200908978

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號： 97113886

※ 申請日期： 97.6.26

※IPC 分類： A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
C07D401/12 (2006.01)
C07D403/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

新穎化合物及其等之用途708

NEW COMPOUNDS AND THEIR USES 708

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

亞斯特拉塞奈卡公司 / ASTRAZENECA AB

代表人：（中文/英文）

羅森達爾　安娜-雷娜 / ROSENDAHL, ANNA-LENA

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞典索德塔吉 SE-151 85

SE-151 85 Sodertalje, Sweden

國　籍：（中文/英文）

瑞典 / SWEDEN

三、發明人：（共 4 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 伯朗夫　史帝芬 / BROUGH, STEPHEN
2. 愛文斯　理查 / EVANS, RICHARD
3. 路克　提姆斯　J. / LUKER, TIMOTHY JON
4. 勞勃　派特 / RAUBO, PIOTR

國　籍：（中文/英文）

1.-3. 英國 / ENGLAND

4. 波蘭 / POLAND

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：。

☑ 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. 美國、　2007/06/27、　60/946,415
2. 美國、　2007/10/08、　60/978,167
3. 美國、　2008/02/18、　61/029,444

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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】

發明領域

本發明係有關於吡咔酮衍生物、其等之製法、含其等之藥學組成物及其等在治療方面之用途。

【先前技術】

發明背景

肺之基本功能需要能大量暴露在環境，其包括污染物、微生物、過敏原、及致癌物中之脆弱結構。自生活型態選擇及基因組成物之交互作用所形成的宿主因素可影響對該暴露之反應。對肺部之損害或感染可產生呼吸系統之多種疾病(或呼吸疾病)。許多這些疾病具有重大公眾健康重要性。呼吸疾病包括急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、職業性肺病、肺癌、結核病、纖維變性、塵肺症、肺氣腫、慢性阻塞性肺病(COPD)及氣喘。

最常見之呼吸疾病為氣喘。氣喘之一般定義為間歇性氣流阻塞所引起之具臨床症狀的呼吸道炎症。其臨上之特徵為喘鳴、呼吸困難及咳嗽之發作。其係為似乎正流行並加劇之慢性失能病症。經估計在已發展國家之人口中有15%的兒童及5%的成人罹患氣喘。因此治療法應該針對症狀之控制，藉此使患者可過正常生活且同時提供用於治療基本炎症之基礎。

COPD為係有關於多種可干擾正常呼吸之肺病的名詞。當前的臨床指引將COPD定義為具有不完全可逆的氣流

限制之特徵的疾病。該氣流限制通常兼具漸進性且與肺部對於毒性顆粒及氣體之異常炎性反應有關。至少對西方世界而言，此等顆粒及氣之最重要促成原因為抽煙。COPD患者具有多種症狀，其包括咳嗽、呼吸急促、及痰的過量產生；此等症狀是由許多細胞間室，其包括嗜中性細胞、巨噬細胞、及上皮細胞引起的。COPD涵蓋之兩種最重要病症為慢性支氣管炎及肺氣腫。

慢性支氣管炎為支氣管之長期炎症，其會導致黏液之產生增加及其它變化。該等患者之症狀為咳嗽及咳痰。慢性支氣管炎可導致更經常且嚴重的呼吸感染、支氣管之窄化及堵塞、呼吸困難及殘疾。

肺氣腫為可影響最小支氣管之肺泡及/或末端的慢性肺病。該肺會失去其彈性且因此該肺部之這些區域會變得擴大。這些擴大區域會截獲污濁的空氣且不能以新鮮空氣有效地交換該污濁空氣。其會1導致呼吸困難且可導致遞送至血液之氧不足。罹患肺氣腫之患者的主要症狀為呼吸急促。

用以治療呼吸疾病之治療劑包括皮質類固醇。皮質類固醇(亦稱為腎上腺促糖皮質激素(glucocorticosteroid)或糖皮質激素(glucocorticoids))為有效力的消炎藥。雖然其等之作用的精確機制尚未清楚，但是皮質類固醇治療法之最終結果為炎症細胞進入支氣管黏膜下層內之數量、活性及活動的減少，所以導致呼吸道反應性減少。皮質類固醇亦可導致支氣管上皮內襯脫落、血管通透性、及黏液分泌的減少。雖然皮質類固醇治療法可產生重要好處，但是這些藥

劑之功效通常令人很不滿意，尤其在CDPD之治療上。而且，雖然類固醇之使用可獲得療效，較佳可使用低劑量之類固醇以使可能與定期投藥有關之非所欲副作用的發生及嚴重性減至最低。最近的研究亦已強調罹患呼吸疾病之患者之獲得類固醇抗性的問題。例如罹患氣喘之吸煙者業經發現對短期吸入性皮質類固醇治療物不具敏感性，但是就高劑量吸入性皮質類固醇而言，吸煙者與非吸煙者間之反應差異似乎減少(Tomlinson等人，Thorax 2005;60:282-287)。

用以治療呼吸疾病之另一治療劑種類為支氣管擴張劑。可使用支氣管擴張劑以緩解呼吸疾病之症狀，其係藉鬆弛支氣管平滑肌、減少呼吸道阻塞、減少肺過度膨脹及降低呼吸急促。臨床用途之支氣管擴張劑類型包括β_2腎上腺素受體促效劑、毒蕈鹼受體拮抗劑及甲基黃嘌呤素。支氣管擴張劑主要是為了症狀緩解所開出之處方且並不認為可改變呼吸疾病之自然史。

經胺酸/蘇胺酸激酶，p38，為應激物及有絲分裂因子活化之蛋白質激酶族(SAPK/MAPK)的一員且參與涉及許多與炎症病程有關之反應的細胞內傳訊連鎖反應。已知有4種p38激酶之變異體存在，亦即p38α、p38β、p38γ及p38δ。

該p38路徑係藉應激物(其包括抽煙、傳染物或氧化產物)及致炎原的細胞素(例如IL-1或TNF-α)而活化且涉及細胞素，諸如TNF-α、IL-1、IL-6及基質金屬蛋白酶藉細菌脂多酯(LPS)而進行之誘導反應。藉兩雙專一性上游MAP激酶激酶類(MKK)(亦即MKK3及MKK6)而活化藉位於該活化

環內之thr^{180}及tyr^{182}的雙磷酸化反應。p38又隨後將許多標靶，其包括其它激酶及轉錄因子磷酸化。除了對轉錄影響外，p38涉及幾種細胞素，其包括TNF-α、IL-3、IL-6及IL-8之mRNA安定性的控制。因此經由本連鎖反應。p38激酶被認為在對致炎原的基因之誘導作用負責之轉錄及轉譯的控制、及後續自細胞釋放致炎原細胞素(諸如TNF-α)的作用上扮演重要的角色。已藉研究抑制該p38激酶對慢性炎症及關節炎之影響而證實本機制(Kumar等人，Nature Reviews Drug Discovery (2003) 2: 717-725)。更詳細地，p38激酶抑制劑業經描述為用於治療類風濕性關節炎之可能藥劑。

除了p38活化作用與異性炎症及關節炎症間之關聯性外，亦有資料表明p38在吸收道疾病(特別為COPD及氣喘)之發病的作用。應激刺激物(其包括吸煙、傳染物、氧化產物)可在肺環境內導致炎症。p38之抑制劑業經證明可抑制LPS及卵蛋白素誘發的呼吸道TNF-α、IL-1-β、IL-6、IL-4、IL-5及IL-13(Haddad等人，Br J Pharmacol, 2001, 132 (8), 1715; Underwood等人，Am J Physiol Lung cell Mol 200, 279, L895; Duan等人，2005 Am J Respir Crit Care Med, 171, 571; Escott等人，Br J Pharmacol., 2000, 131, 173; Underwood等人，J Pharmacol Exp Ther. 293, 281)。而且，其可顯著抑制嗜中性白血球增多症及MMP-9在LPS、臭氧或吸煙模式中之釋放。亦有大量臨床前期資料強調在肺部中有重大關係之該p38激酶之抑制作用的潛在好處(Lee等人，Immunopharmacology, 2000, 47, 185-200)。因此，p38活化

