089, 1043, 1014。

融點：208-209℃。

MS m/z:442 (M^++H)。

元素分析：$C_{19}H_{11}ClF_3NO_4S \cdot 0.75\ H_2O$：理論值：C, 50.12; H, 2.77; Cl, 7.79; F, 12.52; N, 3.08; S, 7.04。實測值：C, 50.49; H, 2.97; Cl, 7.53; F, 12.02; N, 3.11; S, 6.89。

實施例202：[4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯

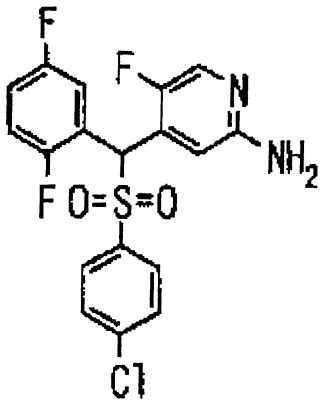


在氬氣蒙氣下，於4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶羧酸(240 mg，0.543 mmol)之第三丁醇(2 ml)與甲苯(5 ml)之混合溶液中，添加二苯基磷醯胺(162 μl，0.762 mmol)及三乙胺(151 μl，1.09 mmol)，並於加熱回流下攪拌15小時。冷卻後，在反應液中添加乙酸乙酯，並以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(181 mg，0.353 mmol，65%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.57 (9H, s), 6.07 (1H, s), 6.93-6.99 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.49 (1H, brs), 7.70 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.71-7.75 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=4.9 Hz)。

MS m/z:442 (M^+-tBu+2H)。

實施例203：[4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-2-基]胺



在[4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(170 mg，0.331 mmol)之乙醇(5 ml)溶液中，添加濃鹽酸(5 ml)，並於室溫攪拌2小時。將反應溶液於減壓下濃縮後，在殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將殘餘物從己烷：乙酸乙酯中再結晶，得到為淡紫色粉末之標題化合物(110 mg，0.266 mmol，81%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.51 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.92-6.97 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.61-7.65 (1H, m), 7.63 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.86 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:3645, 3174, 1631, 1583, 1565, 1496, 1427, 1396, 1330, 1278, 1236, 1178, 1151, 1085, 1014。

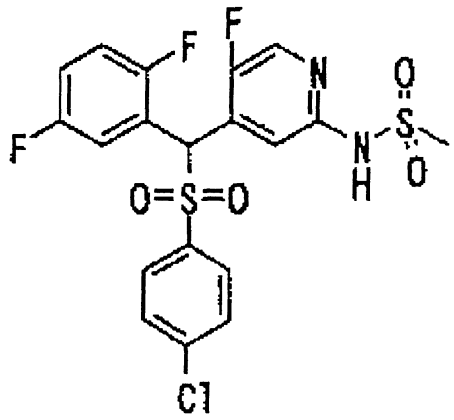
融點：181-183℃。

MS m/z:413 (M^++H)。

元素分析：$C_{18}H_{12}ClF_3N_2O_2S$：理論值：C, 52.37; H, 2.93; Cl, 8.59; F, 13.81; N, 6.79; S, 7.77。實測值：C, 52.09; H,

2.88; Cl, 8.57; F, 13.54; N, 6.90; S, 7.81。

實施例204：N-[4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-2-基]甲磺醯胺



在[4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-2-基]胺(54 mg，0.131 mmol)及吡啶(16 μl，0.197 mmol)之二氯甲烷溶液(5 ml)中於冰冷下添加甲磺醯氯(12 μl，0.157 mmol)。將反應液在室溫攪拌7小時後，添加吡啶(16 μl，0.197 mmol)及甲磺醯氯(12 μl，0.157 mmol)。將反應液在室溫攪拌17小時後，添加吡啶(16 μl，0.197 mmol)及甲磺醯氯(12 μl，0.157 mmol)。將反應液在室溫攪拌2小時後，添加吡啶(16 μl，0.197 mmol)及甲磺醯氯(12 μl，0.157 mmol)。將反應液在室溫攪拌21小時後，添加吡啶(16 μl，0.197 mmol)及甲磺醯氯(12 μl，0.157 mmol)。將反應液在室溫攪拌2小時後，於減壓下濃縮，在得到之濃縮殘餘物中添加乙酸乙酯，並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：

乙酸乙酯=2：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(54 mg，0.110 mmol，84%)。將得到之白色固體用己烷-乙醚洗淨後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.30 (3H, s), 6.06 (1H, s), 6.90-6.99 (1H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58-7.69 (3H, m), 7.83-7.91 (2H, m), 8.21 (1H, s)。

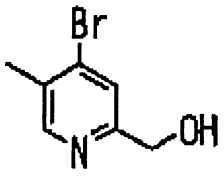
融點：217-219℃。

MS m/z:490 (M^+)。

EI-MS:490.0008($C_{19}H_{14}O_4N_2ClF_3S_2$、計算值：490.0036)。

元素分析：$C_{19}H_{14}N_2O_4ClF_3S_2$：理論值：C, 46.49; H, 2.87; N, 5.71; Cl, 7.22; F, 11.61; S, 13.06。實測值：C, 46.90; H, 2.95; N, 5.78; Cl, 7.33; F, 11.56; S, 13.04。

參考例38：(4-溴-5-甲基吡啶-2-基)甲醇



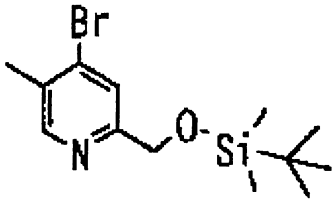
於氬氣蒙氣下，在4-溴-2,5-二甲基吡啶1-氧化物(9.8 g，48.5 mmol)之二氯甲烷溶液(100 ml)中，於冰冷下添加三氟乙酸酐(20.6 ml，0.146 mol)攪拌20分鐘後，在室溫攪拌7.5小時。將反應溶液於減壓下濃縮。在殘餘物之二氯甲烷溶液(50 ml)中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(100 ml)，並攪拌14小時。將反應溶液用二氯甲烷萃取，以無水硫酸鈉

乾燥後，將溶液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=1：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為黃色粉末之標題化合物(8.17 g，40.4 mmol，83%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.38 (3H, s), 3.42 (1H, s), 4.71 (2H, s), 7.48 (1H, s), 8.35 (1H, s)。

MS m/z:202 (M^++H)。

參考例39：4-溴-2-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-5-甲基吡啶



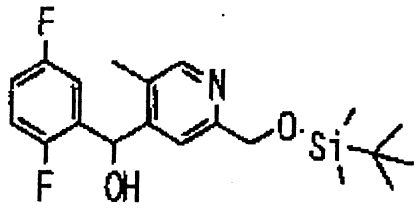
於氬氣蒙氣下，在(4-溴-5-甲基吡啶-2-基)甲醇(7.96g，39.4 mmol)之二氯甲烷溶液(100 ml)中於冰冷下添加咪唑(2.95 g，43.3 mmol)、4-二甲胺基吡啶(481 mg，3.94 mmol)及第三丁基氯二甲基矽烷(6.53 g，43.3 mmol)，在室溫攪拌1小時。於反應溶液中加水，並用二氯甲烷萃取，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=4：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為淡黃色油狀物質之標題化合物(12.4 g，39.4 mmol，定量性產出)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :0.12 (6H, s), 0.96 (9H, s),

2.36 (3H, s), 4.78 (2H, s), 7.67 (1H, s), 8.29 (1H, s)。

MS m/z:316 (M^++H)。

參考例40：2-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[(2,5-二氟苯基)羥甲基]-5-甲基吡啶



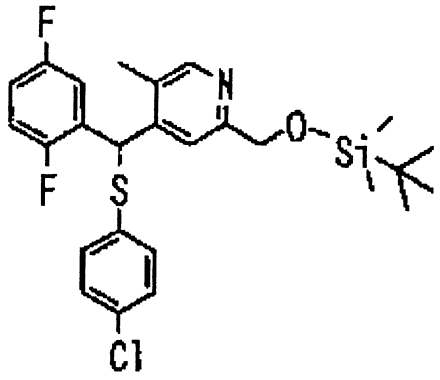
於-78℃及氬氣蒙氣下，在4-溴-2-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-5-甲基吡啶(200 mg，0.632 mmol)之乙醚(3 ml)溶液中添加正丁基鋰(1.58 M己烷溶液，400 μl，0.632 mmol)，並攪拌1小時。於反應溶液中滴入2,5-二氟苄醛(69 μl，0.632 mmol)，並攪拌1小時。在反應溶液中添加水及飽和碳酸氫鈉水溶液後，用乙醚萃取，並用飽和食鹽水洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=2：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(178 mg，0.469 mmol，74%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :0.06 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.91 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.52 (1H, brs), 4.79 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.95-7.10 (3H, m),7.58 (1H, s), 8.27 (1H, s)。

MS m/z:380 (M^++H)。

實施例205：2-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[[(4-氯

苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶



在氬氣蒙氣下，於2-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[(2,5-二氟苯基)羥甲基]-5-甲基吡啶(8.0 g，21.1 mmol)之二氯甲烷溶液(100 ml)中，於冰冷下添加三乙胺(4.41 ml，31.7 mmol)及甲磺醯氯(2.2 ml，27.4 mmol)，並在室溫攪拌50分鐘。在反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液後，以乙醚萃取。將溶液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶液於減壓下濃縮。

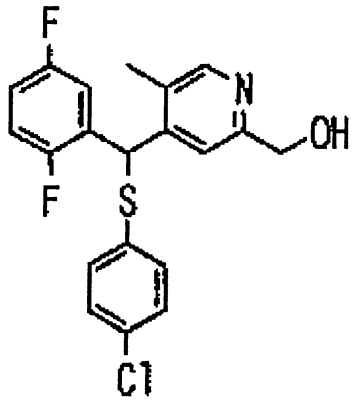
在得到之殘餘物之二甲基甲醯胺(100 ml)溶液中，添加4-氯苯硫醇(3.66 g，25.3 mmol)及碳酸鉀(4.38 g，31.7 mmol)，並於50℃攪拌1.5小時。冷卻至室溫後，將反應溶液用乙醚稀釋，用水及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=5：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為淡黃色油狀物質之標題化合物(9.3 g，18.4 mmol，87%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :0.04 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.91 (9H, s), 2.33 (3H, s), 4.77 (2H, d, J=4.2 Hz), 5.83 (1H,

s), 6.92-7.00 (2H, m), 7.20 (4H, s),7.33-7.38 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.29 (1H, s)。

MS m/z:506 (M^++H)。

實施例206：[4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶-2-基]甲醇



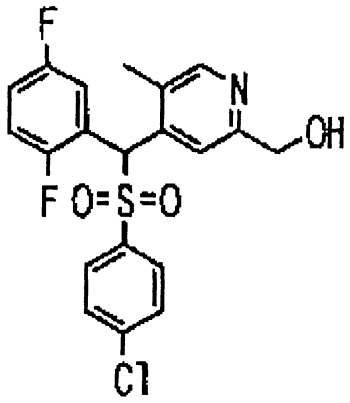
在2-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶(200 mg，0.395 mmol)之四氫呋喃(3 ml)溶液中，添加四丁基銨氟化物(1.0 M四氫呋喃溶液，593 μl，0.593 mmol)，並攪拌20分鐘。在反應溶液中加水後，用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色油狀物質之標題化合物(150 mg，0.384 mmol，97%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.31 (3H, s), 3.54 (1H, brs), 4.72 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.94-7.03 (2H, m), 7.20 (4H, s), 7.22-7.28 (1H, m), 7.33 (1H, s), 8.35 (1H, s)。

MS m/z:392 (M^++H)。

實施例207

[4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶-2-基]甲醇



於[4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶-2-基]甲醇(6.5 g，16.6 mmol)之甲醇(150 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(500 mg)及30%過氧化氫水溶液(150 ml)，並攪拌23小時。加水，濾取析出之固體，並用水洗淨。將到之固體溶於乙酸乙酯，並用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=1：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(4.0 g，9.44 mmol，57%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.13 (3H, s), 3.53 (1H, brs), 4.80 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.85 (1H, d, J=14.4 Hz), 5.88 (1H, s), 6.90-6.96 (1H, m), 7.01-7.07 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.63-7.67 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.36 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:3179, 1604, 1573, 1492, 1427, 1394, 1349,

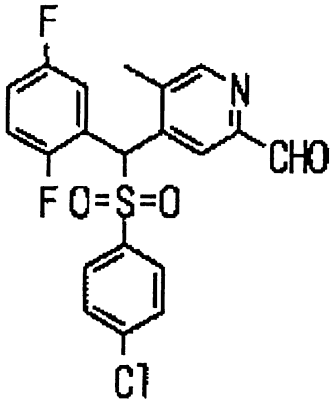
1322, 1280, 1234, 1151, 1085, 1039, 1010。

融點：196-198℃。

MS m/z:424 (M^+)。

元素分析：$C_{20}H_{16}ClF_2NO_3S$：理論值：C, 56.67; H, 3.80; Cl, 8.36; F, 8.96; N, 3.30; S, 7.56。實測值：C, 56.41; H, 3.83; Cl, 8.28; F, 8.89; N, 3.31; S, 7.67。

實施例208：[4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶-2-基]甲醛



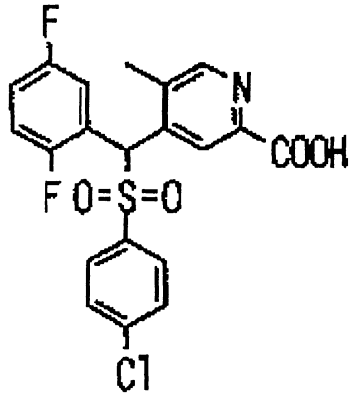
在氮氣蒙氣下，於[4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶-2-基]甲醇(200 mg，0.472 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加二甲基亞碸(164 μl，2.36 mmol)、三乙胺(329 μl，2.36 mmol)及三氧化硫-吡啶錯鹽(255 mg，1.42 mmol)，並於室溫攪拌16小時。將反應液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(160 mg，0.379 mmol，80%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.29 (3H, s), 5.94 (1H, s),

6.92-6.97 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.59 (1H, s), 10.08 (1H, s)。

MS m/z:422 (M^++H)。

實施例209：4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶羧酸



於[4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶-2-基]甲醛(150 mg，0.356 mmol)之甲酸(3 ml)溶液中，添加30%過氧化氫水溶液(121 μl，1.07 mmol)，並於室溫攪拌2小時。在反應溶液中加水，濾取析出之固體，並用水洗淨。將得到之固體溶於乙酸乙酯，並用水及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物從乙醇中再結晶，得到為白色粉末之標題化合物(140 mg，0.320 mmol，90%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.33 (3H, s), 5.96 (1H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.74-7.78 (1H, m), 8.45 (1H,

s), 8.81 (1H, s)。

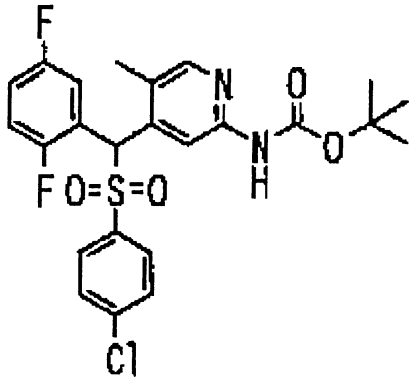
IR (ATR) cm^{-1}:1922, 1683, 1598, 1488, 1450, 1428, 1396, 1375, 1326, 1290, 1236, 1174, 1147, 1085, 1047, 1014。

融點：105-107℃。

MS m/z:438 (M^++H)。

元素分析：$C_{20}H_{14}ClF_2NO_4S \cdot 0.75H_2O$：理論值：C, 53.22; H, 3.46; Cl, 7.85; F, 8.24; N, 3.10; S, 7.10。實測值：C, 53.44; H, 3.90; Cl, 7.47; F, 8.06; N, 3.07; S, 6.95。

實施例210：[4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯



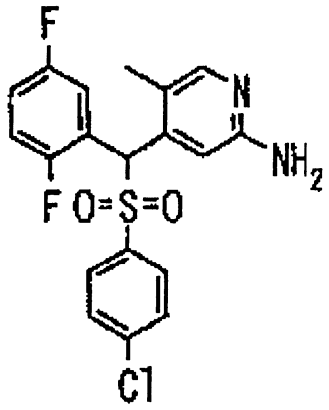
在氬氣蒙氣下，於4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶羧酸(2.8 mg，6.40 mmol)之第三丁醇(20 ml)與甲苯(40 ml)之混合溶液中，添加二苯基磷醯胺(2.9 ml，13.6 mmol)及三乙胺(2.7 ml，19.4 mmol)，並於加熱回流下攪拌16小時。冷卻後，在反應液中添加乙酸乙酯，並以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物用己烷及乙酸乙酯依序洗淨，得到為白色粉末之標題化

合物(2.60 g，5.11 mmol，80%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.58 (9H, s), 2.07 (3H, s), 5.88 (1H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (1H, brs), 7.67-7.72 (1H, m), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.02 (1H, s), 8.67 (1H, s)。

MS m/z:509 (M^++H)。

實施例211：[4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶-2-基]胺



在[4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(200 mg，0.393 mmol)之乙醇(5 ml)溶液中，添加濃鹽酸(6 ml)，並於室溫攪拌2.5小時。將反應溶液於減壓下濃縮，在得到之殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水及飽和食鹽水依序洗淨，以硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將殘餘物從己烷：乙酸乙酯中再結晶，得到為白色粉末之標題化合物(125 mg，0.306 mmol，78%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.89 (3H, s), 5.95-5.96 (3H,

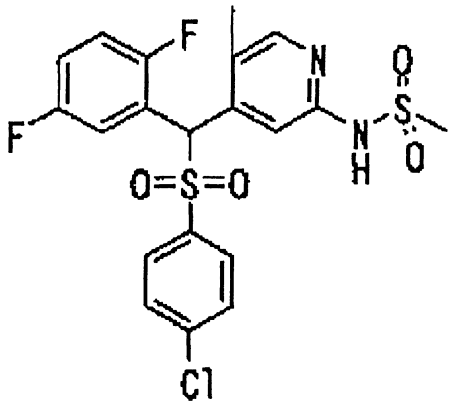
m), 7.12 (1H, s), 7.22-7.34 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz)。

IR (ATR) cm^{-1}:3424, 1637, 1554, 1492, 1457, 1411, 1309, 1276, 1230, 1151, 1089, 1039, 1008。

融點：188-189℃。

元素分析：$C_{19}H_{15}ClF_2N_2O_2S$：理論值：C, 55.82; H, 3.70; Cl, 8.67; F, 9.29; N, 6.85; S, 7.84。實測值：C, 55.58; H, 3.95; Cl, 8.61; F, 9.13; N, 6.91; S, 7.89。

實施例212：N-[4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶-2-基]甲磺醯胺



在[4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-甲基吡啶-2-基]胺(133 mg，0.325 mmol)及吡啶(39 μl，0.488 mmol)之二氯甲烷溶液(5 ml)中於冰冷下添加甲磺醯氯(28 μl，0.358 mmol)。將反應液在室溫攪拌2.5小時後，添加吡啶(26 μl，0.325 mmol)及甲磺醯氯(25 μl，0.325 mmol)。將反應液在室溫攪拌16小時後，添加吡啶(26 μl，0.325

mmol)及甲磺醯氯(25 μl，0.325 mmol)。將反應液在室溫攪拌1.5小時後，於減壓下濃縮。在得到之濃縮殘餘物中添加乙酸乙酯，並用水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=3：2之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(108 mg，0.222 mmol，68%)。將得到之白色固體用己烷-乙醚洗淨後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物(67 mg)。

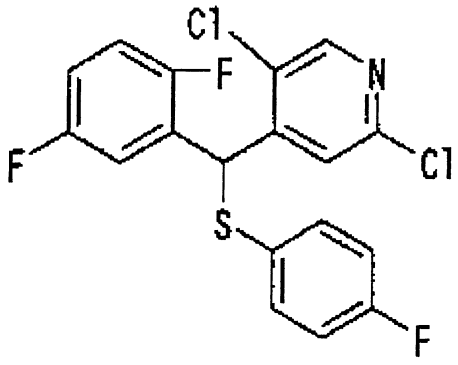
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.13 (3H, s), 3.29 (3H, s), 5.85 (1H, s), 6.89-6.99 (1H, m), 7.01-7.10 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.59-7.69 (3H, m), 7.90 (1H, s), 8.12 (1H, s)。

融點：214-217℃。

MS m/z:486 (M^+)。

元素分析：$C_{20}H_{17}N_2O_4ClF_2S_2$：理論值：C, 49.33; H, 3.52; N, 5.75; Cl, 7.28; F, 7.80; S, 13.17。實測值：C, 49.18; H, 3.45; N, 5.82; Cl, 7.18; F, 7.98; S, 13.14。

實施例213：2,5-二氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-氟苯硫基)甲基]吡啶



將參考例24得到之2,5-二氯-4-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]吡啶(1.22 g，4.8 mmol)溶於亞硫醯氯(5.0 ml)後，添加觸媒量之二甲基甲醯胺並攪拌4小時。將反應液於減壓下濃縮，於殘餘物中添加1,4-二氧雜環己烷，並再度濃縮。

將該殘餘物溶於二甲基甲醯胺(10 ml)，並於氮氣蒙氣下添加4-氟苯硫醇(730 mg，5.7 mmol)及碳酸鉀(2.07 g，15 mmol)，並於室溫攪拌24小時。在反應液中添加乙醚(120 ml)，並將其用水及飽和食鹽水洗淨。將有機層用硫酸鎂乾燥，並於減壓下濃縮。將殘餘物從乙醇中結晶，得到為無色針狀結晶之標題化合物(950 mg，49%)。

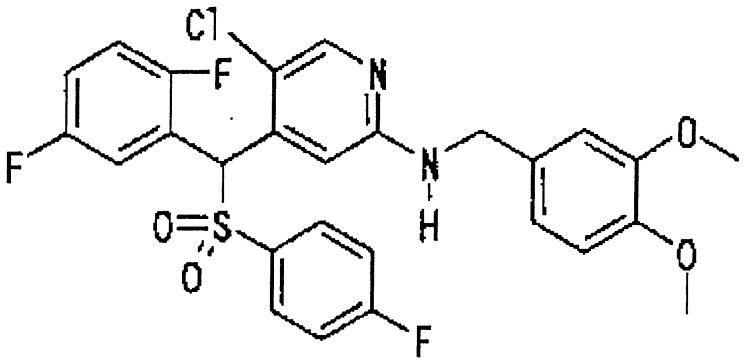
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.92 (1H, s), 6.94-7.04 (4H, m), 7.19 (1H, m), 7.33-7.4 (2H, m), 7.57 (1H, s), 8.33 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:1571, 1489, 1329, 1222, 1157, 1109, 835。

融點：95-97℃。

MS m/z:400 (M^++H)。

實施例214：[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-氟苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基](3,4-二甲氧苄基)胺



將2,5-二氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-氟苯硫基)甲基]吡啶(740 mg，1.85 mmol)及3,4-二甲氧苄胺(836 μl，5.55 mmol)之1,4-二氧雜環己烷(3.0 ml)溶液在氬氣蒙氣下，於封管中於120℃攪拌3日。冷卻至室溫後，於減壓下濃縮。添加乙酸乙酯(80 ml)。將溶液用飽和食鹽水洗淨並乾燥後，於減壓下濃縮，得到殘餘物。將殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到為油狀物質之胺體(235 mg)。

將其溶於甲醇(9.0 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(30 mg)及30%過氧化氫水溶液(3.0 ml)及，並於室溫攪拌20小時。用乙酸乙酯(80 ml)稀釋後，將溶液用水及飽和食鹽水洗淨。乾燥後，將溶液於減壓下濃縮，藉由在得到之殘餘物中添加乙醇使結晶化，得到為白色固體之標題化合物(159 mg，15%)。

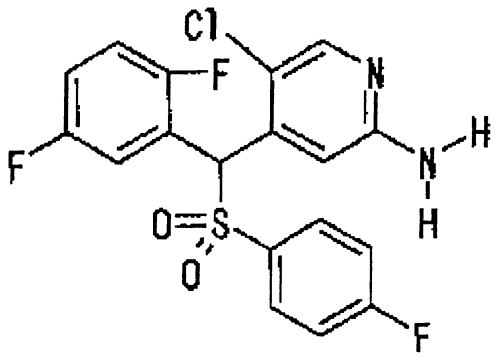
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.89 (6H, s), 4.50 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.85-7.05 (5H, m), 7.11 (2H, t, J=8.4 Hz), 7.25-7.35 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.61 (2H, dd, J=5.2, 8.4), 7.99 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:3249, 1589, 1490, 1236, 1147, 817。

融點：158-159℃。

MS m/z:563 (M^++H)。

實施例215：[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-氟苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]胺



將[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-氟苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基](3,4-二甲氧苄基)胺(157 mg，0.28 mmol)溶於三氟乙酸(5.0 ml)。在65℃攪拌17小時。冷卻後，將溶液於減壓下濃縮。在得到之殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並用乙酸乙酯萃取，將溶液以飽和食鹽水洗淨後，乾燥，並於減壓下濃縮。將得到之殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到為白色固體之標題化合物(114 mg，99%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.76 (2H, br), 6.12 (1H, s), 6.91 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.14 (2H, t, J=8.4 Hz), 7.37 (1H, s), 7.53 (1H, m), 7.69 (2H, dd, J=4.8, 8.4 Hz), 7.98 (1H, s)。

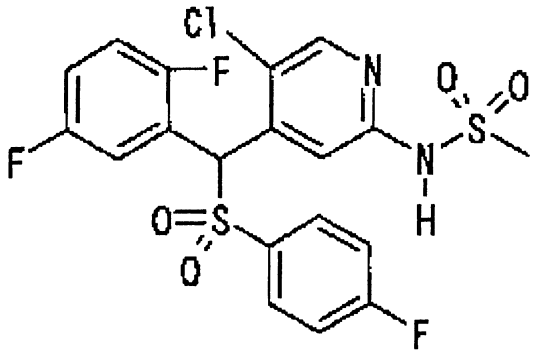
IR (ATR) cm^{-1}:3456, 3167, 1639, 1591, 1491, 1417, 1327, 1238, 1140, 1084

融點：157-159℃。

MS m/z:413 (M^++H)。

元素分析：$C_{18}H_{12}ClF_3N_2O_2S$：理論值：C, 52.37; H, 2.93; Cl, 8.59; F, 13.81; N, 6.79; S, 7.77。實測值：C, 52.45; H, 2.96; Cl, 8.62; F, 13.69; N, 6.82; S, 7.83。

實施例216：N-[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-氟苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]甲磺醯胺



在[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-氟苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]胺(114 mg，0.276 mmol)之二氯甲烷溶液(10.0 ml)中添加吡啶(440 μl，5.5 mmol)，在其中添加甲磺醯氯(77 μl，1日1次，3日共計230 μl ，3.0 mmol)。總計攪拌4日。將反應溶液於減壓下濃縮，將得到之殘餘物藉由矽膠層析(己烷：乙酸乙酯=2：1)精製，再將其從乙醚中結晶，得到為白色固體之標題化合物(51 mg，38%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.35 (3H, s), 6.19 (1H, s),

6.92 (1H, m), 7.08 (1H, m), 7.15 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.50 (1H, m), 7.73 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.32 (1H, s)。

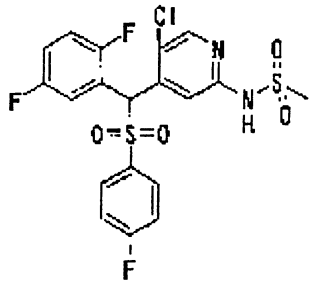
MS m/z:491 (M^++H)。

IR (ATR) cm^{-1}:1590, 1490, 1330, 1149, 968, 852。

融點：178-179℃。

元素分析：$C_{19}H_{14}ClF_3N_2O_4S_2$：理論值：C, 46.49; H, 2.87; N, 5.71; S, 13.06; Cl, 7.22; F, 11.61。實測值：C, 46.55; H, 2.96; N, 5.73; S, 13.02, Cl, 7.13; F, 11.39。

實施例217：N-[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-氟苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]甲磺醯胺之光學分割(光學異構物A及光學異構物B)



藉由使用Chiram管柱之超臨界層析(Gilson公司製)，將實施例216得到之N-[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-氟苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]甲磺醯胺以下列條件進行光學分割。

管柱：CHIRALPAK AD，2.0 cmϕ×25 cm，Daicel化學工業(股)公司製

移動相：2-丙醇：二氧化碳=1：99→50：50(3分鐘以後，50：50)

流量：6.0 ml/分鐘

壓力：14 MPa

溫度：35℃

檢測：UV(254 nm)

光學異構物之保持時間及機器數據如以下所示。

光學異構物A：16.3分鐘

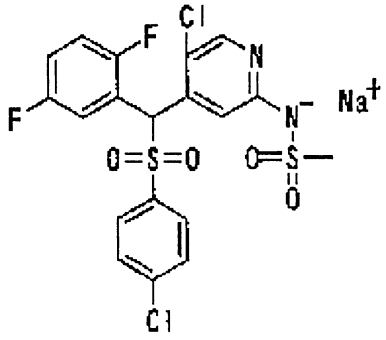
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.35 (3H, s), 6.18 (1H, s), 6.89-6.96 (1H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.47-7.54 (1H, m), 7.69-7.76 (2H, m), 7.83 (1H, brs), 7.98 (1H, s), 8.32 (1H, s)。

光學異構物B：18.4分鐘

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.36 (3H, s), 6.18 (1H, s), 6.89-6.96 (1H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 7.69-7.76 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.32 (1H, s)。

$[\alpha]_D^{25}$:+102.6° (c-0.5, $CHCl_3$)。

實施例218：N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲磺醯胺之鈉鹽



在實施例197得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二

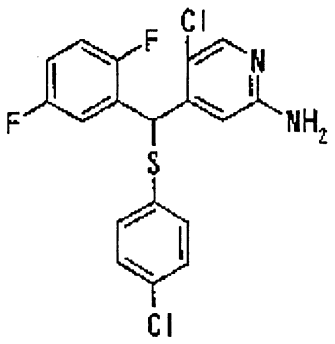
氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲磺醯胺(15.1 g，29.8 mmol)之乙醇(100 ml)溶液中添加1 N氫氧化鈉(32.8 ml)後，於減壓下濃縮。在得到之濃縮殘餘物中添加2-丙醇，加溫同時使其溶解，放置於室溫後，濾取析出之固體，得到標題化合物(9.10g，16.6 mmol，56%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ :2.79 (3H, s), 6.10 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.23-7.40 (2H, m), 7.48-7.57 (1H, m), 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:1583, 1494, 1463, 1384, 1326, 1230, 1151, 1108, 1089, 1012, 813, 755。

元素分析：$C_{19}H_{13}N_2O_4Cl_2F_2S_2Na \cdot 1.0\ H_2O$：理論值：C, 41.69; H, 2.76; N, 5.12; Cl, 12.95; F, 6.94; S, 11.72。實測值：C, 41.77; H, 2.66; N, 5.18; Cl, 13.02; F, 7.03; S, 11.78。

實施例219：[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺



將實施例185得到之5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(3,4-二甲氧苄胺基)吡啶(1.89 g，3.45 mmol)之

三氟乙酸(5 ml)溶液在65℃攪拌2小時。將反應液減壓濃縮後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並用二氯甲烷萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=2：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到白色固體，將得到之白色固體用己烷-乙醚洗淨後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物(1.06 g，2.67 mmol，77%)。

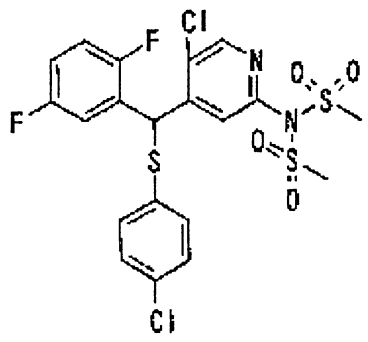
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.50 (2H, s), 5.96 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.90-7.10 (2H, m), 7.12-7.35 (5H, m), 8.02 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:3129, 1635, 1602, 1540, 1490, 1469, 1415, 1093, 1012, 819, 728。

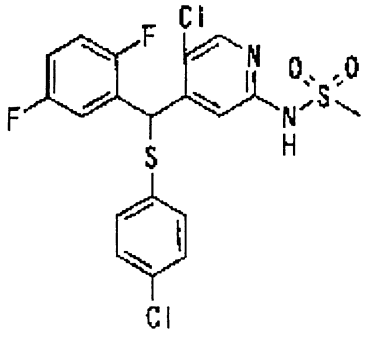
MS m/z:397 (M^++H)。

實施例220

N-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-N-(甲磺醯基)甲磺醯胺(化合物A)及N-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲磺醯胺(化合物B)



化合物A



化合物B

在[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺(575 mg，1.45 mmol)之吡啶(5 ml)溶液中，於0℃添加甲磺醯氯(0.123 ml，1.59 mmol)，在室溫攪拌16小時。在反應液中於0℃添加甲磺醯氯(0.123 ml，1.59 mmol)，在室溫攪拌22小時。在反應液中添加吡啶(3 ml)，並於0℃添加甲磺醯氯(0.123 ml，1.59 mmol)。將反應液在室溫攪拌25小時後，於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物用乙酸乙酯稀釋，並用水及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=4：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為無定形狀物質之標題化合物A(低極性化合物)(334 mg，0.603 mmol，42%)；及為白色固體之標題化合物B(高極性化合物)(269 mg，0.566 mmol，39%)。

化合物A

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.56 (6H, s), 5.97 (1H, s), 6.95-7.09 (3H, m), 7.20-7.31 (4H, m), 7.76 (1H, s), 8.45 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:1583, 1492, 1367, 1321, 1159, 1093, 1006, 962, 931, 821, 759。

MS m/z:552 (M^+)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.15 (3H, s), 6.02 (1H, s), 6.94-7.13 (3H, m), 7.20-7.35 (4H, m), 7.59 (1H, s), 8.07 (1H, brs), 8.30 (1H, s)。

融點：149-151℃。

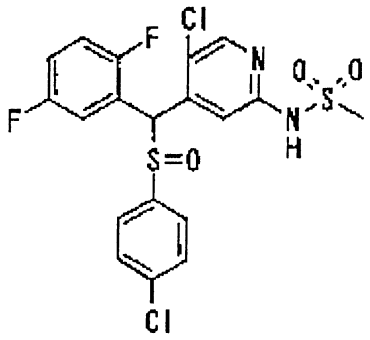
IR (ATR) cm^{-1}:1590, 1556, 1488, 1475, 1380, 1348, 1149, 993, 962, 831, 784。

MS m/z:475 (M^++H)。

FAB-MS:474.9925 (Calcd for $C_{19}H_{15}O_2N_2Cl_2F_2S_2$: 474.9920)。

元素分析：$C_{19}H_{14}N_2O_2Cl_2F_2S_2$：理論值：C, 48.01; H, 2.97; N, 5.89; Cl, 14.92; F, 7.99; S, 13.49。實測值：C, 48.27; H, 2.95; N, 5.91; Cl, 14.79; F, 7.96; S, 13.61。

實施例221：N-[5-氯-4-[(4-氯苯亞磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲磺醯胺



在N-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲磺醯胺(331 mg，0.696 mmol)之二氯甲烷(10 ml)溶液中於0℃添加3-氯過安息香酸(120 mg，0.696 mmol)。將反應液於0℃攪拌50分鐘後，於同溫度下添加3-氯過安息香酸(60 mg，0.348 mmol)。將反應液於0℃攪拌10分鐘後，添加飽和硫代硫酸鈉並用二氯甲烷萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=2：

1溶析得到之部分減壓濃縮，在得到之殘餘物中添加乙醚，濾取析出之固體，得到為白色粉末之標題化合物(281 mg，0.572 mmol，82%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.36 (3H, s), 5.48 (0.5H, s), 5.66 (0.5H, s), 6.79-6.88 (0.5H, m), 6.95-7.09 (1.5H, m), 7.18-7.44 (5H, m), 7.64 (0.5H, s), 7.83 (0.5H, m),8.23 (0.5H, s), 8.36 (0.5H, s), 8.70 (1H, brs)。

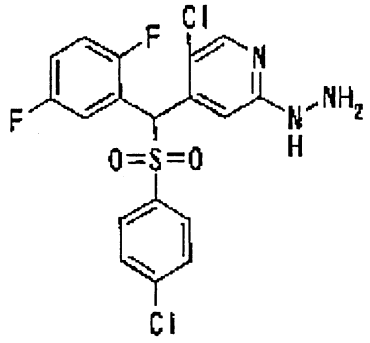
IR (ATR) cm^{-1}:3124, 3081, 1594, 1492, 1463, 1334, 1143, 964, 871, 821, 742。

MS m/z:491 (M^++H)。

FAB-MS:490.9853 (Calcd for $C_{19}H_{15}O_3N_2Cl_2F_2S_2$: 490.9869)。

元素分析：$C_{19}H_{14}N_2O_3Cl_2F_2S_2$：理論值：C, 46.44; H, 2.87; N, 5.70; Cl, 14.43; F, 7.73; S, 13.05。實測值：C, 46.64; H, 3.02; N, 5.64; Cl, 14.31; F, 7.74; S, 13.02。

實施例222：[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]肼



於實施例57得到之2,5-二氯-[4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(524 mg，1.17 mmol)之乙醇(10 ml)溶液中，添加　一水合物(2 ml)。將反應液加熱回流3小時，冷

卻至室溫後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=1：1溶析液得到之部分減壓濃縮，得到淡黃色油狀物質。在得到之淡黃色油狀物質中添加己烷-乙醚，濾取析出之固體，得到為白色粉末之標題化合物(95 mg，0.214 mmol，18%)。

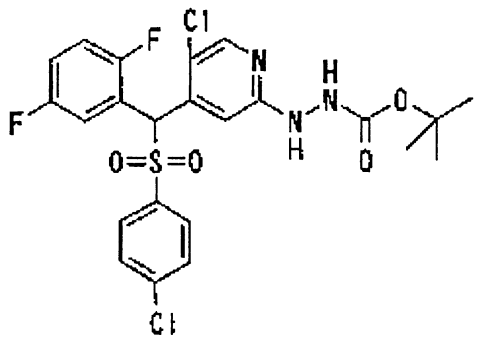
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.89 (2H, s), 6.03 (1H, s), 6.16 (1H, s), 6.89-6.97 (1H, m), 7.00-7.09 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50-7.58 (1H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.03 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:3249, 1590, 1550, 1492, 1413, 1315, 1174, 1149, 1083, 811, 754。

MS m/z:443 (M^+)。

元素分析：$C_{18}H_{13}N_3O_2Cl_2F_2S$：理論值：C, 48.66; H, 2.95; N, 9.46; Cl, 15.96; F, 8.55; S, 7.22。實測值：C, 48.48; H, 2.81; N, 9.40; Cl, 15.80; F, 8.59; S, 7.23。

實施例223：N'-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]肼羧酸第三丁酯



在[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-

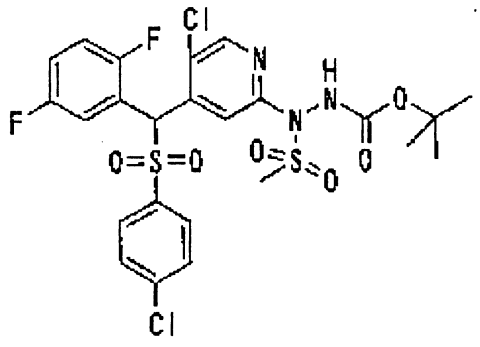
基]肼(166 mg，0.374 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加二碳酸二第三丁酯(122 mg，0.560 mmol)。將反應液於室溫下攪拌16小時後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(166 mg，0.305 mmol，82%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.51 (9H, s), 6.19 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.59 (1H, brs), 6.91-7.09 (2H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50-7.56 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.06 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:3336, 3295, 1681, 1596, 1558, 1496, 1477, 1321, 1151, 1091, 809。

MS m/z:544 (M^++H)。

實施例224：N'-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-N'-甲磺醯基肼羧酸第三丁酯



在N'-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]肼羧酸第三丁酯(178 mg，0.327 mmol)及三乙胺(43 μl，0.392 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中於0℃添加甲磺醯

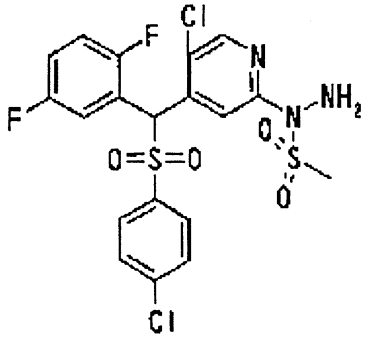
氯(30 μl，0.392 mmol)。將反應液在室溫攪拌16小時後，添加三乙胺(43 μl，0.392 mmol)及甲磺醯氯(30 μl，0.392 mmol)。將反應液在室溫攪拌3小時後，於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=4：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(174 mg，0.280 mmol，85%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.52 (9H, s), 3.56 (3H, s), 6.21 (1H, s), 6.92-7.10 (2H, m), 7.31 (1H, brs), 7.44 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.47-7.54 (1H, m), 7.63 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.05 (1H, s), 8.28 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:3320, 1731, 1583, 1494, 1353, 1326, 1236, 1149, 1091, 958, 754, 728。

MS m/z:622 (M^++H)。

實施例225：1-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-1-甲磺醯基肼



在N'-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-N'-甲磺醯肼羧酸第三丁酯(167 mg，0.268 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加三氟乙酸(2.5 ml)。將反應液在室溫攪拌21小時後，減壓濃縮。在得到之濃縮殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並用二氯甲烷萃取。將有機層分離後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=2：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(91 mg，0.174 mmol，65%)。將得到之固體用乙醚洗淨後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物(60 mg)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.25 (3H, s), 4.80 (2H, brs), 6.25 (1H, s), 6.90-7.10 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.53-7.61 (1H, m), 7.68 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.32 (1H, s), 8.44 (1H, s)。

融點：152-154℃。

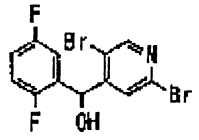
IR (ATR) cm^{-1}:1583, 1490, 1361, 1319, 1149, 1079, 958, 833, 754。

MS m/z:522 (M^++H)。

元素分析：$C_{19}H_{15}N_3O_4Cl_2F_2S_2$：理論值：C, 43.69; H, 2.89; N, 8.04; Cl, 13.57; F, 7.27; S, 12.28。實測值：C, 43.86; H, 2.93; N, 7.91; Cl, 13.19; F, 7.31; S, 12.28。

參考例41

2,5-二溴-4-[(2,5-二氟苯基)羥甲基]吡啶

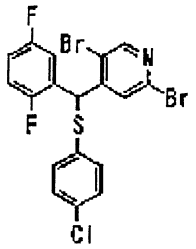


於-70℃，氬氣蒙氣下，在二異丙胺(17 ml，121 mmol)之四氫呋喃(400 ml)溶液中添加正丁基鋰(1.59 M己烷溶液，76 ml，121 mmol)，並攪拌1小時。於反應溶液中滴入2,5-二溴吡啶之四氫呋喃溶液(100 ml)，並攪拌2小時。於反應溶液中滴入2,5-二氟苄醛(15 ml，139 mmol)，並攪拌1小時。在反應液中加水後，減壓濃縮，並用二氯甲烷萃取。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物用二氯甲烷：己烷洗淨，得到淡黃色粉末。將濾液付諸於矽膠管柱層析，並將從己烷：乙酸乙酯=6：1溶析得到之部分減壓濃縮，合併上述淡黃色粉末，得到為淡黃色粉末之標題化合物(18.4 g，48.6 mmol，52%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.62 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.85-6.89 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.43 (1H, s)。

MS m/z:378 (M^++H)。

實施例226：2,5-二溴-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶



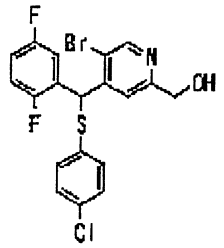
於氬氣蒙氣下，在2,5-二溴-4-[(2,5-二氟苯基)羥甲基]吡啶(9.3 g，24.5 mmol)之二氯甲烷溶液(200 ml)中於冰冷下添加三乙胺(5.1 ml，36.8 mmol)及甲磺醯氯(2.6 ml，31.9 mmol)，並在室溫攪拌30分鐘。在反應溶液中加水後，減壓濃縮，並用乙醚萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將溶液於減壓下濃縮。