作用之治療性抑制作用可在呼吸道炎症之控制上具重要性。當對肺局部投與(例如藉吸入及鼻內傳遞)或經由系統方式投與(例如口服、靜脈內、及皮下傳遞)p38激酶抑制劑時，可預期其功效。

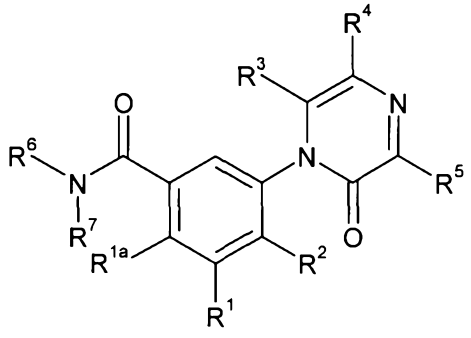
【發明內容】

發明概要

本發明一特定方面係有關於經調製可對肺部局部投與文中所述化合物之藥學組成物，與此種吸入性藥物傳遞有關之優點包括適於劑量吸收之大肺部表面積；快速的藥物吸收、快速的作用開始；胃腸道及首渡新陳代謝的避免、較低劑量及減少的副作用。

已知p38激酶抑制劑業經下述檢驗：G. J. Hanson in Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733, J Hynes et al Current Topics in Medicinal chemistry 2005, 5, 967-985, C Dominguez et al in Expert Opinions on Therapeutic Patents, 2005, 15, 801-816。

本發明提供式(I)化合物(I)：



(I)

其中：

R^1、R^{1a}及R^2係獨立選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、

鹵素、CF_3、及CN；

R^3及R^4係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、鹵素、OH、NR^8R^9、CF_3、CN、芳基、雜芳基及$CONR^{10}R^{11}$，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基及$(C_1$-$C_6)$烷氧基係獨立上可選擇性經1、2或3個獨立選自OH、$(C_1$-$C_3)$烷氧基、$NR^{12}R^{13}$、$S(O)_pR^{55}$及鹵素之基團取代；

R^5係選自H、芳基、雜芳基、雜環烷基、$(C_3$-$C_7)$環烷基、$(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$、$S(O)_pR^{16}$、$SO_2NR^{16}R^{17}$、$CH_2R^{16}$及$OR^{16}$；

R^6係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_3$-$C_7)$環烷基$(C_1$-$C_6)$烷基、雜芳基及芳基；其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經鹵素或OH取代；

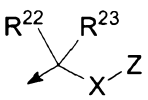
R^7係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_3$-$C_7)$環烷基及芳基；

或R^6及R^7與彼等所連接之氮原子一起形成4至7員環，其可選擇性含另一選自NR^{18}、S及O之雜原子；

R^8及R^9係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基及$(C_3$-$C_6)$環烷基；或R^8及R^9與彼等所連接之氮原子一起形成4至7員環，其可選擇性含有另一選自NR^{19}、S及O之雜原子；

R^{14}及R^{15}係選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基、或R^{14}及R^{15} 與彼等所連接之碳一起形成羰基(C=O)；

R^{16}係選自 H、芳基、$(C_3$-$C_7)$環烷基及



，其中該$(C_3$-$C_7)$環烷基可選擇性經芳基取代；

R^{17}係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基及$(C_3$-$C_7)$

環烷基，其中該(C_1-C_6)烷基可選擇性經1、2或3個獨立選自(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_{10})環烷基、雜環烷基、雜芳基及$NR^{20}R^{21}$之基團取代；

R^{22}係選自H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、$NR^{29}R^{30}$、雜環烷基及芳基，其中該(C_1-C_6)烷基可選擇性經1、2或3個R^{28}基團取代；且其中該芳基可選擇性經1、2或3個獨立選自(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、鹵素、CF_3及OH之基團取代；

R^{23}係選自H及(C_1-C_6)烷基；

或R^{22}及R^{23}與彼等所連接之碳原子一起形成(C_3-C_7)環烷基或雜環烷基環；

X為化學鍵或$(CR^{24}R^{25})_n$基團；

R^{24}及R^{25}係獨立選自H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、雜環基及$NR^{39}R^{40}$；或R^{24}及R^{25}與彼等所連接之碳原子一起形成雜環烷基環；

Z為芳基或雜芳基環，其中該芳基或雜芳基環係經R^{26}及R^{27}取代；

R^{26}係選自H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、芳基、O-芳基、鹵素、雜環烷基、O-雜環烷基、雜芳基、O-雜芳基、環烷基、O-環烷基、$S(O)_pR^{34}$、$NR^{34}R^{35}$及$CONR^{34}R^{35}$，其中該(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基可選擇性經1、2或3個獨立選自鹵素、OH、雜環烷基或$NR^{34}R^{35}$之基團取代；

R^{27}係選自H、鹵素及(C_1-C_6)烷基，其中該(C_1-C_6)烷基可選擇性經1、2或3個鹵基取代；

或當R^{26}及R^{27}與該芳基或雜芳基環之鄰接碳原子連接時可

一起形成亞甲二氧基；

R^{28}於各次出現時係獨立選自$NR^{29}R^{30}$、鹵素、CH_2CF_3、CF_3、雜環烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、OR^{36}、$COOR^{42}$、$CONR^{31}R^{32}$及$SO_2NR^{37}R^{38}$；

R^{29}及R^{30}係獨立選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$環烷基、SO_2R^{41}及$C(O)R^{41}$，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經OH、$NR^{56}R^{57}$或雜環烷基取代；

R^{31}及R^{32}係獨立選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基及$(C_3\text{-}C_7)$環烷基；或R^{31}及R^{32}與彼等所連接之氮原子一起形成4至7員環，其可選擇性含有另一選自NR^{33}、S及O之雜原子；

R^{34}及R^{35}係獨立選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$環烷基、C-鍵結之雜環烷基、及$C(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經OH、鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$NR^{58}R^{59}$、C(O)OH及雜環烷基取代；或R^{34}及R^{35}與彼等所連接之氮一起形成4至7員環；

R^{36}係選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基及雜環烷基，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經雜環烷基取代；

R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{33}、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}及R^{42}係獨立選自H及$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

m為0或1；

n為1或2；

p於各次出現時係獨立選自0、1或2；

環烷基為非芳香族碳環，其可選擇性與芳基稠合，其中該環烷基環若必要可選擇性含有至高2個雙鍵；且其中，除非

另有指定，該環烷基可選擇性經1或2個獨立選自(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、CN、CF_3鹵素及$NR^{43}R^{44}$之取代基取代；