在殘餘物之二甲基甲醯胺(200 ml)溶液中，添加4-氯苯硫醇(4.3 g，29.4 mmol)及碳酸鉀(5.1 g，36.8 mmol)，並在室溫攪拌17小時。在反應液中加水後，用乙醚萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，溶液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物用己烷洗淨，得到白色粉末。將濾液付諸於急速矽膠管柱層析，在將從二氯甲烷溶析得到之部分減壓濃縮，合併上述白色粉末，得到為白色粉末之標題化合物(9.1 g，18.0 mmol，73%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.94 (1H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.25 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.68 (1H, s), 8.45 (1H, s)。

MS m/z:504 (M^++H)。

實施例227：[5-溴-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醇

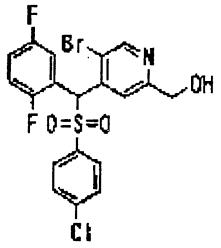


在-78℃，氬氣蒙氣下，在2,5-二溴-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(200 mg，0.396 mmol)之甲苯(10 ml)溶液中，添加正丁基鋰(1.59 M己烷溶液，0.27 ml，0.435 mmol)，並攪拌2小時。在反應溶液中滴入二甲基甲醯胺(40 μl，0.514 mmol)，並攪拌1小時。在反應溶液中添加甲醇(10 ml)及氫硼化鈉(30 mg，0.791 mmol)，升溫至室溫，並攪拌1小時。在反應液中加水後，用乙酸乙酯萃取，並用飽和食鹽水洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色無定形物質之標題化合物(160 mg，0.350 mmol，89%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.18 (1H, t, J=5.2 Hz), 4.72 (2H, d, J=5.2 Hz), 6.04 (1H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.22 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.51 (1H, s), 8.64 (1H, s),

MS m/z:456 (M^++H)。

實施例228：5-溴-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醇



於[5-溴-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醇(550 mg，1.20 mmol)之甲醇(10 ml)與乙酸乙酯(10 ml)之混合溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(100 mg)及30%過氧化氫水溶液(10 ml)，並攪拌19小時。在反應液中加水並用乙酸乙酯萃取，然後用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和硫代硫酸鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層以硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=2：1溶析得到之部分減壓濃縮，再從己烷：乙酸乙酯中再結晶，得到為白色粉末之標題化合物(506 mg，1.04 mmol，86%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.18 (1H, t, J=5.0 Hz), 4.79-4.88 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.92-6.97 (1H, m), 7.03-7.09 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.51-7.55 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.11 (1H, s), 8.65 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:3262, 1583, 1492, 1427, 1392, 1330, 1280, 1236, 1157, 1083, 1033。

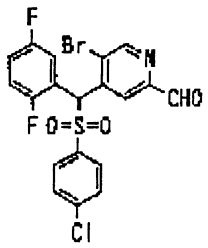
融點：172-173℃。

MS m/z:488 (M^++H)。

元素分析：$C_{19}H_{13}BrClF_2NO_3S$：理論值：C, 46.69; H, 2.68;

Br, 16.35; Cl, 7.25; F, 7.77; N, 2.87; S, 6.56。實測值：C, 46.59; H, 2.55; Br, 16.31; Cl, 7.05; F, 7.78; N, 2.89; S, 6.70。

實施例229：[5-溴-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醛



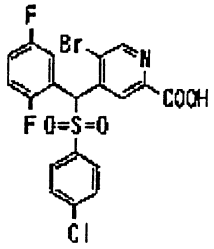
在氬氣蒙氣下，於[5-溴-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醇(300 mg，0.614 mmol)之二氯甲烷(10 ml)溶液中，添加二甲基亞碸(218 μl，3.07 mmol)、三乙胺(428 μl，3.07 mmol)及三氧化硫-吡啶錯鹽(293 mg，1.84 mmol)，並於室溫攪拌4小時。將反應液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色無定形物質之標題化合物(227 mg，0.466 mmol，76%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.29 (1H, s), 6.93-7.00 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.57-7.62 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.68 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.09 (1H, s)。

MS m/z:486 (M^++H)。

實施例230：5-溴-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲

基]吡啶羧酸

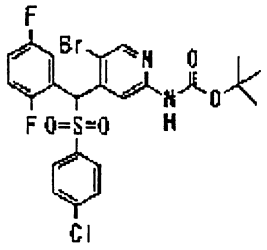


於[5-溴-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醛(225 mg，0.462 mmol)之甲酸(5 ml)溶液中，添加30%過氧化氫水溶液(157 μl，1.39 mmol)，並於室溫攪拌3小時。在反應溶液中加水，濾取析出之固體，並將固體用水洗淨。將得到之固體溶於乙酸乙酯，並用水及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(226 mg，0.461 mmol，97%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.30 (1H, s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=8.8 Hz), 61-7.66 (1H, m), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.75 (1H, s), 8.94 (1H, s)。

MS m/z:502 (M^++H)。

實施例231：[5-溴-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯

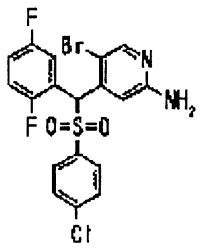


在氬氣蒙氣下，於5-溴-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶羧酸(220 mg，0.438 mmol)之第三丁醇(5 ml)與甲苯(5 ml)之混合溶液中，添加二苯基磷醯胺(131 μl，0.613 mmol)及三乙胺(122 μl，0.875 mmol)，並於加熱回流下攪拌14小時。冷卻後，在殘餘物中添加乙酸乙酯，並以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽膠管柱層析，並將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(128 mg，0.223 mmol，51%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.59 (9H, s), 6.23 (1H, s), 6.92-7.00 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.33 (1H, brs), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.57-7.62 (1H, m), 7.71 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.28 (1H, s), 8.86 (1H, s)。

MS m/z:573 (M^++H)。

實施例232：[5-溴-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺



在[5-溴-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(130 mg，0.227 mmol)之乙醇(2 ml)

溶液中，添加濃鹽酸(2 ml)，並於室溫攪拌63小時。將反應溶液於減壓下濃縮，在得到之殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將殘餘物從己烷：乙酸乙酯中再結晶，得到為淡黃色粉末之標題化合物(72 mg，0.152 mmol，67%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.67 (2H, s), 6.12 (1H, s), 6.91-6.97 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.11 (1H, s)。

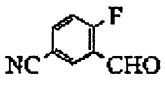
IR (ATR) cm^{-1}:3467, 3372, 1617, 1585, 1540, 1492, 1475, 1413, 1330, 1311, 1280, 1238, 1178, 1151, 1081, 1033, 1012。

融點：204-206℃。

MS m/z:473 (M^++H)。

元素分析：$C_{18}H_{12}BrClF_2N_2O_2S$：理論值：C, 45.64; H, 2.55; Br, 16.87; Cl, 7.48; F, 8.02; N, 5.91; S, 6.77。實測值：C, 45.87; H, 2.58; Br, 16.61; Cl, 7.56; F, 8.05; N, 5.90; S, 6.90。

參考例42：5-氰基-2-氟苄醛



將二異丙胺(2.80 ml，19.8 mmol)溶於四氫呋喃(20

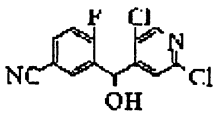
ml)，在-78℃滴入正丁基鋰之己烷溶液(1.60 M，11.4 ml，18.2 mmol)。將反應溶液於同溫度下攪拌30分鐘後，將4-氟苄腈(2.00 g，16.5 mmol)之四氫呋喃溶液(20 ml)滴入。再於同溫度攪拌30分鐘後，將N,N-二甲基甲醯胺(1.7 ml，21.5 mmol)滴入反應液中，並於同溫度攪拌10分鐘。在反應液中添加乙酸及飽和氯化銨水溶液，並用乙酸乙酯萃取。合併有機層並用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽膠層析，將從正己烷：乙酸乙酯=10：2溶析得到之部分減壓濃縮，得到為淡黃褐色油狀物質之標題化合物(1.83 g，12.3 mmol，74%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ :7.37 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.92 (1H, ddd, J=9.0, 6.4, 2.2 Hz), 8.21 (1H, dd, J=6.4, 2.2 Hz) 10.4 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:1953, 1695, 1600, 1482, 1236, 1105, 846, 624, 580。

MS m/z:150 (M^++H)。

參考例43：3-[(2,5-二氯吡啶-4-基)羥甲基]-4-氟苄醛



將二異丙胺(0.52 ml，3.70 mmol)溶於四氫呋喃(5 ml)，在-78℃將正丁基鋰之己烷溶液(1.54 M，2.20 ml，3.39 mmol)滴入。將反應液於同溫度下攪拌30分鐘後，將2,5-

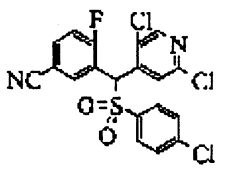
二氯吡啶(0.46 g，3.08 mmol)之四氫呋喃溶液(20 ml)滴入。再於同溫度攪拌1小時後，將5-氰基-2-氟苄醛(0.46 g，3.08 mmol)之四氫呋喃溶液(5 ml)滴入反應液中，並於同溫度攪拌30分鐘。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液，並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用無水硫酸鎂乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於矽膠層析，將從正己烷：乙酸乙酯=10：2溶析得到之部分減壓濃縮，得到為淡黃褐色油狀物質之標題化合物(0.68 g，2.28 mmol，74%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.33 (1H, s), 7.22 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.60 (1H, dd, J=6.6, 2.2 Hz), 7.66 (1H, s), 7.66-7.69 (1H, m), 8.34 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:3413, 1577, 1492, 1334, 1247, 1110, 829, 534。

MS m/z:297 (M^++H)。

實施例233：3-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氯吡啶-4-基)甲基]-4-氟苄腈



在3-[(2,5-二氯吡啶-4-基)羥甲基]-4-氟苄腈(677 mg，2.28 mmol)之二氯甲烷溶液(5 ml)中，於冰冷下添加亞硫醯氯(3 ml)及觸媒量之N,N-二甲基甲醯胺，並於室溫下攪

拌4小時。在反應液中加水並用二氯甲烷萃取。將合併之有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。

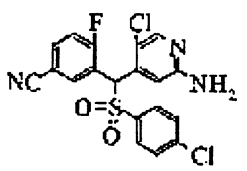
將得到之濃縮殘餘物溶於N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)，並於氮氣蒙氣下添加4-氯苯亞磺酸鈉(905 mg，4.56 mmol)，並於室溫攪拌20小時。在反應液中加水，並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於矽膠層析，將從正己烷：乙酸乙酯=10：2溶析得到之部分減壓濃縮，得到為淡黃褐色固體之標題化合物(170 mg，0.37 mmol，16%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.19 (1H, s), 7.15 (1H, t, J=8.5 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.72 (2H, ddd, J=8.5, 5.4, 2.4 Hz), 8.12 (1H, dd, J=5.4, 2.4 Hz), 8.13 (1H, s), 8.36 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:1569, 1494, 1315, 1257, 1120, 1081, 752, 617, 570, 536。

MS m/z:456 (M^++H)。

實施例234：3-[(2-胺基-5-氯吡啶-4-基)-(4-氯苯磺醯基)甲基]-4-氟苄腈



將3-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氯吡啶-4-基)甲基]-4-氟苄

腈(559 mg，1.23 mmol)溶於N-甲基吡咯啶酮(12 ml)，添加3,4-二甲氧基苄胺(0.91 ml，6.13 mmol)，並於140℃加熱攪拌4小時。在反應混合物中加水，並用乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，將濾液於減壓下濃縮，將得到之殘餘物付諸於矽膠層析，再將從正己烷：乙酸乙酯=2：1溶析得到之部分減壓濃縮。

將得到之濃縮殘餘物溶於三氟乙酸(5 ml)，於70℃加熱攪拌2小時。將反應混合物減壓下濃縮，得到之濃縮殘餘物付諸於矽膠層析，再將從正己烷：乙酸乙酯=2：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(50 mg，0.11 mmol，9%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.74 (2H, s), 6.16 (1H, s), 7.12 (1H, t, J=8.8 Hz), , 7.32 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.98 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.55 (1H, d, J=2.0 Hz)。

IR (ATR) cm^{-1}:1614, 1475, 1411, 1311, 1259, 1145, 1091, 755, 642, 620, 561, 543, 460。

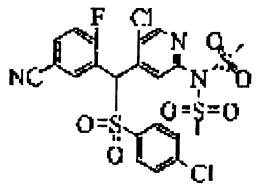
融點：>220℃。

MS m/z:436 (M^++H)。

元素分析：$C_{19}H_{12}Cl_2FN_3O_2S$：理論值：C, 52.31; H, 2.77; Cl, 16.25; F, 4.35; N,9.63; S, 7.35。實測值：C, 52.17; H, 2.85; Cl, 16.50; F, 4.32; N, 9.40; S, 7.30。

實施例235：N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(5-氰基-2-氟苯基)

甲基]吡啶-2-基]-N-(甲磺醯基)甲磺醯胺



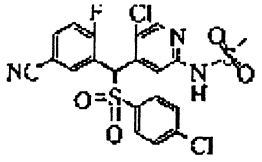
將3-[(2-胺基-5-氯吡啶-4-基)-(4-氯苯磺醯基)甲基]-4-氟苄腈(50 mg，0.11 mmol)溶於二氯甲烷(5 ml)後，於0℃添加甲磺醯氯(27 μl，0.39 mmol)、三乙胺(48 μl，0.39 mmol)及觸媒量之4-二甲胺基吡啶，並於同溫度攪拌30分鐘。在反應混合液中加水，並用二氯甲烷萃取，以飽和食鹽水洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於矽膠層析，再將從正己烷：乙酸乙酯=10：3溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(80 mg，0.11 mmol，99%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.65 (6H, s), 6.25 (1H, s), 7.24 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.75 (1H, ddd, J=8.8, 6.6, 2.0 Hz), 8.16 (1H, s), 8.19 (1H, dd, J=6.6, 2.0 Hz), 8.43 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:1725, 1583, 1492, 1369, 1326, 1164, 931, 835, 757, 628, 551, 505, 460。

MS m/z:592 (M^++H)。

實施例236：N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(5-氰基-2-氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲磺醯胺



將N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(5-氰基-2-氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-N-(甲磺醯基)甲磺醯胺(80 mg，0.11 mmol)溶於四氫呋喃(3 ml)後，於0℃添加四丁基銨氟化物之四氫呋喃溶液(1.0 M，0.15 ml，0.15 mmol)，並在室溫攪拌1小時。將反應混合物於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於矽膠層析，將從正己烷：乙酸乙酯=2：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(32 mg，0.06 mmol，46%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.37 (3H, s), 6.02 (1H, s), 7.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.68-7.72 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.11 (1H, dd, J=6.6, 2.0 Hz), 8.34 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:1596, 1494, 1473, 1328, 1151, 1089, 755, 636, 541, 516。

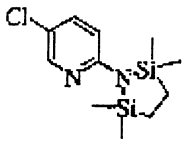
融點：118-120℃。

MS m/z:514 (M^++H)。

元素分析：$C_{20}H_{14}Cl_2FN_3O_4S_2$：理論值：C, 46.70; H, 2.74; Cl, 13.78; F, 3.69; N, 8.17; S, 12.47。實測值：C, 47.00; H, 2.94; Cl, 13.64; F, 3.58; N, 8.15; S, 12.44。

參考例44：5-氯-2-(2,2,5,5-四甲基-1,2,5-氮雜二矽雜戊環-

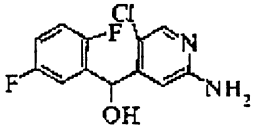
1-基)吡啶



在5-氯吡啶-2-基胺(10.28 g，80.0 mmol)之四氫呋喃(350 ml)溶液中，於-78℃添加正丁基鋰之己烷溶液(1.58 M，50.6 ml，80.0 mmol)，並攪拌1小時。於同溫度下添加1,2-貳(氯二甲基矽烷基)乙烷(17.22 g，80.0 mmol)之四氫呋喃溶液(50 ml)，並攪拌1小時。再於同溫度下添加正丁基鋰之己烷溶液(1.58 M，50.6 ml，80.0 mmol)，並攪拌30分鐘後，於室溫添加飽和氯化鈉水溶液。在反應混合物中添加乙醚並分液後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於減壓蒸餾(120℃/3.0 mmHg)，得到為無色針狀物質之標題化合物(12.97 g，47.9 mmol，60%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :0.29 (12H, s), 0.82 (4H, s), 6.50 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.05 (1H, d, J=2.7 Hz)。

參考例45：(2-胺基-5-氯吡啶-4-基)-(2,5-二氟苯基)甲醇



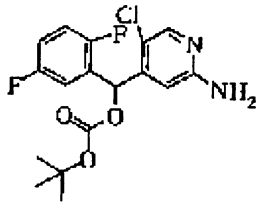
在正丁基鋰之己烷溶液(1.58 M，8.41 ml，13.3 mmol)與四氫呋喃(40 ml)之混合物中，於-78℃下添加二異丙胺

(1.86 ml，13.3 mmol)。將反應混合物於0℃攪拌1小時後，冷卻至-78℃，添加5-氯-2-(2,2,5,5-四甲基-1,2,5-氮雜二矽雜戊環-1-基)吡啶(3.27 g，12.1 mmol)之四氫呋喃溶液(10 ml)。在同溫度下攪拌1小時後，添加2,5-二氟苄醛(1.89 g，13.3 mmol)之四氫呋喃溶液(10 ml)。在同溫下攪拌30分鐘後，於0℃添加1 N鹽酸(50 ml)。在反應混合物中添加1 N氫氧化鈉水溶液(100 ml)後，將生成物用乙醚萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物用二氯甲烷/己烷之混合溶媒洗淨，過濾，得到為白色固體之標題化合物(1.76 g，6.50 mmol，54%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ :5.96 (1H, d, J=4.9 Hz), 6.17 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=4.9 Hz), 6.68 (1H, s), 6.97-7.04 (1H, m), 7.15-7.29 (2H, m), 7.82 (1H, s)。

MS m/z:271 (M^++H)。

參考例46：碳酸(2-胺基-5-氯吡啶-4-基)-(2,5-二氟苯基)甲酯第三丁酯



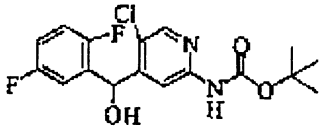
在(2-胺基-5-氯吡啶-4-基)-(2,5-二氟苯基)甲醇(4.50 g，16.6 mmol)之二氯甲烷(150 ml)溶液中，在氮氣蒙氣下，於室溫添加二碳酸二第三丁酯(3.63 g，16.6 mmol)及4-二

甲胺基吡啶(203 mg，1.66 mmol)。在室溫攪拌2小時後，將反應混合物濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽膠層析。將從二氯甲烷：甲醇=50：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(5.70 g，15.4 mmol，92%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.49 (9H, s), 4.53 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.89-6.95 (1H, m), 6.99-7.09 (2H, m), 7.00 (1H, s), 8.01 (1H, s)。

MS m/z:371 (M^++H)。

參考例47：[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)(羥基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯



在碳酸(2-胺基-5-氯吡啶-4-基)-(2,5-二氟苯基)甲酯第三丁酯(5.70g，15.4 mmol)之四氫呋喃(80 ml)溶液中，於氮氣蒙氣及0℃添加(三甲矽烷基)胺化鈉之四氫呋喃溶液(1 M，33.8 ml，33.8 mmol)，繼而添加二碳酸二第三丁酯(3.69 g，16.9 mmol)之四氫呋喃(20 ml)溶液。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘後，在反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，並將生成物用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。

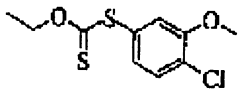
將得到之殘餘物溶於四氫呋喃(50 ml)及甲醇(50 ml)之混合溶媒，在室溫下添加1 N氫氧化鈉(50 ml)。將反應混合物在50℃攪拌2小時後，減壓濃縮，將生成物以二氯甲烷

萃取。將殘餘物以乙醇/己烷混合溶媒洗淨，過濾，得到為白色固體之標題化合物(3.49 g，9.41 mmol，61%)。將濾液減壓濃縮，得到之殘餘物以乙醇/乙醚/己烷混合溶媒洗淨，過濾，得到為白色固體之標題化合物(828 mg，2.23 mmol，15%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.54 (9H, s), 2.69 (1H, d, J=4.9 Hz), 6.32 (1H, d, J=4.9 Hz), 6.88-7.08 (3H, m), 7.81 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.33(1H, s)。

MS m/z:371(M^++H)。

參考例48：二硫代碳酸S-(4-氯-3-甲氧苯酯)O-乙酯

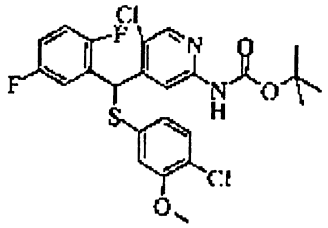


將4-氯-3-甲氧基苯胺(2.77g，17.6 mmol)溶於1 N鹽酸(80 ml)，並於0℃滴入亞硝酸鈉(1.33 g，19.3 mmol)之水溶液(10 ml)後，在同溫下攪拌30分鐘。將反應混合物升溫至60℃後，於同溫下滴入二硫代碳酸O-乙酯鉀鹽(3.10 g，19.3 mmol)之水溶液(30 ml)。將反應混合物升堭至90℃，攪拌1小時後，冷卻至室溫，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並將生成物用乙酸乙酯萃取。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮，得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析。將從己烷：二氯甲烷=9：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為黃色油狀物質之標題化合物(1.05 g，4.00 mmol，23%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.35 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.91 (3H, s), 4.62 (2H, q, J=7. 1 Hz), 7.03-7.08 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=8.1 Hz)。

MS m/z:263(M^++H)。

實施例237：[5-氯-4-[(4-氯-3-甲氧苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯



在二硫代碳酸S-(4-氯-3-甲氧苯酯)O-乙酯(394 mg，1.50 mmol)之乙醇(5 ml)溶液中，添加1 N氫氧化鈉水溶液(5 ml)，並加熱回流1小時。將反應混合物冷卻至室溫，並於減壓下餾去乙醇後，以二氯甲烷洗淨。將水層用乙酸調為酸性後，將生成物用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮，得到為無色油狀物質之4-氯-3-甲氧基苯硫醇。

在參考例47得到之[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)(羥基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(371 mg，1.00 mmol)之二氯甲烷溶液中，於0℃添加甲磺醯氯(0.155 ml，2.00 mmol)，繼而添加三乙胺(0.418 ml，3.00 mmol)，並在室溫攪拌2小時。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。

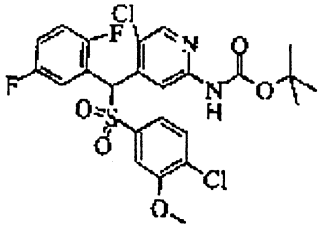
在得到之殘餘物之N,N-二甲基甲醯胺(10 ml)溶液中，於

氮氣蒙氣下添加先前得到之4-氯-3-甲氧基苯硫醇之N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)溶液，繼而添加碳酸鉀(207 mg，1.50 mmol)，並於室溫攪拌20小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠層析，將從己烷：乙酸乙酯=19：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(354 mg，0.67 mmol，67%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.55 (9H, s), 3.81 (3H, s), 6.07 (1H, s), 6.91-7.08 (3H, m), 6.97 (1H, dd, J=7.8, 2.0 Hz), 7.00 (1H, d, J=2. 0 Hz), 7.23 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.86 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.55 (1H, s)。

MS m/z:527(M^++H)。

實施例238：[5-氯-4-[(4-氯-3-甲氧基苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯



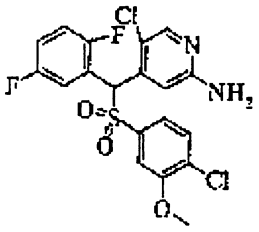
在[5-氯-4-[(4-氯-3-甲氧基苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(354 mg，0.67 mmol)之乙酸乙酯(8 ml)溶液中，添加甲醇(8 ml)及31%過氧化氫水溶液(8 ml)及七鉬酸六銨四水合物(166 mg，0.13 mmol)，並於

室溫攪拌20小時。在反應混合物中加水並於減壓下餾去乙酸乙酯及甲醇，添加飽和碳酸氫鈉水溶液溶液，將生成物用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=9：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，將得到之殘餘物藉由乙醚/己烷之混合溶媒洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(308 mg，0.55 mmol，82%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.58 (9H, s), 3.82 (3H, s), 6.27 (1H, s), 6.94-7.09 (2H, m), 7.24 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.36 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.56-7.62 (2H, s), 8.18 (1H, s), 8.89 (1H, s)。

MS m/z:559(M^++H)。

實施例239：[5-氯-4-[(4-氯-3-甲氧基苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺



在[5-氯-4-[(4-氯-3-甲氧基苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(300 mg，0.54 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，於0℃添加三氟乙酸(5 ml)，並於室溫攪拌2小時。將反應混合物減壓濃縮後，殘餘物溶於二氯甲烷，並用1 N氫氧化鈉水溶液洗淨。將有機層以無水硫

酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮；將得到之殘餘物藉由乙醚洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(208 mg，0.45 mmol，84%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.82 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.14 (1H, s), 6.91-6.98 (1H, m), 7.02-7.09 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 7.34 (1H, s), 7.46 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.51-7.57 (1H, s), 7.99 (1H, s)。

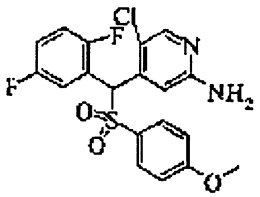
IR (ATR) cm^{-1}：3151, 1645, 1595, 1481, 1414, 1390, 1325, 1254, 1140, 1055, 1026。

融點：198-200℃。

元素分析：$C_{19}H_{14}Cl_2F_2N_2O_3S$：理論值：C, 49.69; H, 3.07; Cl, 15.44; F, 8.27; N, 6.10; S, 6.98。實測值：C, 49.56; H, 3.03; Cl, 15.29; F, 8.58; N, 6.08; S, 7.07。

MS m/z:459(M^++H)。

實施例240：[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-甲氧基苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]胺



在參考例47得到之[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)(羥基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(148 mg，0.40 mmol)之二氯甲烷溶液中，於0℃添加甲磺醯氯(0.046 ml，0.60 mmol)，繼而添加三乙胺(0.167 ml，1.20 mmol)，並在室溫攪拌16小

時。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。

在得到之殘餘物之N,N-二甲基甲醯胺(4 ml)溶液中，於氮氣蒙氣下添加4-甲氧基苯硫醇(56 mg，0.40 mmol)，繼而添加碳酸鉀(66 mg，0.48 mmol)，並於室溫攪拌19小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。

在得到之殘餘物之乙酸乙酯(8 ml)溶液中添加甲醇(8 ml)、31%過氧化氫水溶液(4 ml)及七鉬酸六銨四水合物(99 mg，0.08 mmol)，並於室溫攪拌20小時。在反應混合物中加水並於減壓下餾去乙酸乙酯及甲醇後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將生成物用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。

在得到之殘餘物之二氯甲烷(3 ml)溶液中，於0℃添加三氟乙酸(3 ml)，並於室溫攪拌2小時。將反應混合物減壓濃縮後，將殘餘物溶於二氯甲烷，並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮；將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：2之溶析液得到之部分減壓濃縮，將得到之殘餘物藉由乙醚/己烷之混合溶媒洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(67 mg，0.16 mmol，40%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.87 (3H, s), 4.63 (2H, s),

6.10 (1H, s), 6.87-6.94 (1H, m), 6.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.98-7.06(1H, m), 7.31 (1H, s), 7.51-7.57 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 7,97 (1H, s)。

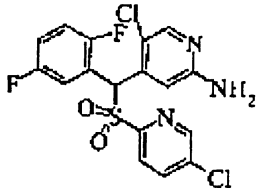
IR (ATR) cm^{-1}：3469, 3294, 3172, 1630, 1593, 1491, 1419, 1327, 1261, 1244, 1230, 1142, 1092。

融點：153-155℃。

元素分析：$C_{19}H_{15}ClF_2N_2O_3S$：理論值：C,53.71; H, 3.56; Cl, 8.34; F, 8.94; N, 6.59; S,7. 55。實測值：C, 53.53; H, 3.55; Cl, 8.34; F, 9.06; N, 6.31; S, 7.79。

MS m/z:425(M^++H)。

實施例241：[5-氯-4-[(5-氯-吡啶-2-基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺



藉由與實施例240同樣之方法，使用參考例47得到之[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)(羥基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(148 mg，0.40 mmol)及參考例17得到之5-氯-2-吡啶硫醇(58 mg，0.40 mmol)，得到為白色固體之標題化合物(74 mg，0.17 mmol，43%)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.62 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.95-7.08 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.40-7.47 (1H, m), 7.82-7.84 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.68-8.70 (1H, m)。

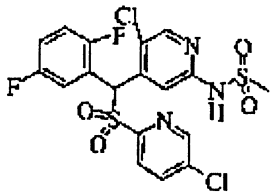
IR (ATR) cm^{-1}：3427, 3317, 3199, 1635, 1491, 1477, 1327, 1238, 1163, 1113, 1018。

融點：187-189℃。

元素分析：$C_{17}H_{11}Cl_2F_2N_3O_2S$：理論值：C, 47.46; H, 2.58; Cl, 16.48; F, 8.83; N, 9.77; S,7. 45。實測值：C, 47.43; H, 2.64; Cl, 16.52; F, 8.98; N, 9.69; S, 7.71。

MS m/z:430(M^++H)。

實施例242：N-[5-氯-4-[(5-氯吡啶-2-基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲磺醯胺



在[5-氯-4-[(5-氯-吡啶-2-基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺(92 mg，0.21 mmol)之四氫呋喃(4 ml)溶液中，於氬氣蒙氣及0℃添加貳(三甲矽烷基)胺化鈉之四氫呋喃溶液(1 M，0.705 ml，0.71 mmol)，攪拌30分鐘，繼而添加甲磺醯氯(0.055 ml，0.71 mmol)，在同溫度攪拌2小時後，升溫至室溫。在反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，並將生成物用乙醚萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析。將從二氯甲烷：乙酸乙酯=19：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到之殘餘物藉由乙醇/己烷之混合溶媒洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化

合物(27 mg，0.053 mmol，25%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.32 (3H, s), 6.86 (1H, s), 6.98-7.09 (2H, m), 7.36-7.43(1H, m), 7.75(1H, s), 7.85 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.93 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=2.2 Hz)。

IR (ATR) cm^{-1}：1603, 1568, 1493, 1389, 1329, 1240, 1144, 1109。

融點：214-216℃。

元素分析：$C_{18}H_{13}Cl_2F_2N_3O_4S_2$：理論值：C, 42.53; H, 2.58; Cl, 13.95; F, 7.47; N, 8.27; S, 12.62。實測值：C, 42.56; H, 2.56; Cl, 14.03; F, 7.54; N, 8.23; S, 12.58。

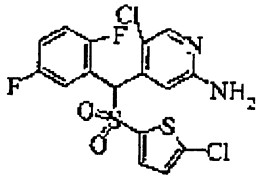
MS m/z:508(M^++H)。

參考例49：5-氯噻吩-2-硫醇

在5-氯噻吩-2-磺醯氯(0.557 ml，4.00 mmol)之乙酸(15 ml)溶液中，於75℃添加氯化錫(II)(3.03 g，16.0 mmol)之1 N鹽酸(3 ml)溶液。然後，將反應混合物冷卻至室溫，加水並將生成物用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮，在得到之殘餘物中添加甲苯，並再度減壓濃縮。將得到之殘餘物藉由乙醚洗淨後，過濾，得到為黃色固體之標題化合物(98 mg，0.65 mmol，16%)。將濾液減壓濃縮，得到之殘餘物藉由乙醚/己烷之混合溶媒洗淨後，過濾，得到為黃色固體之標題化合物(118 mg，0.78 mmol，20%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.81 (1H, d, J=3.9 Hz), 6.85 (1H, d, J=3.9 Hz)。

實施例243：[5-氯-4-[(5-氯-噻吩-2-基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺



藉由與實施例240同樣之方法，使用參考例47得到之[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)(羥基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(148 mg，0.40 mmol)及5-氯噻吩-2-硫醇(90 mg，0.60 mmol)，得到為白色固體之標題化合物(96 mg，0.22 mmol，55%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.66 (2H, s), 6.25 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=4.2 Hz), 6.97-7.11 (2H,m), 7.28 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.47-7.53 (1H, m), 8.02 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}：3438, 3180, 1643, 1595, 1543, 1485, 1404, 1315, 1242, 1138, 993。

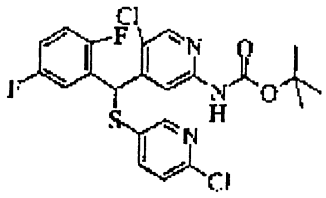
融點：170-171℃

元素分析：$C_{16}H_{10}Cl_2F_2N_2O_2S_2$：理論值：C, 44.15; H, 2.32; Cl, 16.29; F, 8.73; N, 6.44; S,14.73。實測值：C, 44.22; H, 2.41; Cl, 16.00; F, 8.77; N, 6.46; S, 14.81。

MS m/z:435(M^++H)。

實施例244：[5-氯-4-[(6-氯吡啶-3-基硫)-(2,5-二氟苯基)甲

基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯

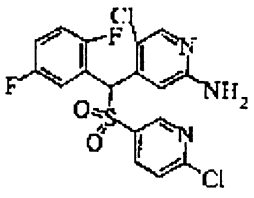


藉由與實施例237同樣之方法，使用參考例26得到之二硫代碳酸S-(6-氯吡啶-3-基酯)O-乙酯(187 mg, 0.80 mmol)與參考例47得到之[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)(羥基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(151 mg，0.41 mmol)，得到為白色固體之標題化合物(190 mg，0.38 mmol，94%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.56 (9H, s), 6.01 (1H, s), 6.93-7.08 (3H, m), 7.22 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.42 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 8.16 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.50 (1H, s)。

MS m/z:498(M^++H)。

實施例245：[5-氯-4-[(6-氯吡啶-3-基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺



在[5-氯-4-[(6-氯吡啶-3-基硫)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(187 mg，0.38 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，於室溫添加3-氯過安息香酸(199 mg，0.75

mmol)，並攪拌2小時。將反應混合物用1 N氫氧化鈉水溶液洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。

將得到之殘餘物溶於二氯甲烷(3 ml)，於0℃添加三氟乙酸(3 ml)，並於室溫攪拌1小時。將反應混合物減壓濃縮後，將殘餘物溶於二氯甲烷，並用1 N氫氧化鈉水溶液洗淨。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮；將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，將得到之殘餘物藉由乙醇/己烷之混合溶媒洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(90 mg，0.21 mmol，55%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.68 (2H, s), 6.15 (1H, s), 6.93 –7.00 (1H, m), 7.05-7.12 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.91 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 8.01 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=2.4 Hz)。

IR (ATR) cm^{-1}：3342, 3167, 1495, 1479, 1331, 1240, 1161, 1115。

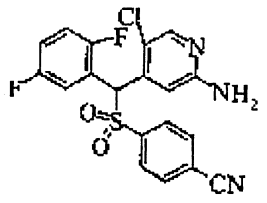
融點：157-158℃。

元素分析：$C_{17}H_{11}Cl_2F_2N_3O_2S$：理論值：C, 47.46; H, 2.58; Cl, 16.48; F, 8.83; N, 9.77; S,7.45。實測值：C, 47.24; H, 2.59; Cl, 16.50; F, 8.80; N, 9.82; S, 7.61。

MS m/z:430(M^++H)。

實施例246：4-[(2-胺基-5-氯吡啶-4-基)-(2,5-二氟苯基)甲

磺醯基]苄腈



藉由與實施例240同樣之方法，使用參考例47得到之[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)(羥基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(148 mg，0.40 mmol)及4-巯基苄腈(56 mg，0.41 mmol)，得到為白色固體之標題化合物(99 mg，0.24 mmol，59%)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.68 (2H, s), 6.15 (1H, s), 6.89-6.96 (1H, m), 7.03-7.10 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.49-7.55 (1H, m), 7.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.99 (1H, s)。

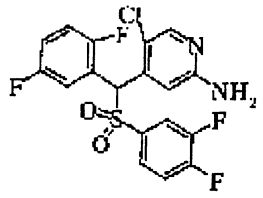
IR (ATR) cm^{-1}：3388, 1618, 1495, 1415, 1331, 1149。

融點：233-235℃。

元素分析：$C_{19}H_{12}ClF_2N_3O_2S$：理論值：C, 54.36; H, 2.88; Cl, 8.44; F, 9.05; N, 10.01; S,7.64。實測值：C, 54.41; H, 2.93; Cl, 8.41; F, 8.92; N, 9.92; S, 7.69。

MS m/z:420(M^++H)。

實施例247：[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(3,4-二氟苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]胺



藉由與實施例240同樣之方法，使用參考例47得到之[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)(羥基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(185 mg，0.50 mmol)及3,4-二氟苯硫醇(84 mg，0.55 mmol)，得到為白色固體之標題化合物(59 mg，0.14 mmol，27%)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ :4.67 (2H, s), 6.13 (1H, s), 6.91-6.98 (1H, m), 7.03-7.10 (1H.m), 7.23-7.31 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.45-7.55 (3H, m), 8,00 (1H, s)。

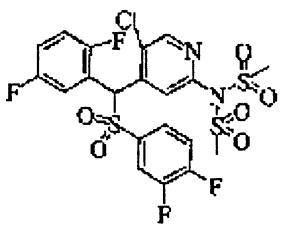
IR (ATR) cm^{-1}：3452, 3168, 1635, 1599, 1493, 1415, 1325, 1281, 1244, 1144, 1120。

融點：140-141℃。

元素分析：$C_{18}H_{11}ClF_4N_2O_2S$：理論值：C, 50.18; H, 2.57; Cl, 8.23; F, 17,64; N, 6.50; S,7.44。實測值：C, 50.12; H, 2.60; Cl, 8.25; F, 17.35; N, 6.51; S,7.58。

MS m/z:431(M^++H)。

實施例248：N-[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(3,4-二氟苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]-N-(甲磺醯基)甲磺醯胺

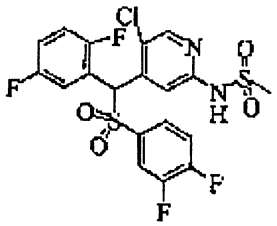


將[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(3,4-二氟苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]胺(63 mg，0.15 mmol)之二氯甲烷(3 ml)溶液，於氮氣蒙氣下，在0℃添加甲磺醯氯(0.034 ml，0.44 mmol)、三乙胺(0.062 ml，0.44 mmol)及4-二甲胺基吡啶(4 mg，0.03 mmol)，並於室溫攪拌17小時。將反應混合物以1 N鹽酸洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(73 mg，0.12 mmol，85%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.63 (6H, s), 6.22 (1H, s), 7.02-7.16 (2H, m), 7.22-7.31 (1H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.45 (1H, s)。

MS m/z:587(M^++H)。

實施例249：N-[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(3,4-二氟苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]甲磺醯胺



在N-[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(3,4-二氟苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]-N-(甲磺醯基)甲磺醯胺(72 mg，0.12 mmol)之四氫呋喃(2 ml)中，於氮氣蒙氣下添加四丁基銨氟化物之四氫呋喃溶液(1 M，0.147 ml，0.15 mmol)，並在室溫攪

拌2小時。將反應混合物於減壓下濃縮後，將得到之殘餘物溶於乙酸乙酯，並用1 N鹽酸，繼而飽和氯化銨水溶液洗淨。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮，得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠層析，將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析得到之部分減壓濃縮，將得到之殘餘物藉由乙醚/己烷之混合溶媒洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(53 mg，0.10 mmol，84%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.35 (3H, s), 6.19 (1H, s), 6.92-6.99 (1H, m), 7.04-7.12 (1H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.98 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.34 (1H, s)。

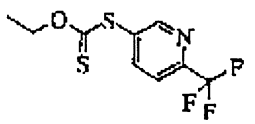
IR (ATR) cm^{-1}：1599, 1495, 1468, 1333, 1281, 1146, 1003, 970。

融點：118-120℃。

MS m/z:509(M^++H)。

FAB-MS:509. 0044 (Calcd for $C_{19}H_{14}ClF_4N_2O_4S_2$:509.0020)。

參考例50：二硫代碳酸O-乙酯S-(6-三氟甲基吡啶-3-酯)



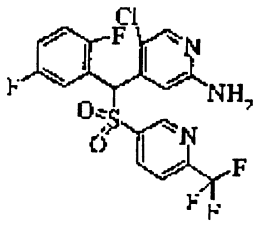
將6-三氟甲基吡啶-3-胺(1.00 g，6.02 mmol)溶於1 N鹽酸(15 ml)及甲醇(3 ml)中，並於-10℃滴入亞硝酸鈉(506 mg，7.22 mmol)之水(3 ml)溶液。將反應混合物滴入加溫至65℃之二硫代碳酸O-乙酯鉀鹽(1.93 g，12.0 mmol)之水

(15 ml)溶液，於同溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫後，將生成物用乙酸乙酯萃取，並用飽和食鹽水洗淨。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析。將從己烷：乙酸乙酯=100：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為黃色油狀物質之標題化合物(895 mg，3.35 mmol，56%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.38 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.65 (2H, q, J=7. 1 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.1, 2. 0Hz), 8.79 (1H, d, J=2.0 Hz)。

MS m/z:268(M^++H)。

實施例250：[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(6-三氟甲基吡啶-3-基磺醯基)甲基]吡啶-2-基]胺



在二硫代碳酸O-乙酯S-(6-三氟甲基吡啶-3-基酯)(160 mg，0.60 mmol)之乙醇(2 ml)溶液中，添加1 N氫氧化鈉水溶液(2 ml)，並於65℃攪拌2小時。將反應混合物冷卻至室溫，並加水，以二氯甲烷洗淨。將水層用1 N鹽酸調為酸性後，將生成物用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮，得到為無色油狀物質之6-三氟甲基吡啶-3-硫醇。

在參考例47得到之[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)(羥基)甲基]

吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(185 mg，0.50 mmol)之二氯甲烷溶液中，於室溫添加甲磺醯氯(0.077 ml，1.00 mmol)，繼而添加三乙胺(0.279 ml，2.00 mmol)，並在室溫攪拌1小時。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。

在得到之殘餘物之N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)溶液中，於氮氣蒙氣下添加先前得到之6-三氟甲基吡啶-3-硫醇之N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)溶液，繼而添加碳酸鉀(104 mg，0.75 mmol)，並於室溫攪拌15小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液，繼而飽和食鹽水洗淨後，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。

在得到之殘餘物之乙酸乙酯(10 ml)溶液中添加甲醇(10 ml)、31%過氧化氫水溶液(5 ml)及七鉬酸六銨四水合物(99 mg，0.08 mmol)，於50℃攪拌4小時。在反應混合物中加水並於減壓下餾去乙酸乙酯及甲醇，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將生成物用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=9：1之溶析液得到之部分減壓濃縮。

在得到之殘餘物之二氯甲烷(5 ml)溶液中，於0℃添加三氟乙酸(5 ml)，並於室溫攪拌2小時。將反應混合物減壓濃縮後，將殘餘物溶於二氯甲烷，並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減

壓下濃縮；將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，將得到之殘餘物藉由乙醇/己烷之混合溶媒洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(75 mg，0.16 mmol，32%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.71 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.91-6.99 (1H, m), 7.06-7.14 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.50-7.56 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.01 (1H, s), 8.20 (1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz), 8.90 (1H, d, J=2.0 Hz)。

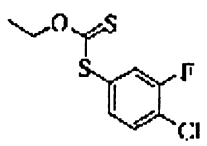
IR (ATR) cm^{-1}：3446, 3157,1649, 1601, 1485, 1419, 1325, 1147, 1101, 1076。

融點：201-202℃。

元素分析：$C_{18}H_{11}ClF_5N_3O_2S \cdot 0.25H_2O$：理論值：C, 46.16; H, 2.48; Cl, 7.57; F, 20.28; N, 8.97; S, 6.85。實測值：C, 46.30; H, 2.36; Cl, 7.61; F, 19.96; N, 8.93; S, 7.12。