雜環烷基為C-鍵結或N-鍵結之3至9員非芳香族、單-或二-環系環，其可選擇性與芳基或雜芳基稠合，其中該雜環烷基環含有：

1或2個NR^{45}原子，或

一個N-原子，或

一個N-原子及一個NR^{45}，或

一個N-原子、一個NR^{45}及一個$S(O)_p$或O原子，或

一個N-原子及一個$S(O)_p$或O原子，或

一個S原子，或

一個O原子；

若必要，可選擇性含有1或2個雙鍵；且可選擇性在碳上經1或2個獨立選自以下之取代基取代；(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、CN、CF_3、鹵素、=O、$NR^{46}R^{47}$、-$C(O)NR^{46}R^{47}$、雙價取代基-OCH_2CH_2O-(其中該等末端氧原子係連接至相同環碳原子)、雙價取代基-CH_2NHCH_2-(其中該等末端碳原子係連接至相同環碳原子)、四氫-1,1-二氧雜子基-3-噻吩基、及芳基，其中該(C_1-C_6)烷基可選擇性經芳基、(C_1-C_6)烷氧基或OH取代；且其中各芳基可選擇性經(C_1-C_6)烷氧基(其接著可選擇性經$NR^{34}R^{35}$取代)、(C_1-C_6)烷基、OH、CF_3及鹵素取代；

芳基為含有6或10個碳原子之芳香族環；其中除非另有指

定，該芳基可選擇性經1、2或3個獨立選自(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、鹵素、CN、CF_3及$NR^{48}R^{49}$之取代基取代；雜芳基為5、6、9或10員芳香族環，其含有自1或2N原子及可視需要含有一個NR^{50}原子，或一個NR^{50}原子及一個S或一個O原子，或一個S原子，或一個O原子；其中，除非另有指定，該雜芳基可選擇性經1、2或3個獨立選自(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、鹵素、CN、CF_3及$NR^{51}R^{52}$之取代基取代；

R^{45}係選自H、(C_1-C_6)烷基、C(O)(C_1-C_6)烷基、C(O)O(C_1-C_6)烷基及芳基，其中該(C_1-C_6)烷基可選擇性經一選自(C_1-C_3)烷氧基、OH、鹵素、雜環烷基及$NR^{29}R^{30}$之基團取代；且其中該C(O)O(C_1-C_6)烷基可選擇性經芳基取代；

R^{50}係選自H、(C_1-C_6)烷基及C(O)O(C_1-C_6)烷基，其中該(C_1-C_6)烷基可選擇性經一選自(C_1-C_3)烷氧基、OH、鹵素、(C_3-C_6)環烷基及$NR^{53}R^{54}$之基團取代；

R^{43}、R^{44}、R^{46}、R^{47}、R^{48}、R^{49}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}及R^{59}各獨立選自H及(C_1-C_6)烷基；

R^{58}係選自H及(C_1-C_6)烷基，其中該(C_1-C_6)烷基可選擇性經一選自(C_1-C_3)烷氧基及OH之基團取代；

或其藥學上可接受鹽。

本發明另一方面係提供如文中定義之式(I)化合物的前藥或其藥學上可接受鹽。

應該瞭解本發明之特定化合物可以以溶劑化形式(例如水合形式)、以及非溶劑化形式存在。應該瞭解本發明涵

蓋所有此等溶劑化形式。

本發明亦包含以下實施例及其組合：

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^1、R^{1a}及R^2係獨立選自H、(C_1-C_4)烷基、鹵素及CF_3。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^1、R^{1a}及R^2係獨立選自H、(C_1-C_4)烷基、F及Cl。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^1及R^{1a}係獨立選自H、F及Cl，且R^2係選自(C_1-C_4)烷基、F及Cl。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^1及R^{1a}為H，且R^2係選自(C_1-C_4)烷基、F及Cl。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^1及R^{1a}為H，且R^2為甲基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^1及R^{1a}及R^2係獨立選自H、(C_1-C_4)烷基及F。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^1及R^{1a}係獨立選自H及F，且R^2係選自(C_1-C_4)烷基及F。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^1及R^{1a}為H，且R^2係選自(C_1-C_4)烷基及F。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{1a}為H，R^1為F，且R^2為(C_1-C_4)烷基。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{1a}為H、R^1為F，且R^2為甲基。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{1a}為H。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{1a}為H，

且R^1及R^2係獨立選自H、$(C_1$-$C_4)$烷基、鹵素及CF_3。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{1a}為H，且R^1及R^2係獨立選自H、$(C_1$-$C_4)$烷基及F。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{1a}為H，R^1係選自H及F，且R^2係選自$(C_1$-$C_4)$烷基及F。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{1a}為H，R^1為H，且R^2係選自$(C_1$-$C_4)$烷基及F。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{1a}為H，R^1為H，且R^2為甲基。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^3及R^4係獨立選自H、$(C_1$-$C_4)$烷基、$(C_1$-$C_4)$烷氧基、Br、Cl、F、CN、芳基及$CONR^{10}R^{11}$，其中該$(C_1$-$C_4)$烷基及$(C_1$-$C_4)$烷氧基係獨立可選擇性經1、2或3個獨立選自$NR^{12}R^{13}$及鹵素之基團取代。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^3為H，且R^4係選自H、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、Cl、Br、CN、苯基及$CONH_2$，其中甲基可選擇性經$NR^{12}R^{13}$基團取代。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^3及R^4為H。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^5係選自H、芳基、雜芳基、$NR^{16}R^{17}$及雜環烷基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^5係選自雜芳基、$NR^{16}R^{17}$及雜環烷基。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^5

係選自$NR^{16}R^{17}$及雜環烷基。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^5為$NR^{16}R^{17}$。

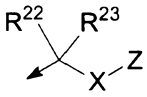
在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^6及R^7係獨立選自H、$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_6)$環烷基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^6為H，且R^7係選自$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基及$(C_3\text{-}C_6)$環烷基。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^6為H，且R^7係選自甲氧基(OCH_3)、乙氧基(OCH_2CH_3)及$(C_3\text{-}C_6)$環烷基。

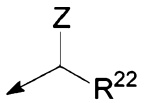
在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^6為H，且R^7為環丙基。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{16}為



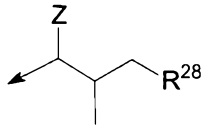
。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{16}為



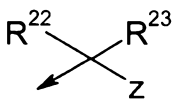
。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{16}為



。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{16}為



，其中R^{22}及R^{23}各獨立代表$(C_1\text{-}C_6)$烷基，或R^{22}

及R^{23}與彼此等所連接之碳原子一起形成$(C_3\text{-}C_7)$環烷基環。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{17}係選自H及$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{17}為H。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{22}係選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、雜環烷基及芳基，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經1或2個R^{28}基團取代。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{22}係選自H及$(C_1\text{-}C_6)$烷基；其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經單一R^{28}基團取代。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{22}係選自H及分支鏈$(C_1\text{-}C_6)$烷基；其中該分支鏈$(C_1\text{-}C_6)$烷基係經單一R^{28}基團取代。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{22}係選自H及異丙基；其中該異丙基係經單一R^{28}基團取代。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{22}係選自H及$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{22}為H。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{22}為甲基。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{23}為H。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{23}為$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{23}為甲基。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中X為化學鍵。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中X為$(CR^{24}R^{25})_n$基團，且n為1。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{24}及R^{25}係獨立選自H、OH及$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{24}及R^{25}為H。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{26}係選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、OH、O-芳基、鹵素、芳基、$NR^{34}R^{35}$及$CONR^{34}R^{35}$，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經1、2或3個獨立選自鹵素及$NR^{34}R^{35}$之基團取代。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{26}係選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、OH、鹵素、芳基、$NR^{34}R^{35}$及CF_3。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{26}係選自H、$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基、OH、Cl及F。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{27}為H。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{28}於各次出現時係獨立選自雜環烷基、鹵素、CF_3、CH_2CF_3及$NR^{29}R^{30}$。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{28}於

各次出現時係獨立選自雜環烷基及$NR^{29}R^{30}$。

在又另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中R^{28}為雜環烷基。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中Z為經R^{26}及R^{27}取代之芳基環。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中Z為經R^{26}及R^{27}取代之苯基環。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中雜環烷基為C-鍵結或N-鍵結之5或6員非芳香族單環系環，其可選擇性與芳基稠合，其中該雜環烷基環含有：

一個N-原子，或

一個N-原子及一個NR^{45}，或

一個N-原子及一個$S(O)_p$或O原子，

且可選擇性在碳上經1或2個獨立選自(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、CN、CF_3、鹵素、$NR^{46}R^{47}$及芳基之取代基取代；且其中各芳基可選擇性經(C_1-C_6)烷氧基(其接著可選擇性經$NR^{34}R^{35}$取代)、(C_1-C_6)烷基、OH、CF_3及鹵素取代。

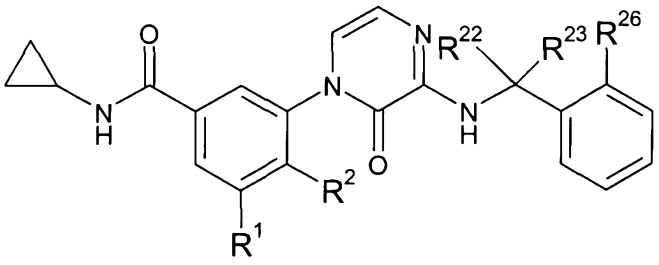
在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中鹵素係選自Cl及F。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中鹵素為F。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中n為1。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其中m為0。

在一實施例中，本發明提供式(IA)化合物或其藥學上可接受鹽



(IA)

其中：

R^1及R^2係獨立選自H、$(C_1$-$C_4)$烷基及F；

R^{22}及R^{23}各獨立選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基；

或R^{22}及R^{23}與彼等所連接之碳原子一起形成$(C_3$-$C_4)$環烷基；

R^{26}為可選擇性經$NR^{34}R^{35}$取代之$(C_1$-$C_6)$烷氧基；且

R^{34}及R^{35}係獨立選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經OH取代。

在一實施例中，本發明提供式(IA)化合物，其中R^1係選自H及F。

在一實施例中，本發明提供式(IA)化合物，其中R^1為H。

在一實施例中，本發明提供式(IA)化合物，其中R^1為F。

在一實施例中，本發明提供式(IA)化合物，其中R^2為甲基。

在一實施例中，本發明提供式(IA)化合物，其中R^1為F，且R^2為甲基。

在一實施例中，本發明提供式(IA)化合物，其中R^{22}及R^{23}與彼等所連接之碳原子一起形成環丙基環。

在一實施例中，本發明提供式(IA)化合物，其中R^{22}及R^{23}各獨立代表甲基或乙基。

在一實施例中，本發明提供式(IA)化合物，其中R^{26}為

經$NR^{34}R^{35}$取代之(C_1-C_6)烷氧基，其中R^{34}及R^{35}係獨立選自H及(C_1-C_4)烷基，其中該(C_1-C_4)烷基可選擇性經OH取代。

在一實施例中，本發明提供式(IA)化合物，其中R^{26}係選自：

-$OCH_2CH_2NH_2$、

-$OCH_2CH_2NHCH_3$、

-$OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$、

-$OCH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$、

-$OCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$、

-$OCH_2CH_2CH_2NHCH_3$、

-$OCH_2CH_2CH_2CH_2NHCH_3$、

-$OCH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$、

-$OCH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2OH$、

-$OCH_2CH_2NHCH(CH_3)CH_2OH$、

-$OCH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2OH$、及

-$OCH_2CH_2NHCH_2CH(OH)CH_3$。

在一實施例中，本發明提供選自以下之式(IA)化合物：

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯基

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯基

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[[(2R)-2-羥丙基]胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[[(2S)-2-羥丙基]胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

3-[3-({1-[2-(2-胺基乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺

3-[3-({1-[2-(2-胺基乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺

及

N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{2-[(2-羥乙基)(甲基)胺基]乙氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺或其藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，本發明提供選自以下之式(IA)化合物：

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

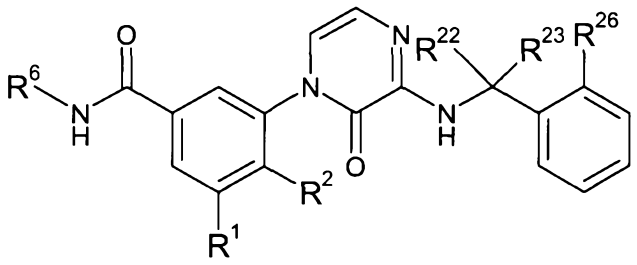
N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]

環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺及

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

或其藥學上可接受鹽。

在一實施例中，本發明提供式(ID)化合物或其藥學上可接受鹽



(ID)

其中：

R^1及R^2係獨立選自H、$(C_1$-$C_4)$烷基及F；

R^6為$(C_1$-$C_4)$烷氧基；

R^{22}及R^{23}各獨立選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基；

或R^{22}及R^{23}與彼等所連接之碳原子一起形成$(C_3$-$C_4)$環烷基；

R^{26}為可選擇性經$NR^{34}R^{35}$取代之$(C_1$-$C_6)$烷氧基；且

R^{34}及R^{35}係獨立選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經OH取代。

在一實施例中，本發明提供式(ID)化合物，其中R^1係選自H及F。

在一實施例中，本發明提供式(ID)化合物，其中R^1為H。

在一實施例中，本發明提供式(ID)化合物，其中R^1為F。

在一實施例中，本發明提供式(ID)化合物，其中R^2為甲基。

在一實施例中，本發明提供式(ID)化合物，其中R^6為甲氧基。

在一實施例中，本發明提供式(ID)化合物，其中R^{22}及R^{23}與彼等所連接之碳原子一起形成環丙基環。

在一實施例中，本發明提供式(ID)化合物，其中R^{22}及R^{23}各獨立代表甲基或乙基。

在一實施例中，本發明提供式(ID)化合物，其中R^{26}為經$NR^{34}R^{35}$取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基，其中R^{34}及R^{35}係獨立選自H及$(C_1\text{-}C_4)$烷基，其中該$(C_1\text{-}C_4)$烷基可選擇性經OH取代。

在一實施例中，本發明提供式(ID)化合物，其中R^{26}為$-OCH_2CH_2NHCH_3$。

在一實施例中，本發明提供選自以下之式(ID)化合物：

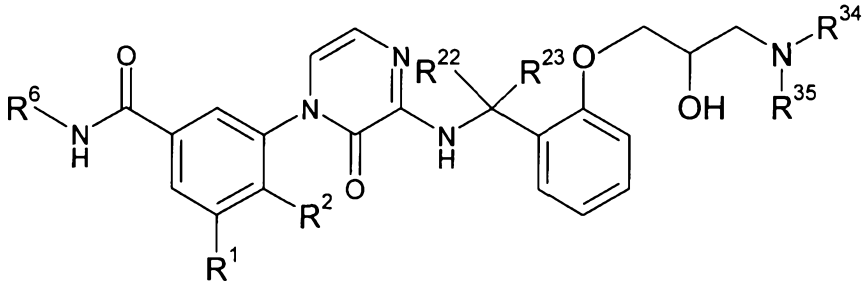
3-氟-N-甲氧基-4-甲基-5-{3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺

及

N-甲氧基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺

或其藥學上可接受鹽。

在一實施例中，本發明提供式(IE)化合物或其藥學上可接受鹽



(IE)