MS m/z:464(M^++H)。

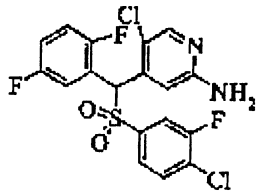
參考例51：二硫代碳酸S-(4-氯-3-氟苯酯)O-乙酯



藉由與參考例50同樣之方法，使用4-氯-3-氟苯胺(582 mg，4.00 mmol)，得到為黃色油狀物質之標題化合物(379 mg，1.51 mmol，38%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.36 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.63 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.22-7.25 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.43-7.49 (1H, m)。

實施例251：[5-氯-4-[(4-氯-3-氟苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺



藉由與實施例250同樣之方法，使用二硫代碳酸S-(4-氯-3-氟苯酯)O-乙酯(150 mg，0.60 mmol)及參考例47得到之[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)(羥基)甲基]吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(185 mg，0.50 mmol)，得到為白色固體之標題化合物(78 mg，0.17 mmol，35%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.68 (2H, s), 6.14 (1H, s), 6.92-6.99 (1H, m), 7.03-7.10 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.40-7.55 (4H, m), 8.00(1H, s)。

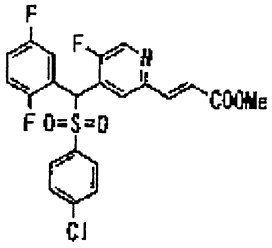
IR (ATR) cm^{-1}：3159, 1628, 1543, 1495, 1473, 1408, 1335, 1238, 1149, 1055。

融點：159-160℃。

元素分析：$C_{18}H_{11}Cl_2F_3N_2O_2S$：理論值：C, 48.34; H, 2.48; Cl, 15.85; F, 12.74; N, 6.26; S, 7.17。實測值：C, 48.22; H, 2.47; Cl, 15.89; F, 12.75; N, 6.24; S, 7.34。

MS m/z:447(M^++H)。

實施例252：(E)-3-[4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-2-基]丙烯酸甲酯

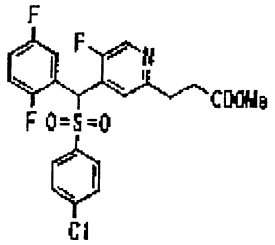


在氬氣蒙氣下，於實施例200得到之[4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-2-基]胺基]甲醛(300 mg，0.705 mmol)之四氫呋喃(5 ml)溶液中，添加亞三苯正膦基乙酸甲酯(259 mg，0.775 mmol)，於室溫下攪拌6小時。將反應溶液於減壓下濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色無定形物質之標題化合物(303 mg，0.629 mmol，89%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.84 (3H, s), 6.07 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.94-6.99 (1H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=15.6 Hz), 8.50 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.44(1H, s)。

MS m/z:482(M^++H)。

實施例253：3-[4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-2-基]丙酸甲酯

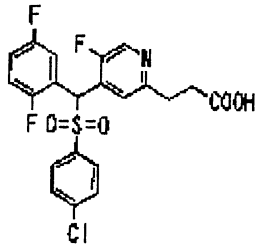


將阮尼鎳懸浮液(日興理化股份有限公司，R-100)用水繼而乙醇洗淨，成為乙醇懸浮液。將得到之乙醇懸浮液(1 ml)添加於(E)-3-[4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-2-基]丙烯酸甲酯(290 mg，0.602 mmol)之乙醇(6 ml)與1,4-二氧雜環己烷(4 ml)之混合溶液中，在1大氣壓之氫氣蒙氣下，激烈攪拌30分鐘。將反應混合物過濾後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物溶於二氯甲烷，並用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，將得到之殘餘物用己烷洗淨，得到為白色粉末之標題化合物(252 mg，0.521 mmol，87%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.83 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.19 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.71 (3H, s), 6.06 (1H, s), 6.93-6.99 (1H, m), 7.03-7.09 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.64-7.69 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.31 (1H, s)。

MS m/z:484(M^++H)。

實施例254：3-[4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-2-基]丙酸



在3-[4-(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-5-氟吡啶-2-基]丙酸甲酯(150 mg，0.310 mmol)之甲醇(2 ml)與四氫呋喃(2 ml)之混合溶液中，添加1 N氫氧化鈉水溶液(2 ml)，並在室溫攪拌10分鐘。在反應溶液中添加1 N鹽酸調為弱酸性後，用二氯甲烷萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(145 mg，0.310 mmol，定量性產出)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.88 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.21-3.25 (2H, m), 6.07 (1H, s), 6.93-6.99 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.63-7.67 (1H, m), 7.92(1H, d, J=5.4 Hz), 8.33 (1H, s)。

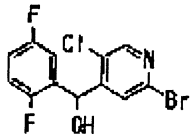
IR (ATR) cm^{-1}：3453, 1716, 1664, 1614, 1571, 1496, 1430, 1394, 1330, 1284, 1238, 1187, 1151, 1089, 1010。

融點：89-91℃。

MS m/z:470(M^++H)。

元素分析：$C_{21}H_{15}ClF_3NO_4S \cdot 0.75H_2O$：理論值：C, 52.18; H, 3.44; Cl, 7.33; F, 11.79; N, 2.90; S, 6.63。實測值：C, 52.20; H, 3.65; Cl, 7.11; F, 11.43; N, 2.99; S, 6.58。

參考例52：2-溴-5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)羥甲基]吡啶

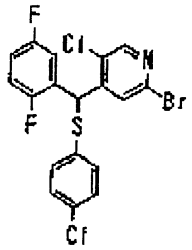


在-78℃，氬氣蒙氣下，在二異丙胺(21 ml，150 mmol)之四氫呋喃(200 ml)溶液中，添加正丁基鋰(1.58 M己烷溶液，88 ml，138 mmol)，並攪拌1小時。在反應溶液中滴入2-溴-5-氯吡啶(19 g，98.7 mmol)之四氫呋喃(100 ml)，並攪拌1.5小時。在反應溶液中滴入2,5-二氟苄醛(16 ml，148 mmol)，並攪拌2小時。在反應液中加水後，於減壓下濃縮，並用二氯甲烷萃取。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=6：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為淡黃色粉末之標題化合物(24.8 g，74.1 mmol，75%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.65 (1H, d, J=4.2 Hz), 6.20 (1H, d, J=4.2 Hz) 6.88-6.92(1H, m), 7.01-7.27 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.30(1H, s)。

MS m/z:334(M^++H)。

實施例255：2-溴-5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶



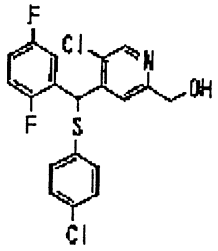
在氬氣蒙氣下，於2-溴-5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-羥甲基]吡啶(4.12 g，12.3 mmol)之二氯甲烷溶液(80 ml)中，於冰冷下添加三乙胺(2.6 ml，18.5 mmol)及甲磺醯氯(1.3 ml，16.0 mmol)，並在室溫攪拌1.5小時。在反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液後，用乙醚萃取。將溶液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，將溶液於減壓下濃縮。

在殘餘物之二甲基甲醯胺(40 ml)溶液中，添加4-氯苯硫醇(2.1 g，14.8 mmol)及碳酸鉀(2.6g，18.5 mmol)，並於50℃攪拌4小時。冷卻至室溫後，將反應溶液用乙醚稀釋，用水及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=10：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(3.3 g，7.16 mmol，58%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :5.96 (1H, s), 6.99-7.06(2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, s), 8.32 (1H, s)。

MS m/z:460(M^++H)。

實施例256：[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醇

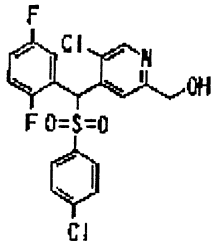


在-78℃，氬氣蒙氣下，在2-溴-5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(200 mg，0.434 mmol)之甲苯(5 ml)溶液中，添加正丁基鋰(1.58 M己烷溶液，0.33 ml，0.520 mmol)，並攪拌2小時。在反應溶液中滴入二甲基甲醯胺(44 μl，0.564 mmol)，並攪拌1小時。在反應溶液中添加甲醇(5 ml)及氫硼化鈉(33 mg，0.868 mmol)，升溫至室溫，並攪拌2小時。在反應液中加入水後，用乙酸乙酯萃取，並用飽和食鹽水洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=2：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色無定形物質之標題化合物(142 mg，0.344 mmol，80%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.19 (1H, t, J=5.4 Hz), 4.75 (2H, d, J=5.4 Hz), 6.06 (1H, s), 6.96-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.22 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (1H, s), 8.51(1H, s)。

MS m/z:412(M^++H)。

實施例257：[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醇



於[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醇(130 mg，0.315 mmol)之甲醇(5 ml)溶液中，添加七鉬酸六銨四水合物(20 mg)及30%過氧化氫水溶液(3 ml)，並攪拌6小時。在反應液中加水後，用乙酸乙酯萃取，並用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和硫代硫酸鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=2：1溶析得到之部分減壓濃縮，並從己烷：乙酸乙酯中再結晶，得到為白色粉末之標題化合物(101 mg，0.227 mmol，72%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.22 (1H, t, J=5.4 Hz), 4.86(2H, dd, J=5.4, 2.0 Hz), 6.24 (1H, s), 6.91-6.97 (1H, m), 7.02-7.09 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.52-7.57 (1H, m), 7.61(2H, d, J=8.8 Hz), 8.10(1H, s), 8.52 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}：3255, 1583, 1492, 1428, 1394, 1330, 1280, 1236, 1159, 1085, 1035。

融點：164-165℃。

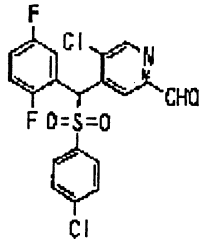
MS m/z:444(M^++H)。

元素分析：$C_{19}H_{13}Cl_2F_2NO_3S$：理論值：C, 51.36; H, 2.95;

Cl, 15.96; F, 8.55; N, 3.15; S, 7.22。實測值：C, 51.26; H, 2.91; Cl, 15.97; F, 8.72; N, 3.11; S, 7.45。

實施例258

[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醛



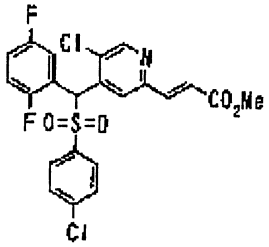
在氮氣蒙氣下，於[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醇(1.0g，2.25 mmol)之二氯甲烷(25 ml)溶液中，添加二甲基亞碸(880 μl，11.3 mmol)、三乙胺(1.14 ml，11.3 mmol)及三氧化硫-吡啶錯鹽(1.07 g，6.75 mmol)，並於室溫攪拌18小時。將反應液減壓濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=2：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色無定形物質之標題化合物(770 mg，1.74 mmol，77%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.23 (1H, s), 6.93-6.99 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.59-7.64 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.69 (1H, s), 8.73 (1H, s), 10.09 (1H, s)。

MS m/z:442(M^++H)。

實施例259：(E)-3-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯

基)甲基]吡啶-2-基]丙烯酸甲酯

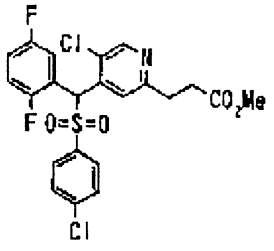


在氬氣蒙氣下，於[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醛(760 mg，1.72 mmol)之四氫呋喃(15 ml)溶液中，添加亞三苯正膦基乙酸甲酯(632 mg，1.89 mmol)，並於室溫攪拌3小時。將反應溶液於減壓下濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色無定形物質之標題化合物(776 mg，1.56 mmol，91%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.85 (3H, s), 6.22 (1H, s), 6.93-6.98 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=15.6Hz), 7.03-7.10(1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.6Hz), 7.73(1H, d, J=15.6Hz), 8.17 (1H, s), 8.56 (1H, s)。

MS m/z:498(M^++H)。

實施例260：3-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]丙酸甲酯

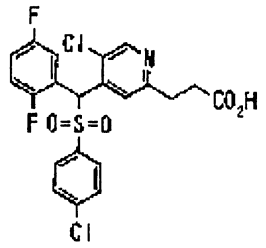


將阮尼鎳懸浮液(日興理化股份有限公司，R-100)用水繼而乙醇洗淨，成為乙醇懸浮液。將得到之乙醇懸浮液(2 ml)添加於(E)-3-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]丙烯酸甲酯(770 mg，1.55 mmol)之乙醇(10 ml)與1,4-二氧雜環己烷(5 ml)之混合溶液中，在1大氣壓之氫氣蒙氣下，激烈攪拌30分鐘。將反應混合物過濾後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物溶於二氯甲烷(15 ml)，並用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，得到為白色粉末之標題化合物(720 mg，1.44 mmol，93%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.84 (2H, t, J=7.1Hz), 3.20 (2H, t, J=7.1Hz), 3.70 (3H, s), 6.22 (1H, s), 6.92-6.97 (1H, m), 7.02-7.08(1H, m), 7.43 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.53-7.58 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.6Hz), 8.03 (1H, s), 8.44 (1H, s)。

MS m/z:500(M^++H)。

實施例261：3-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]丙酸



在3-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]丙酸甲酯(200 mg，0.400 mmol)之甲醇(2 ml)與四氫呋喃(2 ml)之混合溶液中，添加1 N氫氧化鈉水溶液(2

ml)，並在室溫攪拌1小時。在反應溶液中添加1 N鹽酸調為弱酸性後，用二氯甲烷萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，再從己烷：乙酸乙酯中再結晶，得到為白色粉末之標題化合物(161 mg，0.331 mmol，83%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.90 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.24(2H, t, J=6.7 Hz), 6.21 (1H, s), 6.92-6.97 (1H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.51-7.56 (1H, m), 7.61(2H, d, J=8.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.47 (1H, s)。

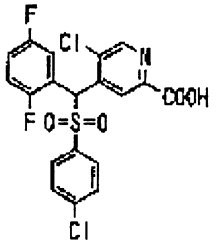
IR (ATR) cm^{-1}：1718, 1587, 1496, 1423, 1396, 1365, 1321, 1280, 1240, 1205, 1174, 1083, 1054, 1014。

融點：194-196℃。

MS m/z:486(M^++H)。

元素分析：$C_{21}H_{15}Cl_2F_2NO_4S$：理論值：C, 51.86; H, 3.11; Cl, 14.58; F, 7.81; N, 2.88; S, 6.59。實測值：C, 51.87; H, 3.07; Cl, 14.37; F, 7.77; N, 2.95; S, 6.75。

實施例262：5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶羧酸



於實施例258得到之[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醛(150 mg，0.339 mmol)之甲酸(3

ml)溶液中，添加30%過氧化氫水溶液(115 μl，1.02 mmol)，並於室溫攪拌3小時。於反應溶液中加水，濾取析出之固體，將固體用水洗淨。將得到之固體溶於乙酸乙酯，用水及飽和食鹽水依序洗淨。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物從己烷：乙酸乙酯再結晶，得到為白色粉末之標題化合物(88 mg，0.192 mmol，57%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.30 (1H, s), 6.93-7.00 (1H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62-7.66(1H, m), 7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.95 (1H, s), 9.24 (1H, s)。

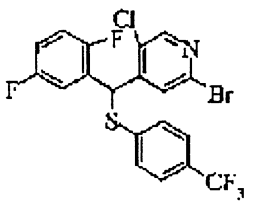
IR (ATR) cm^{-1}：1758, 1712, 1583, 1542, 1494, 1425, 1396, 1328, 1280, 1228, 1153, 1085, 1054, 1014。

融點：94-96℃。

MS m/z:458(M^++H)。

元素分析：$C_{19}H_{11}Cl_2F_2NO_4S$：理論值：C, 49.80; H, 2.42; Cl, 15.47; F, 8.29; N, 3.06; S, 7.00。實測值：C, 50.05; H, 2.58; Cl, 15.17; F, 8.28; N, 3.06; S, 7.05。

實施例263：2-溴-5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-三氟甲基苯硫基)甲基]吡啶



在氬氣蒙氣下於參考例52得到之2-溴-5-氯-4-[(2,5-二氟

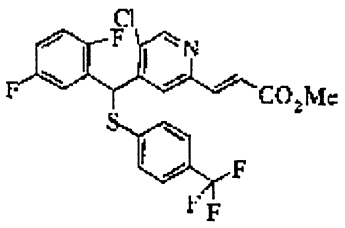
苯基)羥甲基]吡啶(1.34 g，4.00 mmol)之二氯甲烷溶液中，添加甲磺醯氯(0.619 ml，8.00 mmol)，繼而添加三乙胺(2.23 ml，16.0 mmol)，並在室溫攪拌1小時。將反應混合物用水繼而飽和食鹽水洗淨後，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並將濾液於減壓下濃縮。

在得到之殘餘物之N,N-二甲基甲醯胺(60 ml)溶液中，添加4-三氟苯硫醇(784 mg，4.40 mmol)，繼而添加碳酸鉀(663 mg，4.80 mmol)，並於室溫攪拌17小時。在反應混合物中添加乙酸乙酯，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠層析，將從己烷：乙酸乙酯=50：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(1.33 g，2.69 mmol，67%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.10 (1H, s), 6.99-7.11 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.69 (1H, s), 8.36 (1H, s)。

MS m/z:494, 496(M^++H)。

實施例264：(E)-3-[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-三氟甲基苯硫基)甲基]吡啶-2-基]丙烯酸甲酯



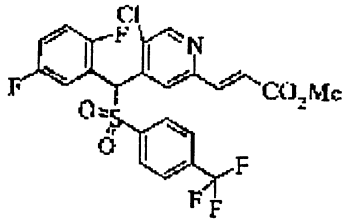
在2-溴-5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-三氟甲基苯硫基)甲基]吡啶(396 mg，0.80 mmol)之甲苯(12 ml)溶液中，於氬氣蒙氣及-78℃添加正丁基鋰之己烷溶液(1.59 M，0.604 ml，0.96 mmol)，並攪拌30分鐘。於同溫度下添加N,N-二甲基甲醯胺(0.081 ml，1.04 mmol)，並攪拌30分鐘。在反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，繼而添加水並升溫至室溫後，將生成物用乙醚萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠層析。將從己烷：乙酸乙酯=9：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到醛體(186 mg)。

將醛體(133 mg)溶於四氫呋喃(2 ml)，於室溫下添加添加亞三苯正膦基乙酸甲酯(120 mg，0.36 mmol)，於同溫度下攪拌18小時。將反應溶液於減壓下濃縮後，將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠層析，將從己烷：乙酸乙酯=19：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(132 mg，0.26 mmol，46%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.82 (3H, s), 6.17 (1H, s), 6.92 (1H, d, J=15.7Hz), 6.99-7.09 (2H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.35 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.1Hz), 7.61(1H, s), 7.61 (1H, d, J=15.7 Hz), 8.59 (1H, s)。

MS m/z:500(M^++H)。

實施例265：(E)-3-[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-三氟甲基苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]丙烯酸甲酯

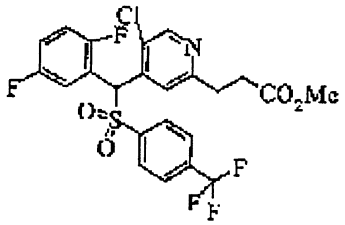


於(E)-3-[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-三氟甲基苯硫基)甲基]吡啶-2-基]丙烯酸甲酯(118 mg，0.24 mmol)之乙酸乙酯(6 ml)溶液中，添加甲醇(6 ml)、31%過氧化氫水溶液(6 ml)及七鉬酸六銨四水合物(58 mg，0.05 mmol)，並於室溫攪拌11小時。在反應混合物中加水並於減壓下餾去乙酸乙酯及甲醇後，添加飽和食鹽水，並將生成物用乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=9：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(111 mg，0.21 mmol，88%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.86 (3H, s), 6.25 (1H, s), 6.91-6.98 (1H, m), 7.01(1H, d, J=15.7Hz), 7.04-7.11 (1H, m), 7.53-7.59 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=15.7 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.3Hz), 7.83 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.18 (1H, s), 8.56 (1H, s)。

MS m/z:532(M^++H)。

實施例266：3-[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-三氟甲基苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]丙酸甲酯

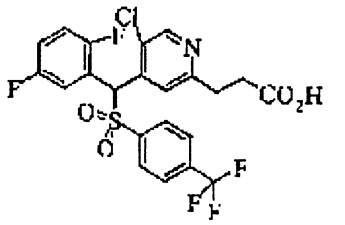


於(E)-3-[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-三氟甲基苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]丙烯酸甲酯(110 mg，0.21 mmol)溶於乙酸乙酯(3 ml)及甲醇(3 ml)之混合溶媒中，添加10%鈀碳觸媒(60 mg)，於氫氣蒙氣下，在室溫攪拌2小時。觸媒藉由矽藻土過濾除去後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，再將從己烷：乙酸乙酯=4：1之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(94 mg，0.18 mmol，85%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.82-2.89 (2H, m), 3.21 (2H, t, J=7.1Hz), 3.70 (3H, s), 6.25 (1H, s), 6.90-6.97 (1H, m), 7.03-7.10(1H, m), 7.54-7.60(1H, m), 7.73 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.3Hz), 8.04 (1H, s), 8.44 (1H, s)。

MS m/z:534(M^++H)。

實施例267：3-[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-三氟甲基苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]丙酸



在3-[5-氯-4-[(2,5-二氟苯基)-(4-三氟甲基苯磺醯基)甲基]吡啶-2-基]丙酸甲酯(92 mg，0.17 mmol)之四氫呋喃(2

ml)溶液中，於0℃添加甲醇(2 ml)及1 N氫氧化鈉水溶液(2 ml)後，在室溫攪拌2小時。在反應混合物中添加1N鹽酸，將生成物用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮，得到之殘餘物用乙醇洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(61 mg，0.12 mmol，68%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.90 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.18-3.31 (2H, m), 6.25 (1H, s), 6.90-6.97 (1H, m), 7.03-7.10 (1H, m), 7.51-7.57(1H, m), 7.74 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.82(2H, d, J=8.3 Hz), 8.07(1H, s), 8.47 (1H, s)。