其中：

R^1及R^2係獨立選自H、$(C_1\text{-}C_4)$烷基及F；

R^6為環丙基或(C_1-C_4)烷氧基；

R^{22}及R^{23}各獨立選自H及(C_1-C_6)烷基；

或R^{22}及R^{23}與彼此等所連接之碳原子一起形成(C_3-C_4)環烷基；且

R^{34}及R^{35}各獨立選自H及(C_1-C_6)烷基，其中該(C_1-C_6)烷基可選擇性經OH取代。

在一實施例中，本發明提供式(IE)化合物，其中R^1係選自H及F。

在一實施例中，本發明提供式(IE)化合物，其中R^1為H。

在一實施例中，本發明提供式(IE)化合物，其中R^1為F。

在一實施例中，本發明提供式(IE)化合物，其中R^2為甲基。

在一實施例中，本發明提供式(IE)化合物，其中R^6為環丙基。

在一實施例中，本發明提供式(IE)化合物，其中R^{22}及R^{23}與彼等所連接之碳原子一起形成環丙基環。

在一實施例中，本發明提供式(IE)化合物，其中R^{22}及R^{23}各獨立代表甲基或乙基。

在一實施例中，本發明提供式(IE)化合物，其中R^{34}及R^{35}各獨立選自H及(C_1-C_4)烷基。

在一實施例中，本發明提供選自以下之式(IE)化合物：

N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-羥基-3-(甲胺基)丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(乙胺基)-2-羥丙基]氧基}苯

基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲醯胺

及

N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{[(2S)-2-羥基-3-(甲胺基)丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

或其藥學上可接受性。

在一實施例中，本發明提供選自以下之式(I)化合物：

N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(4-嗎啉基)-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-甲氧基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(1R)-1-苯基丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(1-吡咯啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[3-(甲胺基)丙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[(1-甲基-1-苯基乙基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(1R)-1-[2-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(1,1-二甲基乙基)胺基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(4-嗎啉基)-1-(1-萘基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[[2-(二甲胺基)乙基]胺基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯基；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[4-(羥甲基)-1-哌啶基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-(1-萘基)-3-(1-吡咯啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(2,2-二甲基丙基)胺基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(1,1-二甲基乙基)甲胺基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(2R)-2-(甲氧甲基)-1-吡咯啶基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(2S)-2-(甲氧甲基)-1-吡咯啶基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(4-嗎啉基)-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(1R)-1-苯丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(4-羥基-1-哌啶基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(二乙胺基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[[2-(二甲胺基)乙基]甲胺基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(1-哌啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(1-吡咯啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(二甲胺基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(4-甲基-1-哌啡基)-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

3-[3-[[(1R,2S)-3-(4-乙醯基-1-哌啡基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-哌啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-(2-羥苯基)-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯基；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[2-(3-甲基苯基)-1-吡咯啶基]-2-側氧

基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[2-(2-甲氧苯基)-1-吡咯啶基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯基；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；及

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(4-甲基-1-哌啶基)-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[4-(1-甲基乙基)-1-哌啡基]-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(1-哌啡基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(六氫-4-甲基-1H-1,4-二氮呯(diazepin)-1-基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(4-氟-1-哌啶基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(4,4-二氟-1-哌啶基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[4-(二甲胺基)-1-哌啶基]-2-甲基

-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(3-側氧基-1-哌啡基)-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(1,4-二噁-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(3R)-3-甲基-1-哌啡基]-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(3S)-3-甲基-1-哌啡基]-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(2-甲基丙基)胺基]-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(環丙基胺基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(2R)-2-甲基-1-吡咯啶基]-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(3S)-3-羥基-1-哌啶基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(3R)-3-羥基-1-哌啶基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(2R)-2-甲基-1-哌啡基]-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(4-硫代嗎啉基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(3S)-3-羥基-1-吡咯啶基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-[4-(四氫-1,1-二氧離子基-3-噻吩基)-1-哌啡基]丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

1-[(2S,3R)-3-[[4-[5-[(環丙基胺基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氫-3-側氧基吡啡基]胺基]-2-甲基-3-苯基丙基]-4-哌啶羧醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌啡基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(4-哌啶胺基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啶基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(5-甲基-2,5-二氮

雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(2,2-二甲基-1-吡咯啶基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(1-哌啡基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(二乙胺基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(4-甲基-1-哌啡基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(4-甲胺基)丁氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[4-(2,2,2-三氟乙基)胺基]丁氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[4-(4-甲基-1-哌啡基)丁氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[3-[(2,2,2-三氟乙基)胺

基]丙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[3-(4-甲基-1-哌啡基)丙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[1-甲基-2-(4-甲基-1-哌啡基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧乙基)胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[(1-甲基乙基)胺基]乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[[(2S)-2-羥丙基]胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-6-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(4-哌啶甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-(3-氮呾(azetidinyl)氧基)苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(3-吡咯啶基氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(4-哌啶基)乙氧基]

苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(3-哌啶基甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(4-哌啶基氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-乙氧基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

4-甲基-N-(1-甲基環丙基)-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[[(2S)-2-羥丙基]胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[4-(2-羥乙基)-1-哌啡基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(六氫-4-甲基-1H-1,4-二氮呼-1-基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(3R)-3-羥基-1-吡咯啶基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(二甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[1-[2-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-(羥甲基)-1-吡咯啶基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[1-[2-[2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[1-[2-[2-(1-哌啡基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(3,3-二氟-1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-氟乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基丙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-甲基-1-吡咯啶基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

3-[3-[[1-[2-[2-(環丁基胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-羥丙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

3-[3-[[1-[2-(2-胺基乙氧基)苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[(1-甲基乙基)胺基]乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧乙基)胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[[(2R)-2-羥丙基]胺基]乙氧基]

苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[[(2S)-2-羥丙基]胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[[(2S)-2-羥丙基]胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[[(2R)-2-羥丙基]胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-乙基-1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丁基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]環丁基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丁基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丁基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-1-(2-甲基苯基)-2-甲基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-1-(3-甲基苯基)-2-甲基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-1-(2-甲氧苯基)-2-甲基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-1-(2-甲基苯基)-2-甲基-3-(1-吡咯啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-1-(3-甲基苯基)-2-甲基-3-(1-吡咯啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-1-(2-甲氧苯基)-2-甲基-3-(1-吡咯啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[5-氟-2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[5-氟-2-[2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]-5-氟苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-{3-[(1-{5-氟-2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(5-氟-2-{2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-({1-[3-氟-2-(2-{[(2R)-2-羥丙基]胺基}乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

3-[3-({1-[2-(2-胺基乙氧基)-3-氟苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-{[1-(3-氟-2-{2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-{3-[(1-{2-[2-(乙胺基)乙氧基]-3-氟苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-{3-[(1-{3-氟-2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-4-乙基-3-[3-({1-[2-(2-{[(2S)-2-羥丙基]胺基}乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺；

N-環丙基-4-乙基-3-{3-[(1-{2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基}-1-

甲基乙基)胺基]-2-側氧基吡咔-1(2H)-基}苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-({1-[2-(2-{[(1R)-1-(羥甲基)-2-甲基丙基]胺基}乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-({1-[2-(2-{[2-羥基-1-(羥甲基)乙基]胺基}乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{2-[(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基]乙氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-{3-[(1-{2-[2-(5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡咔-7(8H)-基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡咔-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[2-(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡咔-1(2H)-基}苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-{2-側氧基-3-[(1-{2-[2-(丙胺基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]吡咔-1(2H)-基}苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-({1-[2-({(2R)-2-羥基-3-[(2-羥乙基)胺基]丙基}氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(乙胺基)-2-羥丙基]氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-羥基-3-(甲胺基)丙基]氧基}

苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-({1-[2-({(2S)-2-羥基-3-[(2-羥乙基)胺基]丙基}氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-3-(乙胺基)-2-羥丙基]氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-2-羥基-3-(甲胺基)丙基]氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-胺基-3-羥丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-(二甲胺基)-3-羥丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-羥基-3-(甲胺基)丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(乙胺基)-2-羥丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-3-(乙胺基)-2-羥丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{[(2S)-2-羥基-3-(甲胺基)丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-

甲基甲醯胺；

3-[3-({1-[2-(2-胺基乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-(2-{2-[1-({4-[5-(環丙基胺甲醯基)-3-氟-2-甲基苯基]-3-側氧基-3,4-二氧吡啡-2-基}胺基)-1-甲基乙基]苯氧基}乙基)甘胺酸；

N-(2-{2-[1-({4-[5-(環丙基胺甲醯胺)-3-氟-2-甲基苯基]-3-側氧基-3,4-二氫吡啡-2-基}胺基)-1-甲基乙基]苯氧基}乙基)-β-丙胺酸；

3-[3-({1-[2-(2-胺基乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{2-[(2-羥乙基)(甲基)胺基]乙氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺；

3-氟-N-甲氧基-4-甲基-5-{3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺；

N-甲氧基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-{[1-甲基-1-(2-{[2-(甲胺基)乙基]烷硫基}苯基)乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺；

3-{3-[(1-{2-[(2-胺基乙基)烷硫基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-2-側氧基吡啶-1(2H)-基}-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-{3-[(1-甲基-1-{2-[3-(甲胺基)丙基]

苯基}乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺；

N-環丙基-4-甲基-3-[3-(2-{2-[3-(甲胺基)丙氧基]苯基}吡咯啶-1-基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-{[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-吡咯啶-1-基丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺；

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-{[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-哌啶-1-基丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺；

4-氯-N-環丙基-3-[3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺；

4-氯-N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺；

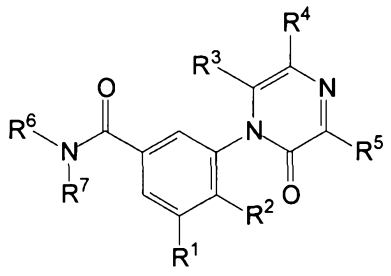
4-氯-N-環丙基-3-[3-({1-[2-(2-{[(2R)-2-羥丙基]胺基}乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺；

4-氯-N-環丙基-3-[3-[(1-{2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺；

3-[3-({1-[2-(2-胺基乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-氯-N-環丙基苯甲醯胺；

或其藥學上可接受鹽。

在一實施例中，本發明提供式(IB)化合物：



(IB)

其中：

R^1及R^2係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、鹵素、CF_3、及CN；

R^3及R^4係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、鹵素、OH、NR^8R^9、CF_3、CN、芳基、雜芳基及$CONR^{10}R^{11}$，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基及$(C_1$-$C_6)$烷氧基獨立上可選擇性經1、2或3個獨立選自OH、$(C_1$-$C_3)$烷氧基、$NR^{12}R^{13}$、$S(O)_pR^{55}$及鹵素之基團取代；

R^5係選自H、芳基、雜芳基、雜環烷基、$(C_3$-$C_7)$環烷基、$(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$、$S(O)_pR^{16}$、$SO_2NR^{16}R^{17}$、$CH_2R^{16}$及$OR^{16}$；

R^6係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_3$-$C_7)$環烷基、雜芳基及芳基；

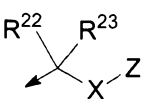
R^7係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_3$-$C_7)$環烷基及芳基；

或R^6及R^7與彼等所連接之氮原子一起形成4至7員環，其可選擇性含有另一選自NR^{18}、S及O之離原子；

R^8及R^9係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基及$(C_3$-$C_6)$環烷基；或R^8及R^9與彼等所連之氮原子一起形成4至7員環，其可選擇性含有另一選自NR^{19}、S及O之離原子；

R^{14}及R^{15}係選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基；或R^{14}及R^{15}與彼等所連接之碳一起形成羰基(C=O)；

R^{16}係選自H、芳基、$(C_3$-$C_7)$環烷基及



，其中該$(C_3$-$C_7)$環烷基可選擇性經芳基取代；

R^{17}係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基及$(C_3$-$C_7)$環烷基、其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經1、2或3個獨立選自$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_3$-$C_{10})$環烷基、雜環烷基、雜芳基及$NR^{20}R^{21}$之基團取代；

R^{22}係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、OH、$NR^{29}R^{30}$、雜環烷基及芳基，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經1、2或3個R^{28}基團取代；且其中該芳基可選擇性經1、2或3個獨立選自$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、鹵素、CF_3及OH之基團取代；

R^{23}係選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基；

或R^{22}及R^{23}與彼等所連接之碳原子一起形成$(C_3$-$C_7)$環烷基或雜環烷基環；

X為化學鍵或$(CR^{24}R^{25})_n$基團；

R^{24}及R^{25}係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、OH、雜環烷基及$NR^{39}R^{40}$；或R^{24}及R^{25}與彼等所連接之碳原子一起形成雜環烷基環；

Z為芳基或雜芳基環，其中該芳基或雜芳基環係經R^{26}及R^{27}取代；

R^{26}係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、OH、芳基、O-芳基、鹵素、雜環烷基、O-雜環烷基、雜芳基、O-雜芳基、環烷基、O-環烷基、$S(O)_pR^{34}$、$NR^{34}R^{35}$及$CONR^{34}R^{35}$，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基或$(C_1$-$C_6)$烷氧基可選擇性經1、2或3個獨立選自鹵素、雜環烷基或$NR^{34}R^{35}$之基團取代；

R^{27}係選自H、鹵素及$(C_1$-$C_6)$烷基，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選

擇性經1、2或3個鹵基取代；

或當R^{26}及R^{27}與該芳基或雜芳基環之鄰接碳原子連接時一起可形成亞甲二氧基；

R^{28}於各次出現時係獨立選自$NR^{29}R^{30}$、鹵素、CH_2CF_3、CF_3、雜環烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、OR^{36}、$COOR^{42}$、$CONR^{31}R^{32}$及$SO_2NR^{37}R^{38}$；

R^{29}及R^{30}係獨立選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、SO_2R^{41}及$C(O)R^{41}$，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經$NR^{56}R^{57}$或雜環烷基取代；

R^{31}及R^{32}係獨立選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基及$(C_3\text{-}C_7)$環烷基；或R^{31}及R^{32}與彼等所連接之氮原子一起形成4至7員環，其可選擇性含有另一選自NR^{33}、S及O之雜原子；

R^{34}及R^{35}係獨立選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$環烷基及$C(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經OH、鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$NR^{58}R^{59}$及雜環烷基取代；或R^{34}及R^{35}與彼等所連接之氮一起形成4至7員環；

R^{36}係選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基及雜環烷基，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經雜環烷基取代；

R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{33}、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}及R^{42}各獨立選自H及$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

m為0或1；

n為1或2；

p於各次出現時係獨立選自0、1或2；

環烷基為非芳香族碳環系環，其可選擇性與芳基稠合，其中若必要，該環烷基環可選擇性含有至高2個雙鍵；且其

中，除非另有指定，該環烷基可選擇性經1或2個獨立選自$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、OH、CN、CF_3、鹵素及$NR^{43}R^{44}$之取代基取代；

雜環烷基為C-鍵結或N-鍵結之3至9員非芳香族、單-或雙-環系環，其可選擇性與芳基稠合，其中該雜環烷基環含有：1或2個NR^{45}原子，或

一個N-原子，或

一個N-原子及一個NR^{45}，或

一個N-原子、一個NR^{45}及一個$S(O)_p$或O原子，或

一個N-原子及一個$S(O)_p$或O原子，或

一個S原子，或

一個O原子；

若必要，可選擇性含有1或2個雙鍵；且可選擇性在碳上經1或2個獨立選自以下之取代基取代：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、OH、CN、CF_3、鹵素、$NR^{46}R^{47}$及芳基，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經芳基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基或OH取代；且其中各芳基可選擇性經$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基(其接著可選擇性經$NR^{34}R^{35}$取代)、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、OH、CF_3及鹵素取代；