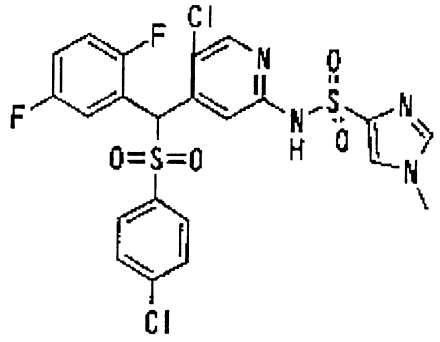
IR (ATR) cm^{-1}：1707, 1495, 1408, 1321, 1244, 1174, 1159, 1124, 1063。

融點：166-167℃。

元素分析：$C_{22}H_{15}ClF_5NO_4S$：理論值：C, 50.83; H, 2.91; Cl, 6.82; F, 18.27; N, 2.69; S, 6.17。實測值：C, 50.66; H, 2.93; Cl, 6.87; F, 17.83; N, 2.75; S, 6.28。

MS m/z:520(M^++H)。

實施例268：N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺



在實施例196得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺(93 mg，0.217 mmol)及吡啶(21 μl，0.260 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，添加1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯氯(47 mg，0.260 mmol)，並於室溫攪拌18小時。在反應液中添加吡啶(1 ml)，並於室溫攪拌7小時後，減壓濃縮。在得到之濃縮殘餘物中添加乙酸乙酯，並用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於矽凝膠管柱層析，將從甲醇：二氯甲烷=1：50溶析液得到之部分減壓濃縮，得到白色固體。將得到之白色固體用乙醇洗淨後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物(68 mg，0.119 mmol，55%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ :3.69 (3H, s), 6.25(1H, s), 7.29-7.45 (2H, m), 7.47-7.54 (1H, m), 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.10(1H, s), 8.26(1H, s), 11.40 (1H, brs)。

融點：294-296℃。

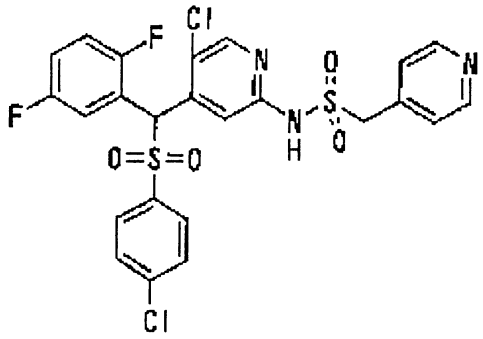
IR (ATR) cm^{-1}：1594, 1562, 1494, 1382, 1332, 1159, 1118, 993, 817, 755, 723。

MS m/z:572(M^+)。

EI-MS:571.9962(Calcd for $C_{22}H_{16}O_4N_4Cl_2F_2S_2$:571.9958)。

元素分析：$C_{22}H_{16}N_4O_4Cl_2F_2S_2$：理論值：C, 46.08; H, 2.81; N, 9.77; Cl, 12.37; F, 6.63; S, 11.18。實測值：C, 46.04; H, 2.77; N, 9.74; Cl, 12.46; F, 6.90; S, 11.21。

實施例269：N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-1-吡啶-4-基甲磺醯胺



在實施例196得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺(104 mg，0.242 mmol)及吡啶(74 μl，0.533 mmol)之二氯甲烷(2 ml)溶液中，添加(4-吡啶甲基)磺醯氯三氟甲磺酸鹽(91 mg，0.266 mmol)，並於室溫攪拌17小時。在反應液中添加吡啶(74 μl，0.533 mmol)及(4-吡啶甲基)磺醯氯三氟甲磺酸鹽(91 mg，0.266 mmol)，並於室溫攪拌19小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋，並用水及飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於矽凝膠管柱層析，將從甲醇：二氯甲烷=1：40溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(66 mg，

0.113 mmol，47%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ :4.88 (2H, s), 6.30(1H, s), 7.27 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.29-7.49 (3H, m), 7.70(2H, d, J=8.8 Hz), 7.74(1H, s), 7.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.45 (1H, s), 8.53(2H, d, J=6.0 Hz), 11.00 (1H, brs)。

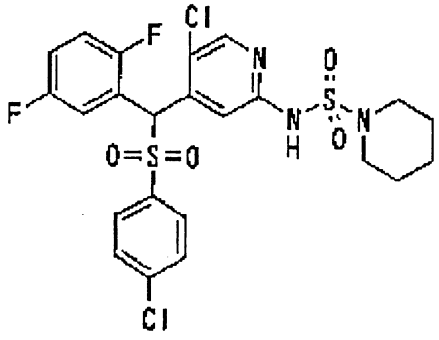
融點：257℃ (decomp.)。

IR (ATR) cm^{-1}：1592, 1490, 1467, 1340, 1326, 1280, 1238, 1186, 1155, 1128, 1085, 1004, 966, 902, 869, 823。

MS m/z:584(M^++H)。

元素分析：$C_{24}H_{17}N_3O_4Cl_2F_2S_2$：理論值：C, 49.32; H, 2.93; N, 7.19; Cl, 12.13; F, 6.50; S, 10.97。實測值：C, 49.35; H, 3.12; N, 7.17; Cl, 12.05; F, 6.43; S, 10.93。

實施例270：N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]哌啶-1-磺醯胺



在實施例196得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺(101 mg，0.235 mmol)及哌啶-1-磺醯氯(48 mg，0.259 mmol)之吡啶(2 ml)溶液中，於70℃攪拌19小時。在反應液中添加哌啶-1-磺醯氯(48 mg，

0.259 mmol)，並於70℃攪拌4日。讓反應液回至室溫後，減壓濃縮。將得到之濃縮殘餘物以乙酸乙酯稀釋後，用水及飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析液得到之部分減壓濃縮，得到白色固體。將得到之固體用己烷-乙醚洗淨後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物(63 mg，0.109 mmol，47%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.51-1.61 (2H, m), 1.65-1.75(4H, m), 3.38 (4H, t, J=4.6 Hz), 6.21 (1H, s), 6.94-7.10(2H, m), 7.41-7.52(3H, m), 7.70 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.24(1H, s), 8.29 (1H, s), 8.71 (1H, brs)。

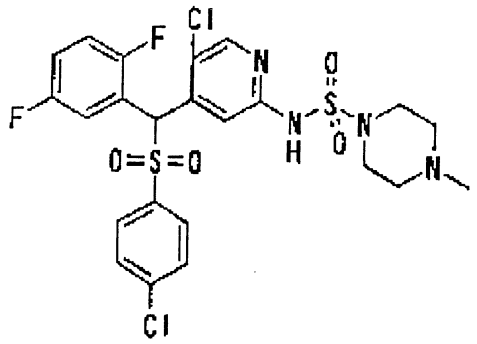
融點：192-194℃。

IR (ATR) cm^{-1}：1598, 1563, 1492, 1396, 1346, 1322,1234, 1145, 1083, 998, 923, 900, 833。

MS m/z:576(M^++H)。

元素分析：$C_{23}H_{21}N_3O_4Cl_2F_2S_2$：理論值：C, 47.92; H, 3.67; N, 7.29; Cl, 12.30; F, 6.59; S, 11.12。實測值：C, 47.87; H, 3.66; N, 7.33; Cl, 12.12; F, 6.66; S, 11.25。

實施例271：N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-4-甲基哌啶-1-磺醯胺



將實施例196得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺(101 mg，0.235 mmol)、4-甲基哌啡-1-磺醯氯鹽酸鹽(126 mg，0.534 mmol)及三乙胺(150 μl，1.07 mmol)之乙腈(5 ml)溶液，加熱回流23小時。在反應液中添加4-甲基哌啡-1-磺醯氯鹽酸鹽(126 mg，0.534 mmol)及三乙胺(150 μl，1.07 mmol)，並加熱回流22小時。讓反應液回至室溫後，減壓濃縮。將得到之濃縮殘餘物以乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從甲醇：二氯甲烷=1：20溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為淡黃色固體之標題化合物(34 mg，0.057 mmol，16%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.31 (3H, s), 2.45-2.60 (4H, m), 3.38-3.52 (4H, m), 6.20 (1H, s), 6.95-7.10 (2H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 7.69 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.24 (1H, s), 8.26 (1H, s)。

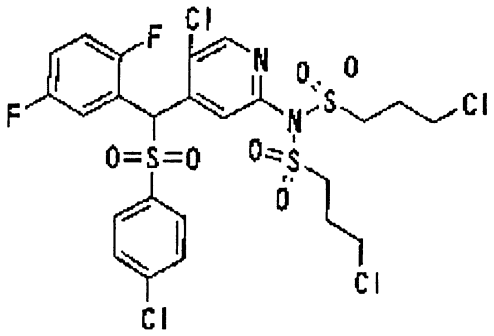
融點：215-218℃。

IR (ATR) cm^{-1}：1600, 1565, 1496, 1392, 1348, 1330, 1157, 1093, 935, 835, 819。

MS m/z:591 (M^++H)。

元素分析：$C_{23}H_{22}N_4O_4Cl_2F_2S_2$：理論值：C, 46.70; H, 3.75; N, 9.47; Cl, 11.99; F, 6.42; S, 10.84。實測值：C, 46.89; H, 3.76; N, 9.40; Cl, 11.78; F, 6.42; S, 10.72。

實施例272：3-氯-N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-N-(3-氯丙磺醯基)丙-1-磺醯胺

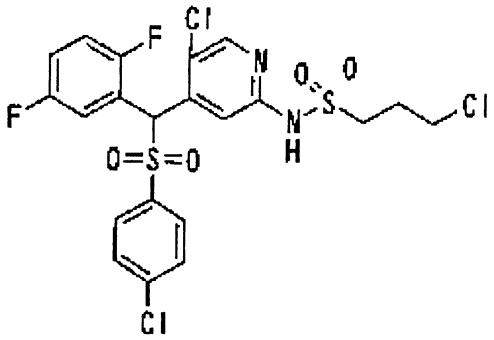


在實施例196得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺(130 mg，0.303 mmol)及三乙胺(42 μl，0.303 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，於0℃添加3-氯丙磺醯氯(37 μl，0.303 mmol)。將反應液在室溫攪拌2.5小時後，於0℃依順序添加三乙胺(42 μl，0.303 mmol)及3-氯丙磺醯氯(37 μl，0.303 mmol)。將反應液於室溫攪拌7小時。在反應液中添加乙酸乙酯，並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=5：1溶析液得到之部分減壓濃縮。在得到之濃縮殘餘物中添加乙醚，濾取析出之固體，得到為白色粉末之標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.47-2.57 (4H, m), 3.74 (4H, t, J=6.1Hz), 3.96-4.05 (4H, m), 6.20 (1H, s), 6.98-7.15 (2H, m), 7.40-7.53 (3H, m), 7.62 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.22 (1H, s), 8.64 (1H, s)。

MS m/z:709, 711(M^++H)。

實施例273：3-氯-N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]丙-1-磺醯胺



在3-氯-N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-N-(3-氯丙磺醯基)丙-1-磺醯胺(193 mg，0.272 mmol)之四氫呋喃(5 ml)溶液中，添加四丁基銨氟化物之四氫呋喃溶液(1.0 M，0.28 ml，0.28 mmol)，於室溫下攪拌1小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(108 mg，0.190 mmol，70%)。

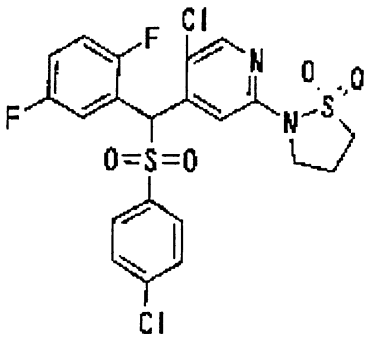
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.35-2.44 (2H, m), 3.61-3.67

(2H, m), 3.70 (2H, t, J=6.1 Hz), 6.19 (1H, s), 6.90-6.99 (1H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 7.42-7.53 (3H, m), 7.64 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.84 (1H, brs), 8.01 (1H, s), 8.31 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}：1596, 1560, 1488, 1384, 1336, 1234, 1145, 1083, 997, 925, 844。

MS m/z:568, 570(M^++H)。

實施例274：5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(1,1-二酮-1λ6-異噻唑啶-2-基)吡啶



將3-氯-N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]丙-1-磺醯胺(83 mg，0.146 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯(26 μl，0.175 mmol)之乙腈(5 ml)溶液，在70℃攪拌4.5小時。讓反應液回至室溫後，減壓濃縮。將得到之濃縮殘餘物以乙酸乙酯稀釋，並依順序用1 N鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=1：1溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(75 mg，0.141 mmol，96%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.52-2.62 (2H, m), 3.47 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.02 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.24(1H, s), 6.95-7.10 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.49-7.56(1H, m), 7.74 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.13 (1H, s), 8.24 (1H, s)。

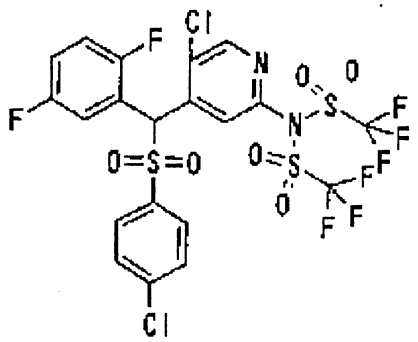
融點：219-221℃。

IR (ATR) cm^{-1}：1587, 1496, 1467, 1386, 1346, 1315, 1278, 1238, 1137, 1089, 998, 831。

MS m/z:532(M^+)。

元素分析：$C_{21}H_{16}N_2O_4Cl_2F_2S_2$：理論值：C, 47.29; H, 3.02; N, 5.25; Cl, 13.29; F, 7.12; S, 12.02。實測值：C, 47.39; H, 3.02; N, 5.37; Cl, 13.32; F, 7.24; S, 11.95。

實施例275：N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-N-(三氟甲磺醯基)三氟甲磺醯胺



在實施例196得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺(103 mg，0.240 mmol)及吡啶(19 μl，0.240 mmol)之二氯甲烷(5 ml)溶液中，於0℃添加三氟甲磺酸酐(39 μl，0.240 mmol)。將反應液於室溫攪拌3小時後，於0℃添加吡啶(19μl，0.240 mmol)及三氟甲磺

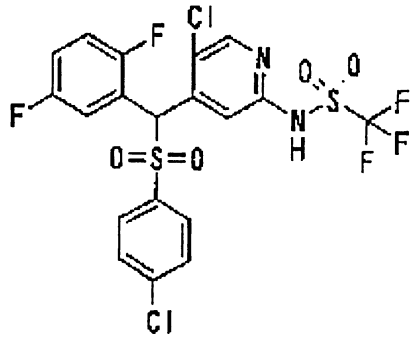
酸酐(39 μl，0.240 mmol)。將反應液於室溫攪拌15小時後，減壓濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=5：1溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(84 mg，0.120 mmol，50%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.23 (1H, s), 6.99-7.15 (2H, m), 7.38-7.48 (3H, m), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, s), 8.53 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}：1581, 1498, 1442, 1332, 1214, 1159, 1122, 1085, 997, 944, 923, 865, 755。

MS m/z:693(M^++H)。

實施例276：N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]三氟甲磺醯胺



在N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-N-(3-氟甲磺醯基)三氟甲磺醯胺(77 mg，0.111 mmol)之四氫呋喃(5 ml)及水(1 ml)之混合溶液中，添加氫氧化鋰一水合物(5.0 ml，0.111 mmol)，於室溫下攪拌5小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液，並用乙酸乙酯萃

取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於矽凝膠管柱層析，將從含有0.5%三氟醋酸之己烷：乙酸乙酯=2：1溶析液得到之部分減壓濃縮，在得到之濃縮殘餘物中添加乙醚，濾取析出之固體，得到為白色粉末之標題化合物(39 mg，0.069 mmol，63%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.21 (1H, s), 6.95-7.03 (1H, m), 7.06-7.15 (1H, m), 7.42-7.52 (3H, m), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1H, s), 8.71 (1H, s)。

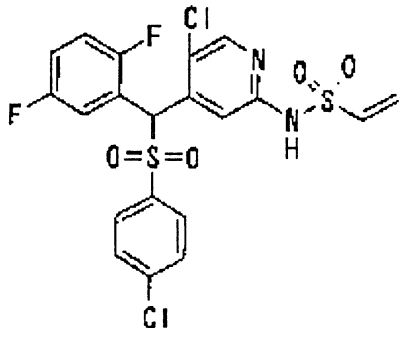
融點：221-223℃。

IR (ATR) cm^{-1}:1637, 1496, 1382, 1336, 1195, 1157, 1130, 1085, 1010, 923, 779, 754。

MS m/z:560 (M^+)。

元素分析：$C_{19}H_{11}N_2O_4Cl_2F_5S_2$：理論值：C, 40.65; H, 1.98; N, 4.99; Cl, 12.63; F, 16.92; S, 11.42。實測值：C, 40.68; H, 1.94; N, 5.06; Cl, 12.46; F, 16.91; S, 11.47。

實施例277：N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]乙烯磺醯胺



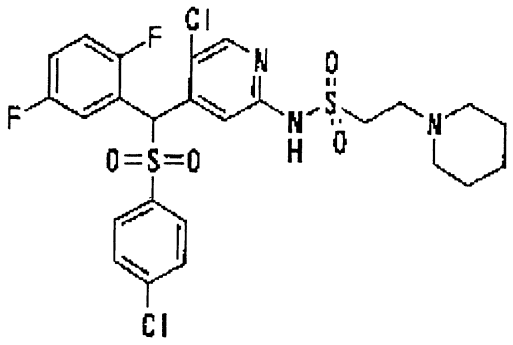
在實施例196得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺(982 mg，2.29 mmol)及2-氯乙磺醯氯(0.29 ml，2.74 mmol)之二氯甲烷(10 ml)溶液中，添加吡啶(0.44 ml，5.49 mmol)。將反應液於室溫攪拌3.5小時後，添加2-氯乙磺醯氯(143 μl，1.37 mmol)及吡啶(222 μl，2.75 mmol)，將反應液於室溫攪拌1小時。在反應液中添加乙酸乙酯，並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(573 mg，1.10 mmol，48%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :6.17-6.25 (2H, m), 6.65-6.70 (2H, m), 6.91-7.10 (2H, m), 7.41-7.49 (3H, m), 7.66 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.16 (1H, s), 8.33 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:1600, 1565, 1492, 1388, 1349, 1322, 1147, 1081, 998, 916, 821, 757。

MS m/z:519 (M^++H)。

實施例278：N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-2-哌啶-1-基乙磺醯胺



在N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]乙烯磺醯胺(34 mg，0.065 mmol)之乙醇(5 ml)溶液中，添加哌啶(10 μl，0.098 mmol)。將反應液於室溫攪拌3日，於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於矽凝膠管柱層析，將從甲醇：二氯甲烷=1：30溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為無定形狀物質之標題化合物(35 mg，0.058 mmol，89%)，在得到之無定形狀物質中添加乙醇使固體化後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.45-1.76 (6H, m), 2.50-2.65 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.30-3.38 (2H, m), 6.21 (1H, s), 6.92-7.10 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.52-7.59 (1H, m), 7.69 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.22 (1H, s)。

融點：200-203℃。

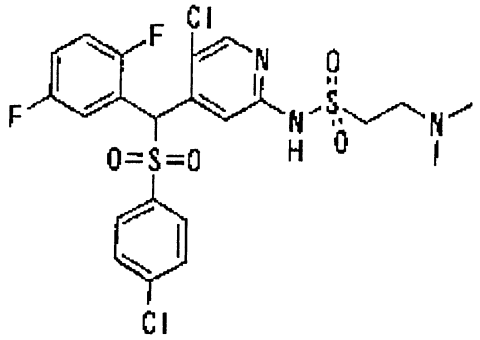
IR (ATR) cm^{-1}:1600, 1571, 1492, 1390, 1332, 1141, 1083, 1002, 962, 919, 811, 754。

MS m/z:604 (M^++H)。

元素分析：$C_{25}H_{25}N_3O_4Cl_2F_2S_2$：理論值：C, 49.67; H, 4.17; N, 6.95; Cl, 11.73; F, 6.29; S, 10.61。實測值：C,

49.90; H, 4.13; N, 6.88; Cl, 11.64; F, 6.17; S, 10.52。

實施例279：N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-2-(二甲胺基)乙磺醯胺



在實施例277得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]乙烯磺醯胺(64 mg，0.123 mmol)之四氫呋喃(3 ml)溶液中，添加二甲胺之四氫呋喃溶液(2 M，0.18 ml，0.36 mmol)。將反應液於室溫下攪拌3日，並於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從甲醇：二氯甲烷=1：20溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(67 mg，0.117 mmol，97%)。將得到之固體用乙醇洗淨後，過濾，得到為白色粉末之標題化合物(43 mg)。

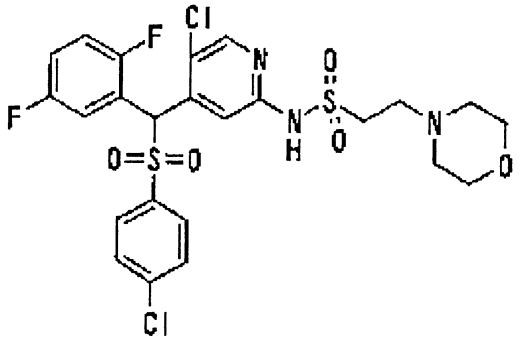
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ :2.73 (6H, s), 3.37 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.82 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.31 (1H, s), 7.16-7.26 (2H, m), 7.53-7.65 (3H, m), 7.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, s), 8.24 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:1587, 1494, 1455, 1321, 1151, 1087, 998, 757。

MS m/z:564 (M^++H)。

FAB-MS:564.0399 (Calcd for $C_{22}H_{22}O_4N_3Cl_2F_2S_2$: 564.0397)。

實施例280：N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-2-嗎福啉-4-基乙磺醯胺



在實施例277得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]乙烯磺醯胺(53 mg，0.102 mmol)之乙醇(3 ml)溶液中，添加嗎福啉(18 μl，0.204 mmol)。將反應液於室溫攪拌3日，於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從甲醇：二氯甲烷=1：40溶析液得到之部分減壓濃縮。在得到之濃縮殘餘物中添加乙醚，並濾取析出之固體，得到為白色粉末之標題化合物(45 mg，0.074 mmol，73%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.51-2.60 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.36-3.45 (2H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 6.22 (1H, s), 6.90-7.10 (2H, m), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50-7.59 (1H, m), 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.19 (1H, s), 8.24 (1H, s),。

融點：219-221℃。

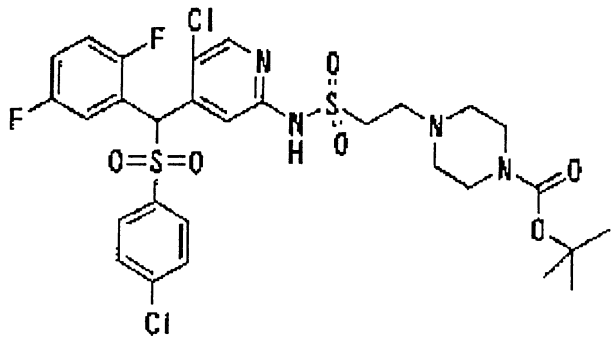
IR (ATR) cm^{-1}:1602, 1565, 1492, 1388, 1321, 1286, 1238, 1147, 1116, 1083, 998。

MS m/z:606 (M^++H)。

FAB-MS:606.0499 (Calcd for $C_{24}H_{24}O_5N_3Cl_2F_2S_2$: 606.0503)。

元素分析：$C_{24}H_{23}N_3O_5Cl_2F_2S_2$：理論值：C, 47.53; H, 3.82; N, 6.93; Cl, 11.69; F, 6.27; S, 10.57。實測值：C, 47.73; H, 3.84; N, 6.97; Cl, 11.72; F, 6.25; S, 10.72。

實施例281：4-[2-[[[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]磺醯基]乙基]哌啡 -1-羧酸第三丁酯



在實施例277得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]乙烯磺醯胺(59 mg，0.114 mmol)之乙醇(3 ml)溶液中，添加1-(第三丁氧羰基)哌啡(32 mg，0.170 mmol)。將反應液於室溫攪拌3日後，於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從甲醇：二氯甲烷=1：40溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為無定形狀物質之標題化合物(75 mg，0.106

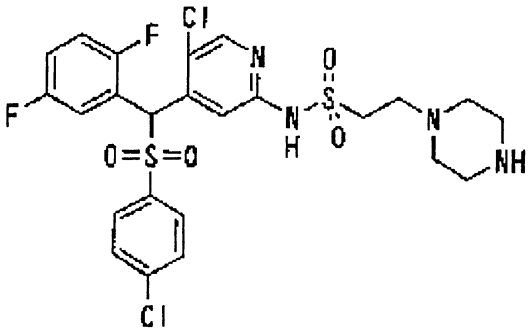
mmol，93%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.46 (9H, s), 2.50 (4H, t, J=5.0 Hz), 2.97 (2H, t, J=6.0Hz), 3.35-3.42 (2H, m), 3.44-3.54(4H, m), 6.22 (1H, s), 6.90-7.10 (2H, m), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50-7.58 (1H, m), 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.19 (1H, s), 8.24 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:1691, 1592, 1494, 1330, 1240, 1147, 1083, 998, 755。

MS m/z:705 (M^++H)。

實施例282：N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-2-哌啡 -1-基乙醯胺



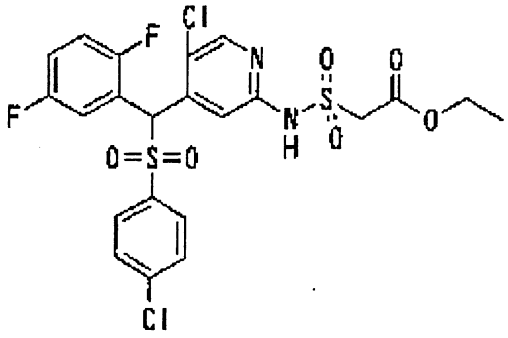
在4-[2-[[[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]磺醯基]乙基]哌啡-1-羧酸第三丁酯(72 mg，0.102 mmol)之乙醇(5 ml)溶液中，添加濃鹽酸(1 ml)。將得到之反應液於室溫攪拌2日後，於減壓下濃縮。在得到之濃縮殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得到之濃縮殘餘物用乙醚洗淨，得到為白

色粉末之標題化合物(23 mg，0.038 mmol，37%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ :2.40-2.47 (4H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 2.83-2.90 (4H, m), 6.15 (1H, s), 7.25-7.42 (3H, m), 7.47-7.55 (1H, m), 7.68 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.03 (1H, s),。

MS m/z:605 (M^++H)。

實施例283：[[[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]磺醯基]乙酸乙酯



在實施例196得到之N-[5-氯-4-[(4-氯苯磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺(331 mg，0.771 mmol)及吡啶(94 μl，1.16 mmol)之二氯甲烷(10 ml)溶液中，於0℃添加氯磺醯基乙酸乙酯(216 mg，1.16 mmol)之二氯甲烷(2 ml)溶液。將反應液於室溫攪拌12小時後，於0℃依順序添加吡啶(94 μl，1.16 mmol)及氯磺醯基乙酸乙酯(216 mg，1.16 mmol)之二氯甲烷(2 ml)溶液。將反應液於室溫攪拌9小時後，減壓濃縮。在得到之濃縮殘餘物中添加乙酸乙酯，並依順序用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮。將得

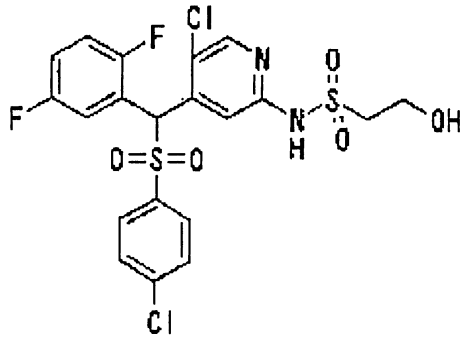
到之濃縮殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=3：1溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(239 mg，0.412 mmol，53%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.37 (2H, s), 6.21 (1H, s), 6.91-7.10 (2H, m), 7.45 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.50-7.58 (1H, m), 7.66 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.09 (1H, s), 8.30 (1H, s)。

IR (ATR) cm^{-1}:1745, 1600, 1567, 1496, 1386, 1355, 1317, 1280, 1232, 1147, 1081。

MS m/z:579 (M^++H)。

實施例284：N-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]-2-羥基乙磺醯胺



在[[[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]磺醯基]乙酸乙酯(67 mg，0.116 mmol)之四氫呋喃(5 ml)溶液中，於0℃添加1 M氫化鋰鋁之乙醚溶液(0.18 ml)。將反應液於0℃攪拌，藉由TLC確認反應終了後，添加飽和氯化銨水溶液。將混合溶液用矽藻土過濾，將濾液以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃

縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=2：1溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(39 mg，0.073 mmol，63%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ :3.63 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.75-3.85 (2H, m), 4.94 (1H, brs), 6.28 (1H, s), 7.28-7.55 (3H, m), 7.70 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.81 (1H, s), 8.37 (1H, s), 10.91 (1H, brs)。

融點：155-158℃。

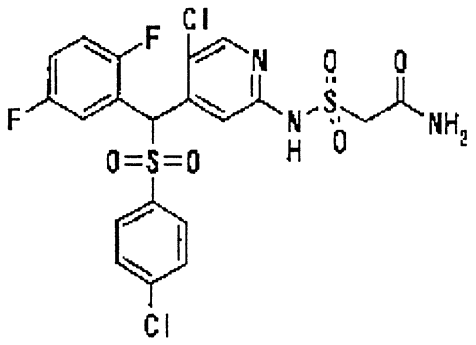
IR (ATR) cm^{-1}:3093, 2867, 1600, 1565, 1492, 1392, 1322, 1139, 1083, 813, 754。

MS m/z:536 (M^+)。

El-MS:535.9835 ($C_{20}H_{16}O_5N_2Cl_2F_2S_2$計算值：535.9846)。

元素分析：$C_{20}H_{16}N_2O_5Cl_2F_2S_2$：理論值：C, 43.96; H, 3.14; N, 5.13; Cl, 12.98; F, 6.95; S, 11.74。實測值：C, 44.22; H, 3.07; N, 5.13; Cl, 12.89; F, 7.10; S, 11.65。

實施例285：2-[[[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]磺醯基]乙醯胺



在7 N氨之甲醇溶液(5 ml)中添加實施例283得到之[[[5-

氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]磺醯基]乙酸乙酯(78 mg，0.135 mmol)。將反應液於室溫攪拌3日，並於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從甲醇：二氯甲烷=1：25溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(66 mg，0.120 mmol，89%)。

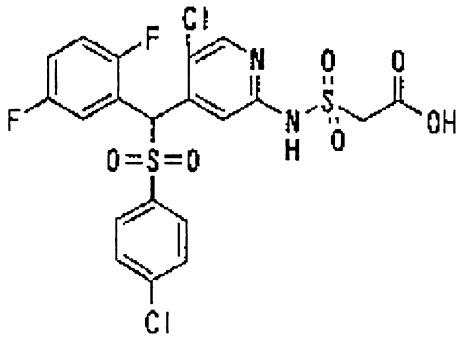
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ :4.33 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.29-7.56 (4H, m), 7.64-7.72 (3H, m), 7.76-7.84 (3H, m), 8.35 (1H, s), 11.16 (1H, brs)。

IR (ATR) cm^{-1}:1691, 1596, 1565, 1492, 1382, 1322, 1238, 1149, 1083, 995, 966, 811。

MS m/z:550 (M^++H)。

元素分析：$C_{20}H_{15}N_3O_5Cl_2F_2S_2 \cdot 0.5H_2O$:理論值：C, 42.94; H, 2.88; N, 7.51; Cl, 12.68; F, 6.79; S, 11.46。實測值：C, 42.64; H, 2.73; N, 7.46; Cl, 12.57; F, 6.97; S, 11.48。

實施例286：[[[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]磺醯基]乙酸



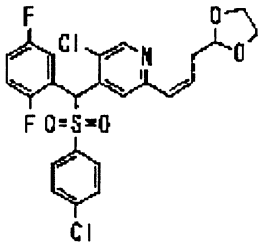
在實施例283得到之[[[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二

氟苯基)甲基]吡啶-2-基]胺基]磺醯基]乙酸乙酯(60 mg，0.104 mmol)之四氫呋喃(5 ml)及水(1 ml)之混合溶液中，添加氫氧化鋰一水合物(9.1 ml，0.218 mmol)。將反應液於室溫下攪拌2小時後，添加1 N鹽酸。將混合溶液用二氯甲烷萃取後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後將濾液於減壓下濃縮。將得到之濃縮殘餘物付諸於矽凝膠管柱層析，將從含有0.5%三氟乙酸之甲醇：二氯甲烷=1：30溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(54 mg，0.098 mmol，94%)。

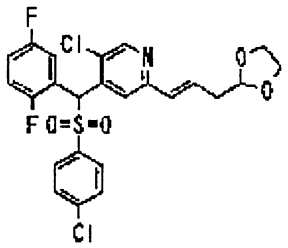
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ :4.45-4.60 (2H, m), 6.29 (1H, s), 7.29-7.55 (3H, m), 7.69 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.81 (1H, s), 8.38 (1H, s)。

MS m/z:551 (M^++H)。

實施例287：(Z)-5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(3-[1,3]二氧戊環-2-基丙烯基)吡啶(異構物287-A)及(E)-5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(3-[1,3]二氧戊環-2-基丙烯基)吡啶(異構物287-B)



異性體287-A



異性體287-B

在-78℃，氬氣蒙氣下，在2-(1,3-二氧戊環-2-基)乙基三

苯基鏻溴化物(738 mg，1.99 mmol)之四氫呋喃(30 ml)溶液中，添加正丁基鋰(1.59 M己烷溶液，1.3 ml，1.99 mmol)，並攪拌1小時。在反應溶液中添加實施例258得到之[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醛(400 mg，0.904 mmol)，升溫至室溫並攪拌4小時。在反應溶液中添加飽和氯化銨水溶液後，用二氯甲烷萃取。將得到之有機層用硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色無定形物質之異構物287-A(低極性)(140 mg，0.266 mmol，29%)，及為無色無定形物質之異構物287-B(高極性)(170 mg，0.323 mmol，36%)。

異構物287-A

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.03-3.17 (2H, m), 3.88-4.10 (4H, m), 5.11 (1H, t, J=4.3 Hz), 6.10 (1H, dt, J=12.0, 7.6 Hz), 6.25 (1H, s), 6.65 (1H, d, J=12.0 Hz), 6.93-6.99 (1H, m), 7.03-7.09 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.67-7.71 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.49 (1H, s)。

MS m/z:526 (M^++H)。

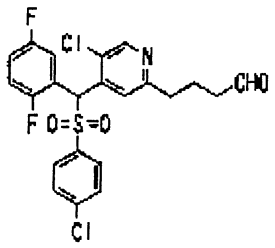
異構物287-B

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.67-2.71 (2H, m), 3.88-4.08 (4H, m), 5.07 (1H, t, J=4.6 Hz), 6.20 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.85-7.00 (2H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.55-7.62 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.1

Hz), 7.96 (1H, s), 8.43 (1H, s)。

MS m/z:526 (M^++H)。

實施例288：4-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]丁醛



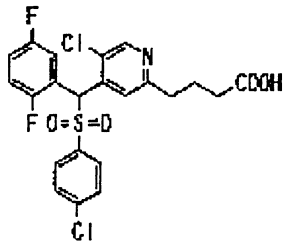
將阮尼鎳懸浮液(日興理化股份有限公司，R-100)用水繼而乙醇洗淨，添加乙醇成為乙醇懸浮液。將得到之乙醇懸浮液(1 ml)添加於(Z)及(E)-5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]-2-(3-[1,3]二氧戊環-2-基丙烯基)吡啶(80 mg，0.152 mmol)之乙醇(5 ml)與1,4-二氧雜環己烷(3 ml)之混合溶液中，在1大氣壓之氫氣蒙氣下，激烈攪拌30分鐘。將反應混合物過濾後，於減壓下濃縮。

在得到之殘餘物之1,4-二氧雜環己烷(4 ml)溶液中，添加濃鹽酸(1 ml)，並於室溫攪拌1小時。將溶媒於減壓下濃縮後，在殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，得到之有機層以硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析，並將從己烷：乙酸乙酯=4：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色無定形物質之標題化合物(44 mg，0.0908 mmol，59%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.09-2.17 (2H, m), 2.56 (2H, td, J=7.3, 1.5 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.7 Hz), 6.21 (1H, s), 6.92-6.97 (1H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.51-7.55 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.95 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.81 (1H, t, J=1.5 Hz)。

MS m/z:484 (M^++H)。

實施例289：4-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]丁酸



於4-[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]丁醛(40 mg，0.0828 mmol)之甲酸(1 ml)溶液中，添加30%過氧化氫水溶液(84 μl，0.745 mmol)，並於室溫攪拌9小時。於反應溶液中加水，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用水及飽和食鹽水依順序洗淨，有機層用硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。將得到之殘餘物從己烷：乙酸乙酯再結晶，得到為白色粉末之標題化合物(13 mg，0.0260 mmol，32%)。

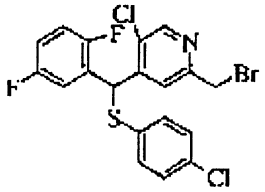
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :2.16-2.18 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.22 (1H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.51-

7.56(1H, m), 7.61(2H, d, J=8.6 Hz), 8.00 (1H, s), 8.49 (1H, s)。

融點：147-148℃。

MS m/z:500 (M^++H)。

實施例290：2-溴甲基-5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶



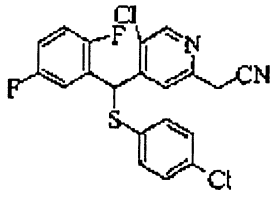
在實施例256得到之[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]甲醇(582 mg，1.41 mmol)之二氯甲烷(15 ml)溶液中，於0℃添加四溴化碳(936 mg，2.82 mmol)，繼而三苯膦(407 mg，1.55 mmol)。於室溫攪拌15小時後，將反應混合物減壓濃縮，得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析。將從己烷：乙酸乙酯=20：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為無色油狀物質之標題化合物(518 mg，1.09 mmol，77%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.51 (1H, d, J=10.5 Hz), 4.54 (1H, d, J=10.5 Hz), 6.03 (1H, s), 6.94-7.06 (2H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.73(1H, s), 8.49 (1H, s)。

MS m/z:474, 476 (M^++H)。

實施例291：[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡

啶-2-基]乙腈

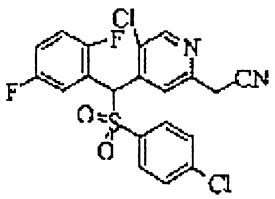


在2-溴甲基-5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶(516 mg，1.09 mmol)之乙腈(10 ml)中，於氬氣蒙氣下在室溫添加三甲基矽烷基腈化物(0.226 ml，1.63 mmol)，繼而四丁基銨氟化物之四氫呋喃溶液(1 M，1.63 ml，1.63 mmol)，並攪拌30分鐘。將反應混合物於減壓下濃縮，得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析。將從己烷：乙酸乙酯=9：1溶析得到之部分減壓濃縮，得到為褐色油狀物質之標題化合物(390 mg，0.93 mmol，85%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :3.90 (1H, d, J=19.0 Hz), 3.95 (1H, d, J=19.0 Hz), 6.04 (1H, s), 6.96-7.07 (2H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1H, s), 8.52 (1H, s)。

MS m/z:421 (M^++H)。

實施例292：[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]乙腈

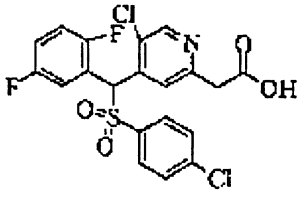


於[5-氯-4-[(4-氯苯硫基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]乙腈(387 mg，0.92 mmol)之乙酸乙酯(5 ml)溶液中，添加甲醇(5 ml)、31%過氧化氫水溶液(3 ml)及七鉬酸六銨四水合物(227 mg，0.18 mmol)，於室溫攪拌2小時。在反應混合物中加水並於減壓下餾去乙酸乙酯及甲醇後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並將生成物用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液於減壓下濃縮，將得到之殘餘物付諸於急速矽凝膠管柱層析。將從己烷：乙酸乙酯=17：3之溶析液得到之部分減壓濃縮，得到為白色固體之標題化合物(364 mg，0.80 mmol，87%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :4.02 (2H, s), 6.22 (1H, s), 6.92-6.99 (1H, m), 7.04-7.11 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.15 (1H, s), 8.56 (1H, s)。

MS m/z:453 (M^++H)。

實施例293：[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]乙酸



在[5-氯-4-[(4-氯苯基磺醯基)-(2,5-二氟苯基)甲基]吡啶-2-基]乙腈(113 mg，0.25 mmol)之乙酸(2 ml)溶液中，於室溫添加水(2 ml)及濃硫酸(2 ml)之混合物，並於100℃攪拌2

小時。將反應混合物冷卻至室溫後，加水並用二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後，將濾液減壓濃縮，將得到之殘餘物藉由乙醚/己烷之混合溶媒洗淨後，過濾，得到為白色固體之標題化合物(101 mg，0.21 mmol，86%)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :1.74 (1H, brs), 4.00 (1H, d, J=17.9 Hz), 4.05 (1H, d, J=17.9 Hz), 6.23 (1H, s), 6.92-6.99 (1H, m), 7.04-7.11 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.52 (1H, s)。

MS m/z:472 (M^++H)。

試驗例

抑制β類澱粉蛋白之產生•分泌之物質之測定方法

實施例化合物之β類澱粉蛋白之生成抑制活性係藉由以下之方法進行試驗。

將為人類野生型β類澱粉蛋白前驅體蛋白基因之APP751基因導入人類神經膠質瘤細胞(H4細胞)，製成E35細胞。

將E35細胞接種於96孔之平板，使用含有不活性化10%牛胎兒血清之經修改伊格培養基(10%FBS-DMEM)，並於37℃之培養器中培養。從接種開始後24小時，以使其之方式，將溶有被驗化合物且其濃度為最終濃度2000倍之DMSO，以相當於培養液之1/2000體積之量添加於各孔中。再培養24小時後，回收培養上清液，將培養上清液中

分泌之β類澱粉蛋白(Aβ)之量藉由Sandwitch型酵素結合免疫吸附(ELISA)法定量。亦即，將能識別Aβ25-35之單株抗體25-1於96孔ELISA用平板中固化，於4℃培養16-20小時。將其用磷酸緩衝液(pH7.4)(PBS)洗淨後，添加能識別以生物素標記之Aβ1-8之單株抗體MA32-40，於4℃靜置2小時。除去上清液，將各孔用PBS充分洗淨後，添加結合鹼性磷酸酶之抗生蛋白鏈菌素(streptavidin)，並添加Blue Phos(KPL公司製)做為基質，測定吸光度。使用以已知濃度之Aβ作成之校正線，求取培養上清液中所含之Aβ量。與只添加DMSO之對照細胞之Aβ量比較，將可觀察到抑制50%Aβ產生之化合物濃度當做IC_{50}。

另一方面，藉由以下方式求取被驗化合物之細胞毒性。在以10%FBS-DMEM培養之H4細胞中，添加與上述同樣地溶於DMSO之被驗化合物。培養72小時後，使用Alamar Blue(BIOSOURCE公司製)測定生存細胞數。將生存細胞數為只添加DMSO之對照細胞者之80%以下之濃度定義為細胞毒性表現濃度。

將IC_{50}與細胞毒性表現濃度乖離10倍以上之化合物，判定為具有抑制β類澱粉蛋白分泌・生成活性之化合物。

本發明之化合物藉由上述檢驗方法評價之結果如表1所示。表1中IC_{50}為5 nM以下之化合物為+++，5至50 nM之化合物為++，50至500 nM之化合物為+。

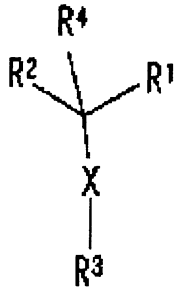
表1

化合物	活性	化合物	活性
1	+	220(B)	+

19	+	221	+++
20	+	222	++
23(化合物A)	++	225	++
42	+	234	+++
43	+	236	+++
46	+	239	+
55	++	240	++
56	++	241	++
57	++	242	+
59	++	243	++
61	+++	245	++
82	+	246	++
84	+	247	+++
106	+++	249	+++
109	++	250	++
111	++	251	+++
114	++	254	+
115	+++	261	++
116	++	267	++
164	+++	268	+++
168	+++	269	+++
176	+++	270	++
196	+++	271	+++
197	+++	274	++
203	++	276	++
211	+++	278	+++
215	+++	279	+++
216	+++	280	+++