芳基為含有6或10個碳原子之芳香族環；其中除非另有指定，該芳基可選擇性經1、2或3個獨立選自$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、OH、鹵素、CN、CF_3及$NR^{48}R^{49}$之取代基取代；

雜芳基為5、6、9或10員芳香族環，其含有自1或2N原子及可視需要含有一個NR^{50}原子，或一個NR^{50}原子及一個S

或一個O原子，或一個S原子，或一個O原子；其中，除非另有指定，該雜芳基可選擇性經1、2或3個獨立選自(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、鹵素、CN、CF_3及$NR^{51}R^{52}$之取代基取代；

R^{45}係選自H、(C_1-C_6)烷基、C(O)(C_1-C_6)烷基、C(O)O(C_1-C_6)烷基及芳基，其中該(C_1-C_6)烷基可選擇性經一選自(C_1-C_3)烷氧基、OH、鹵素、雜環烷基及$NR^{29}R^{30}$之基團取代；且其中該C(O)O(C_1-C_6)烷基可選擇性經芳基取代；

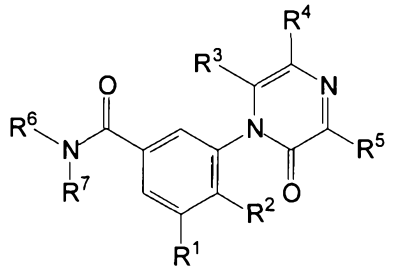
R^{50}係選自H、(C_1-C_6)烷基及C(O)O(C_1-C_6)烷基，其中該(C_1-C_6)烷基可選擇性經一選自(C_1-C_3)烷氧基、OH、鹵素、(C_3-C_6)環烷基及$NR^{53}R^{54}$之基團取代；

R^{43}、R^{44}、R^{46}、R^{47}、R^{48}、R^{49}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}及R^{59}各獨立選自H及(C_1-C_6)烷基；

或其藥學上可接受鹽。

就式(IB)化合物而言，本發明之實施例包括其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7各如有關於式(I)化合物之上述本發明實施例中所定義的化合物。

在一實施例中，本發明提供式(IC)化合物：



(IC)

其中：

R^1及R^2係獨立選自H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、鹵素、

CF_3、及CN；

R^3及R^4係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、鹵素、OH、NR^8R^9、CF_3、CN、芳基、雜芳基及$CONR^{10}R^{11}$，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基及$(C_1$-$C_6)$烷氧基係獨立上可選擇性經1、2或3個獨立選自OH、$(C_1$-$C_3)$烷氧基、$NR^{12}R^{13}$、$S(O)_pR^{55}$及鹵素之基團取代；

R^5係選自H、芳基、雜芳基、雜環烷基、$(C_3$-$C_7)$環烷基、$(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$、$S(O)_pR^{16}$、$SO_2NR^{16}R^{17}$、$CH_2R^{16}$及$OR^{16}$；

R^6係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_3$-$C_7)$環烷基$(C_1$-$C_6)$烷基、雜芳基及芳基；其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經鹵素或OH取代；

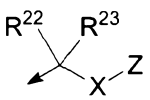
R^7係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_3$-$C_7)$環烷基及芳基；

或R^6及R^7與彼等所連接之氮原子一起形成4至7員環，其可選擇性含另一選自NR^{18}、S及O之雜原子；

R^8及R^9係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基及$(C_3$-$C_6)$環烷基；或R^8及R^9與彼等所連接之氮原子一起形成4至7員環，其可選擇性含有另一選自NR^{19}、S及O之雜原子；

R^{14}及R^{15}係選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基、或R^{14}及R^{15} 與彼等所連接之碳一起形成羰基(C=O)；

R^{16}係選自 H、芳基、$(C_3$-$C_7)$環烷基及



，其中該$(C_3$-$C_7)$環烷基可選擇性經芳基取代；

R^{17}係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基及$(C_3$-$C_7)$

環烷基，其中該(C_1-C_6)烷基可選擇性經1、2或3個獨立選自(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_{10})環烷基、雜環烷基、雜芳基及$NR^{20}R^{21}$之基團取代；

R^{22}係選自H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、$NR^{29}R^{30}$、雜環烷基及芳基，其中該(C_1-C_6)烷基可選擇性經1、2或3個R^{28}基團取代；且其中該芳基可選擇性經1、2或3個獨立選自(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、鹵素、CF_3及OH之基團取代；

R^{23}係選自H及(C_1-C_6)烷基；

或R^{22}及R^{23}與彼等所連接之碳原子一起形成(C_3-C_7)環烷基或雜環烷基環；

X為化學鍵或$(CR^{24}R^{25})_n$基團；

R^{24}及R^{25}係獨立選自H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、雜環基及$NR^{39}R^{40}$；或R^{24}及R^{25}與彼等所連接之碳原子一起形成雜環烷基環；

Z為芳基或雜芳基環，其中該芳基或雜芳基環係經R^{26}及R^{27}取代；

R^{26}係選自H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、芳基、O-芳基、鹵素、雜環烷基、O-雜環烷基、雜芳基、O-雜芳基、環烷基、O-環烷基、$S(O)_pR^{34}$、$NR^{34}R^{35}$及$CONR^{34}R^{35}$，其中該(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基可選擇性經1、2或3個獨立選自鹵素、OH、雜環烷基或$NR^{34}R^{35}$之基團取代；

R^{27}係選自H、鹵素及(C_1-C_6)烷基，其中該(C_1-C_6)烷基可選擇性經1、2或3個鹵基取代；

或當R^{26}及R^{27}與該芳基或雜芳基環之鄰接碳原子連接時可

一起形成亞甲二氧基；

R^{28}於各次出現時係獨立選自$NR^{29}R^{30}$、鹵素、CH_2CF_3、CF_3、雜環烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、OR^{36}、$COOR^{42}$、$CONR^{31}R^{32}$及$SO_2NR^{37}R^{38}$；

R^{29}及R^{30}係獨立選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$環烷基、SO_2R^{41}及$C(O)R^{41}$，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經OH、$NR^{56}R^{57}$或雜環烷基取代；

R^{31}及R^{32}係獨立選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基及$(C_3\text{-}C_7)$環烷基；或R^{31}及R^{32}與彼等所連接之氮原子一起形成4至7員環，其可選擇性含有另一選自NR^{33}、S及O之雜原子；

R^{34}及R^{35}係獨立選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$環烷基及$C(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經OH、鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$NR^{58}R^{59}$及雜環烷基取代；或R^{34}及R^{35}與彼等所連接之氮一起形成4至7員環；

R^{36}係選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基及雜環烷基，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經雜環烷基取代；

R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{33}、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}及R^{42}係獨立選自H及$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

m為0或1；

n為1或2；

p於各次出現時係獨立選自0、1或2；

環烷基為非芳香族碳環，其可選擇性與芳基稠合，其中該環烷基環若必要可選擇性含有至高2個雙鍵；且其中，除非另有指定，該環烷基可選擇性經1或2個獨立選自$(C_1\text{-}C_6)$烷

基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、CN、CF_3鹵素及$NR^{43}R^{44}$之取代基取代；