五、中文發明摘要：

本發明係提供一種抑制β類澱粉蛋白之產生及分泌之化合物，即通式(1)表示之化合物：



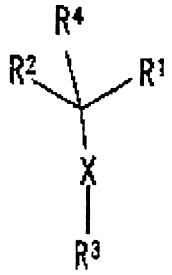
(1)

(式中，R^1表示可具有取代基之雜環基，R^2表示可具有取代基之環狀烴基或可具有取代基之雜環基，R^3表示可具有取代基之環狀烴基或可具有取代基之雜環基，R^4表示氫原子或C_{1-6}烷基，X表示-S-、-SO-或-SO_2-)、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物以及含有彼等之醫藥。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種通式(1)表示之化合物



(1)

(式中，R^1及R^3各自獨立地表示可具有取代基之芳香族烴基或可具有取代基之芳香族雜環基；R^2表示可具有取代基之飽和或不飽和單環式雜環基或不飽和多環式雜環基；R^4表示氫原子或C_{1-6}烷基；X表示-S-、-SO-或-SO_2-)、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物。

2. 如請求項1之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物，其中R^1及R^3各自獨立地表示可具有取代基之苯基。

3. 如請求項1之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物，其中R^1及R^3各自獨立地表示具有從鹵素原子、C_{1-6}烷基、三鹵甲基、C_{1-6}烷氧基、甲醯基、C_{2-6}烷醯基、羧基、羧胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷基、酮基、硝基、氰基、脒基、C_{2-6}烯氧基、羥基、硫酮基(thioxo)、胺基、C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷氧羰基、胺甲醯基、C_{1-6}烷胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、硫代胺甲醯基、C_{1-6}烷硫代胺甲醯

基、二(C_{1-6}烷基)硫代胺甲醯基、巯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷亞磺醯基及C_{1-6}烷磺醯基中選出之1至3個取代基之芳香族烴基或芳香族雜環基。

4. 如請求項1之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物，其中R^1及R^3各自獨立地表示具有從鹵素原子、C_{1-6}烷基、三鹵甲基、C_{1-6}烷氧基、甲醯基、C_{2-6}烷醯基、羧基、羧胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷基、酮基、硝基、氰基、脒基、C_{2-6}烯氧基、羥基、硫酮基、胺基、C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷氧羰基、胺甲醯基、C_{1-6}烷胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、硫代胺甲醯基、C_{1-6}烷硫代胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)硫代胺甲醯基、巯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷亞磺醯基及C_{1-6}烷磺醯基中選出之1至3個取代基之苯基。

5. 如請求項1至4中任一項之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物，其中R^2為可具有取代基之吡啶基。

6. 如請求項1至4中任一項之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物，其中R^2為可被從下列者中選出之1至3個基取代之單環式或多環式雜環基：鹵素原子、氰基、C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、羧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰基C_{1-6}烷基、雜環-羰基C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-磺醯基C_{1-6}烷基、N,N-二烷基胺磺醯基C_{1-6}烷基、雜環-C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-硫

代C_{1-6}烷基、疊氮基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、貳(C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、(羥基C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷醯胺基C_{1-6}烷基、二(C_{2-6}烷醯基)胺基C_{1-6}烷基、羧胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷氧羰基)胺基C_{1-6}烷基、胺甲醯胺基C_{1-6}烷基、N-C_{1-6}烷基胺甲醯胺基C_{1-6}烷基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺甲醯胺基C_{1-6}烷基、胺磺醯胺基C_{1-6}烷基、N-C_{1-6}烷基磺醯胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺磺醯胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-磺醯胺基C_{1-6}烷醯胺基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基、N-C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基、雜環-C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基、雜環-C_{2-6}烯羰胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-烯羰胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基羰胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基硫代羰胺基C_{1-6}烷基、雜環-羰胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧草醯胺基C_{1-6}烷基、(C_{6-10}芳香族烴基-磺醯基)(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷磺醯胺基C_{1-6}烷基、胺甲醯氧基C_{1-6}烷基、N-C_{1-6}烷胺甲醯氧基C_{1-6}烷基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺甲醯氧基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{1-6}烷胺甲醯氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰氧基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴氧羰氧基C_{1-6}烷基、雜環羰亞胂甲基、C_{6-10}芳香族烴基-羰亞胂甲基、C_{2-6}烯基、羧基C_{2-6}烯基、C_{1-6}

烷氧羰基C_{2-6}烯基、胺甲醯基C_{2-6}烯基、雜環-烯基、甲醯基、羧基、雜環-羰基、C_{6-10}芳香族烴基-羰基、C_{1-6}烷氧羰基、胺甲醯基、N-C_{1-6}烷基胺甲醯基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、C_{3-8}環烷基-C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷硫基C_{1-6}烷胺甲醯基、C_{1-6}烷亞磺醯基C_{1-6}烷胺甲醯基、C_{1-6}烷磺醯基C_{1-6}烷胺甲醯基、羥胺羰基、C_{1-6}烷氧胺甲醯基、羥基C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺甲醯基、胺基C_{1-6}烷基胺甲醯基、胺基C_{1-6}烷基硫代胺甲醯基、羥基C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷氧基羰基C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷氧基羰胺基C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷基硫代胺甲醯基、雜環-胺甲醯基、雜環-C_{1-6}烷胺甲醯基、C_{6-10}芳香族烴基-胺甲醯基、肼羰基、N-C_{1-6}烷基肼羰基、N'-C_{1-6}烷基肼羰基、N',N'-二(C_{1-6}烷基)肼羰基、N,N'-二(C_{1-6}烷基)肼羰基、N,N',N'-三(C_{1-6}烷基)肼羰基、N'-(雜環-羰基)-肼羰基、胺基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷胺基、胺基C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷胺基、(C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、(C_{1-6}烷基羰胺基C_{1-6}烷基)胺基、(C_{1-6}烷磺醯胺基C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷基胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷胺基、雜環-胺基C_{1-6}烷胺基、羧基C_{1-6}烷胺基、(羧基C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、雜環-C_{1-6}烷胺基、(雜環-C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、羥基C_{1-6}烷胺基、(羥基C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷硫基C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷胺羰氧基C_{1-6}烷胺基、(C_{1-6}烷胺羰氧基C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}

烷亞磺醯基C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷磺醯基C_{1-6}烷胺基、通式-$N(R^{12})SO_2R^{11}$(式中，R^{11}表示C_{1-6}烷基、雜環基、C_{1-6}烷基-雜環基、雜環-C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、胺甲醯基C_{1-6}烷基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、胺基、C_{1-6}烷胺基或二(C_{1-6}烷基)胺基；R^{12}表示氫原子、C_{1-6}烷基、羥基或胺基)表示之基、羥基C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷胺基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{1-6}烷胺基、雜環-羰胺基、C_{1-6}烷氧羰胺基、雜環-C_{1-6}烷羰胺基、C_{6-10}芳香族烴基-羰胺基、雜環-胺基、羥亞胺基、C_{1-6}烷氧亞胺基、酮基、羥亞胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰基C_{1-6}烷胺基、(C_{2-6}烷醯胺基C_{1-6}烷基)胺基、C_{6-10}芳香族烴基及雜環基(其中，C_{6-10}芳香族烴基或者雜環或雜環基上亦可被從下列者中選出之1至3個基取代：鹵素原子、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、甲醯基、C_{2-6}烷醯基、羧基、羧胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷基、酮基、硝基、氰基、脒基、C_{2-6}烯氧基、羥基、硫酮基、胺基、C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、硫代胺甲醯基、C_{1-6}烷基硫代胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)硫代胺甲醯基、C_{2-6}烷醯胺基、C_{2-6}烷醯基(C_{1-6}烷基)胺基、硫代C_{2-6}烷醯胺基、硫代C_{2-6}烷醯基(C_{1-6}烷基)胺基、甲醯胺基、甲醯基(C_{1-6}烷基)胺基、硫代甲醯胺基、硫代甲醯基(C_{1-6}烷基)胺基、C_{2-6}烷醯氧基、甲醯

氧基、巯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷亞磺醯基、C_{1-6}烷磺醯基、胺磺醯基、C_{1-6}烷胺磺醯基、二(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、C_{1-6}烷磺醯胺基及C_{1-6}烷磺醯基(C_{1-6}烷基)胺基)。

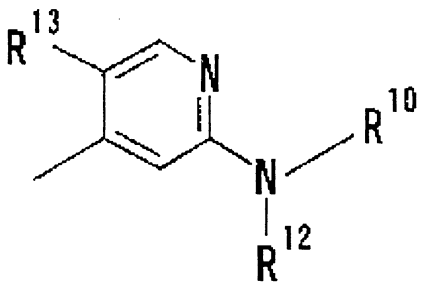
7. 如請求項5之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物，其中R^2為可被從下列者中選出之1至3個基取代之吡啶基：鹵素原子、氰基、C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯氧基、羧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰基C_{1-6}烷基、雜環-羰基C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-磺醯基C_{1-6}烷基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺磺醯基C_{1-6}烷基、雜環-C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-硫代C_{1-6}烷基、疊氮基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷胺基C_{1-8}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、貳(C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、(羥基C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷醯胺基C_{1-6}烷基、二(C_{2-6}烷醯基)胺基C_{1-6}烷基、羧胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷氧羰基)胺基C_{1-6}烷基、胺甲醯胺基C_{1-6}烷基、N-C_{1-6}烷基胺甲醯胺基C_{1-6}烷基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺甲醯胺基C_{1-6}烷基、胺磺醯胺基C_{1-6}烷基、N-C_{1-6}烷基磺醯胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺磺醯胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-磺醯胺基-C_{2-6}烷醯胺基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基、N-C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺

基C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基、雜環-C_{1-6}烷羰胺基C_{1-6}烷基、雜環-C_{2-6}烯羰胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{2-6}烯羰胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-羰胺基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-硫代羰胺基C_{1-6}烷基、雜環-羰胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧草醯胺基C_{1-6}烷基、(C_{6-10}芳香族烴基-磺醯基)(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷磺醯胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷磺醯胺基C_{1-6}烷基、胺甲醯氧基C_{1-6}烷基、N-C_{1-6}烷胺甲醯氧基C_{1-6}烷基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺甲醯氧基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{1-6}烷胺甲醯氧基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰氧基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳香族烴氧羰氧基C_{1-6}烷基、雜環羰亞胂甲基、C_{6-10}芳香族烴羰亞胂甲基、C_{2-6}烯基、羧基C_{2-5}烯基、C_{1-6}烷氧羰基C_{2-6}烯基、胺甲醯基C_{2-6}烯基、雜環-C_{2-6}烯基、甲醯基、羧基、雜環-羰基、C_{6-10}芳香族烴基-羰基、C_{1-6}烷氧羰基、胺甲醯基、N-C_{1-6}烷基胺甲醯基、N,N-二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、C_{3-8}環烷基-C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷硫基C_{1-6}烷胺甲醯基、C_{1-6}烷亞磺醯基C_{1-6}烷胺甲醯基、C_{1-6}烷磺醯基C_{1-6}烷胺甲醯基、羥胺羰基、C_{1-6}烷氧胺甲醯基、羥基C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺甲醯基、胺基C_{1-6}烷基胺甲醯基、胺基C_{1-6}烷基硫代胺甲醯基、羥基C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷氧基羰基C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷氧基羰胺基C_{1-6}烷基胺甲醯基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷基硫代胺甲醯基、雜環-胺甲醯基、雜環-C_{1-6}烷胺甲醯基、C_{6-10}芳香族烴基-胺甲醯基、肼羰基、N-C_{1-6}烷基

肼羰基、N'-C_{1-6}烷基肼羰基、N',N'-二(C_{1-6}烷基)肼羰基、N,N'-二(C_{1-6}烷基)肼羰基、N,N',N'-三(C_{1-6}烷基)肼羰基、N'-(雜環-羰基)-肼羰基、胺基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷胺基、胺基C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷胺基、(C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷胺基、雜環-胺基C_{1-6}烷胺基、羧基C_{1-6}烷胺基、(羧基C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、雜環-C_{1-6}烷胺基、(雜環-C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、羥基C_{1-6}烷胺基、(羥基C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷硫基C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷胺羰氧基C_{1-6}烷胺基、(C_{1-6}烷胺羰氧基C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)胺基、C_{1-6}烷亞磺醯基C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷磺醯基C_{1-6}烷胺基、通式-$N(R^{12})SO_2R^{11}$(式中，R^{11}表示C_{1-6}烷基、雜環基、C_{1-6}烷基-雜環基、雜環-C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、胺甲醯基C_{1-6}烷基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、胺基、C_{1-6}烷胺基或二(C_{1-6}烷基)胺基；R^{12}表示氫原子、C_{1-6}烷基、羥基或胺基)表示之基、羥基C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷胺基、C_{6-10}芳香族烴基-C_{1-6}烷胺基、雜環-羰胺基、C_{1-6}烷氧羰胺基、雜環-C_{1-6}烷羰胺基、C_{6-10}芳香族烴基-羰胺基、雜環-胺基、羥亞胺基、C_{1-6}烷氧亞胺基、酮基、羥亞胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰基C_{1-6}烷胺基、(C_{2-6}烷醯胺基C_{1-6}烷基)胺基、C_{6-10}芳香族烴基及雜環基(其中，C_{6-10}芳香族烴基或雜環基上亦可被從下列者中選出

之1至3個基取代：鹵素原子、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、甲醯基、C_{2-6}烷醯基、羧基、羧胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰胺基C_{1-6}烷基、酮基、硝基、氰基、脒基、C_{2-6}烯氧基、羥基、硫酮基、胺基、C_{1-6}烷胺基、二(C_{1-6}烷基)胺基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧羰基、胺甲醯基、C_{1-6}烷基胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)胺甲醯基、硫代胺甲醯基、C_{1-6}烷基硫代胺甲醯基、二(C_{1-6}烷基)硫代胺甲醯基、C_{2-6}烷醯胺基、C_{2-6}烷醯基(C_{1-6}烷基)胺基、硫代C_{2-6}烷醯胺基、硫代C_{2-6}烷醯基(C_{1-6}烷基)胺基、甲醯胺基、甲醯基(C_{1-6}烷基)胺基、硫代甲醯胺基、硫代甲醯基(C_{1-6}烷基)胺基、C_{2-6}烷醯氧基、甲醯氧基、巯基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷亞磺醯基、C_{1-6}烷磺醯基、胺磺醯基、C_{1-6}烷胺磺醯基、二(C_{1-6}烷基)胺磺醯基、C_{1-6}烷磺醯胺基及C_{1-6}烷磺醯基(C_{1-6}烷基)胺基)。

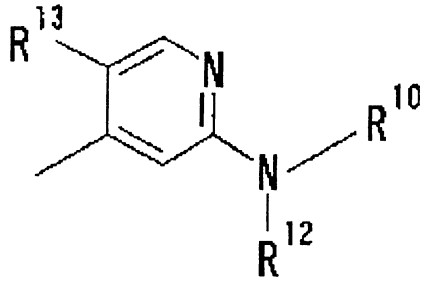
8. 如請求項5之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物，其中R^2為通式：



(式中，R^{10}表示氫原子、C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基亞磺醯基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺醯基C_{1-6}烷基、羧基

C_{1-6}烷基、雜環-C_{1-6}烷基或通式-SO_2-R^{11}(式中，R^{11}表示C_{1-6}烷基、雜環基、C_{1-6}烷基-雜環基、雜環-C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、胺甲醯基C_{1-6}烷基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、胺基、C_{1-6}烷胺基或二(C_{1-6}烷基)胺基)；R^{12}表示氫原子、C_{1-6}烷基、羥基或胺基；其中，R^{11}及R^{12}亦可與R^{11}所鍵結之硫原子及R^{12}所鍵結之氮原子一起形成5員或6員之脂肪族雜環；R^{13}表示C_{1-6}烷基、鹵素原子或氰基)表示之基。

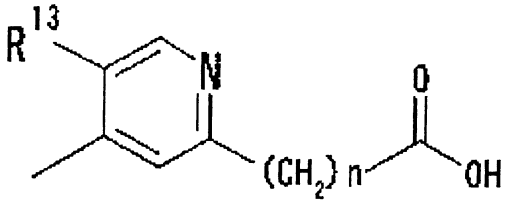
9. 如請求項5之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物，其中R^2為通式：



(式中，R^{10}表示-SO_2-R^{11}(式中，R^{11}表示C_{1-6}烷基、雜環基、C_{1-6}烷基-雜環基、雜環-C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、胺甲醯基C_{1-6}烷基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、胺基、C_{1-6}烷胺基或二(C_{1-6}烷基)胺基)；R^{12}表示氫原子、C_{1-6}烷基、羥基或胺基；其中，R^{11}及R^{12}亦可與R^{11}所鍵結之硫原子及R^{12}所鍵結之氮原子一起形成5員或6員之脂肪族雜環，R^{13}表示C_{1-6}烷

基、鹵素原子或氰基)表示之基。

10. 如請求項5之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物，其中R^2為通式：



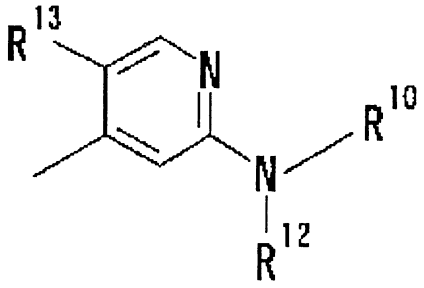
(式中，R^{13}表示C_{1-6}烷基、鹵素原子或氰基；n表示0至6之整數)表示之基。

11. 如請求項1之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物，其中

R^1為2,5-二氟苯基或2-氟-5-氰基苯基；

R^3為4-氯苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3-氟-4-氯苯基、4-三氟甲基苯基、5-氯-2-噻吩基、5-氯-2-吡啶基、6-氯-3-吡啶基或6-三氟甲基-3-吡啶基；

R^2為通式表示之基：



(式中，R^{10}表示氫原子、C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基亞磺醯基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺醯基C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、雜環-C_{1-6}烷基或通式-SO_2-R^{11}(式中，R^{11}表示

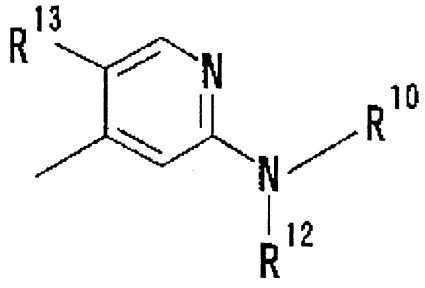
C_{1-6}烷基、雜環基、C_{1-6}烷基-雜環基、雜環-C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、胺甲醯基C_{1-6}烷基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、胺基、C_{1-6}烷胺基或二(C_{1-6}烷基)胺基)；R^{12}表示氫原子、C_{1-6}烷基、羥基或胺基；其中，R^{11}及R^{12}亦可與R^{11}所鍵結之硫原子及R^{12}所鍵結之氮原子一起形成5員或6員之脂肪族雜環；R^{13}表示C_{1-6}烷基、鹵素原子或氰基)。

12. 如請求項1之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物，其中

R^1為2,5-二氟苯基或2-氟-5-氰基苯基；

R^3為4-氯苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3-氟-4-氯苯基、4-三氟甲基苯基、5-氯-2-噻吩基、5-氯-2-吡啶基、6-氯-3-吡啶基或6-三氟甲基-3-吡啶基；

R^2為通式表示之基：



(式中，R^{10}表示-SO_2-R^{11}(式中，R^{11}表示C_{1-6}烷基、雜環基、C_{1-6}烷基-雜環基、雜環-C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)胺基C_{1-6}烷基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、胺基、C_{1-6}烷

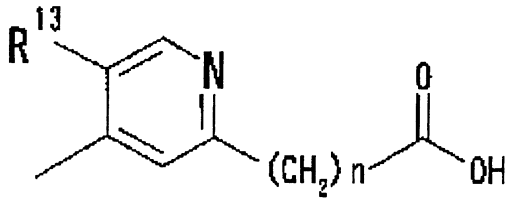
胺基或二(C_{1-6}烷基)胺基)；R^{12}表示氫原子、C_{1-6}烷基、羥基或胺基；其中，R^{11}及R^{12}亦可與R^{11}所鍵結之硫原子及R^{12}所鍵結之氮原子一起形成5員或6員之脂肪族雜環；R^{13}表示C_{1-6}烷基、鹵素原子或氰基)。

13. 如請求項1之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物，其中

R^1為2,5-二氟苯基或2-氟-5-氰基苯基；

R^3為4-氯苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3-氟-4-氯苯基、4-三氟甲基苯基、5-氯-2-噻吩基、5-氯-2-吡啶基、6-氯-3-吡啶基或6-三氟甲基-3-吡啶基；

R^2為通式表示之基：



(式中，R^{13}表示C_{1-6}烷基、鹵素原子或氰基；n表示0至6之整數)。

14. 一種醫藥，其係以請求項1至13中任一項之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物做為有效成分。

15. 如請求項14之醫藥，其為以β類澱粉蛋白之產生・分泌異常為起因之疾病之預防或治療藥。

16. 如請求項15之醫藥，其中該以β類澱粉蛋白之產生・分泌異常為起因之疾病為阿茲海默病或唐氏症。

17. 一種醫藥組合物，其含有如請求項1至13中任一項之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物及藥學上可容許之載體。

18. 一種如請求項1至13中任一項之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物之使用，其係用於醫藥之製造。

19. 如請求項18之使用，其中該醫藥為以β類澱粉蛋白之產生．分泌異常為起因之疾病之預防或治療藥。

20. 如請求項19之使用，其中該以β類澱粉蛋白之產生．分泌異常為起因之疾病為阿茲海默病或唐氏症。

21. 一種以β類澱粉蛋白之產生．分泌異常為起因之疾病之治療方法，其特徵為投與如請求項1至13中任一項之化合物、其之N-氧化物、其之S-氧化物、其之鹽或彼等之溶媒合物之有效量。

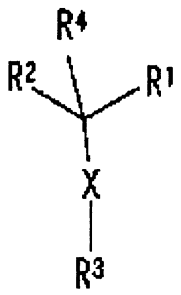
22. 如請求項21之治療方法，其中該以β類澱粉蛋白之產生．分泌異常為起因之疾病為阿茲海默病或唐氏症。

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)