雜環烷基為C-鍵結或N-鍵結之3至9員非芳香族、單-或二-環系環，其可選擇性與芳基稠合，其中該雜環烷基環含有：

1或2個NR^{45}原子，或

一個N-原子，或

一個N-原子及一個NR^{45}，或

一個N-原子、一個NR^{45}及一個$S(O)_p$或O原子，或

一個N-原子及一個$S(O)_p$或O原子，或

一個S原子，或

一個O原子；

若必要，可選擇性含有1或2個雙鍵；且可選擇性在碳上經1或2個獨立選自以下之取代基取代；(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、CN、CF_3、鹵素、=O、$NR^{46}R^{47}$、-C(O)$NR^{46}R^{47}$、雙價取代基-OCH_2CH_2O-(其中該等末端氧原子係連接至相同環碳原子)、雙價取代基-CH_2NHCH_2-(其中該等末端碳原子係連接至相同環碳原子)、四氫-1,1-二氧雜子基-3-噻吩基、及芳基，其中該(C_1-C_6)烷基可選擇性經芳基、(C_1-C_6)烷氧基或OH取代；且其中各芳基可選擇性經(C_1-C_6)烷氧基(其接著可選擇性經$NR^{34}R^{35}$取代)、(C_1-C_6)烷基、OH、CF_3及鹵素取代；

芳基為含有6或10個碳原子之芳香族環；其中除非另有指定，該芳基可選擇性經1、2或3個獨立選自(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、OH、鹵素、CN、CF_3及$NR^{48}R^{49}$之取代基取

代；

雜芳基為5、6、9或10員芳香族環，其含有自1或2N原子及可視需要含有一個NR^{50}原子，或一個NR^{50}原子及一個S或一個O原子，或一個S原子，或一個O原子；其中，除非另有指定，該雜芳基可選擇性經1、2或3個獨立選自$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、OH、鹵素、CN、CF_3及$NR^{51}R^{52}$之取代基取代；

R^{45}係選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$C(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$C(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基及芳基，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經一選自$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基、OH、鹵素、雜環烷基及$NR^{29}R^{30}$之基團取代；且其中該$C(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經芳基取代；

R^{50}係選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基及$C(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經一選自$(C_1\text{-}C_3)$烷氧基、OH、鹵素、$(C_3\text{-}C_6)$環烷基及$NR^{53}R^{54}$之基團取代；

R^{43}、R^{44}、R^{46}、R^{47}、R^{48}、R^{49}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}、R^{58}及R^{59}各獨立選自H及$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

就式(IC)化合物而言，本發明之實施例包括其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7各如有關於式(I)化合物之上述本發明實施例中所定義的化合物。

在一實施例中，本發明提供具有5.0或更高之p38 α pIC_{50}數值的式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)化合物。

在另一實施例中，本發明提供具有6.0或更高之p38 α pIC_{50}數值的式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)化合物。

在又另一實施例中，本發明提供具有7.0或更高之p38

α pIC_{50}數值的式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)化合物。

在又另一實施例中，本發明提供具有8.5或更高之p38 α pIC_{50}數值的式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)化合物。

就上述實施例而言，係根據下文描述之p38α酶檢測法而測定p38α pIC_{50}數值。

【實施方式】

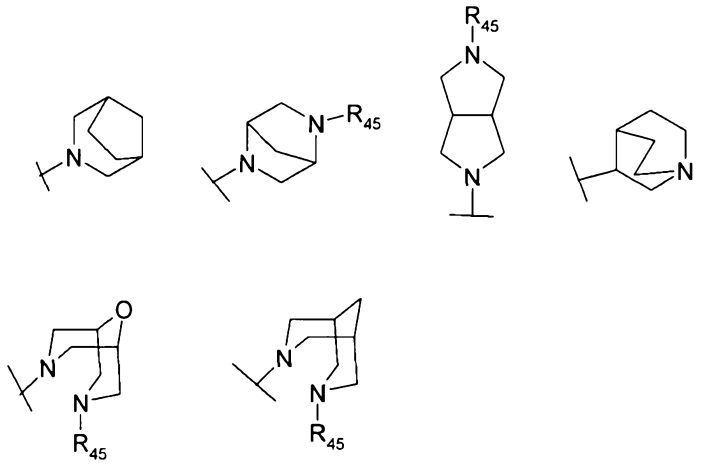
較佳實施例之詳細說明

定義

除非另有指定，鹵素係選自Cl、F、Br及I；

環烷基如上文定義。合適環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊基、環戊-1,3-二烯、環己烯及環己-1,4-二烯(如上述，其可選擇性經取代)。當與芳基稠合時，合適環烷基之實例包括二氫茚基(indanyl)及1,2,3,4-四氫萘基(如上述，其可選擇性經取代)。

雜環烷基如上文定義。合適雜環烷基之實例包括環氧乙烷基、吖丙啶基(aziridinyl)、氮呾基、四氫呋喃基、吡咯啶基、四氫哌喃基、哌啶基、N-甲基哌啶基、嗎啉基、N-甲基嗎啉基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基-1-氧化物、硫代嗎啉基-1,1-二氧化物、哌咔基、N-甲基哌咔基、氮呯基(azepinyl)、噁呯基(oxazepinyl)、二氮呯基、1,2,3,4-四氫吡啶基及



(如上述，其可選擇性經取代)。當與芳基或雜芳基稠合時，合適雜環烷基之實例包括1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、四氫咪唑吡啶及吲哚啉基(如上述，其可選擇性經取代)。

芳基如上文定義。合適芳基之實例包括苯基及萘基(如上述，其可選擇性經取代)。

雜芳基如上文定義。合適雜芳基之實例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基(pyridazinyl)、嘧啶基、吡吡基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并三唑基、喹啉基及異喹啉基(如上述，其可選擇性經取代)。

除非另有指定，含有所需碳原子數之烷基、烷氧基、烯基及炔基可具分支性及非分支性。合適烷基之實例包括甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、第二-丁基及第三-丁基。合適烷氧基之實例包括甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OCH_2CH_3)、正-丙氧基、異-丙氧基、正-丁氧基、第二-

丁氧基及第三-丁氧基。合適烯基之實例包括1,1-乙烯基、1,2-乙烯基、1,1-丙烯基、1,2-丙烯基、1,3-丙烯基及2,2-丙烯基。合適炔基之實例包括丙-1-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基及己-1-炔基。

該名詞"C-鍵結"，諸如在"C-鍵結之雜環烷基"中之C-鍵結係意指經由環碳原子而結合之雜環烷基。

該名詞"N-鍵結"，諸如在"N-鍵結之雜環烷基"中之N-鍵結係意指經由環氮原子而結合之雜環烷基。

"藥學上可接受鹽"意指生理學上或毒物學上可耐受性鹽且若合適，包括藥學上可接受鹼加成鹽及藥學上可接受酸加成鹽。例如(i)若本發明化合物含有一或多個酸基，例如羧基，則可形成之藥學上可接受鹼加成鹽包括鈉、鉀、鈣、鎂及銨鹽或具有有機胺，諸如二乙胺、N-甲基、還原葡糖胺或胺基酸(例如賴胺酸)等之鹽；(ii)若本發明化合物含有鹼基，諸如胺基，則可形成之藥學上可接受酸加成鹽包括鹽酸鹽、溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、西那弗酸鹽(xinafoate)、對-乙醯胺基苯甲酸鹽、琥珀酸鹽、抗壞血酸鹽、油酸鹽、硫酸氫鹽等。

在一實施例中，藥學上可接受鹽可包括藥學上可接受有機酸(特別為羧酸及磺酸)之鹽，其包括，但不限於：乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、苯甲酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸

鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、對-氯苯磺酸鹽、環戊酸鹽、2,5-二氯苯磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、乙二磷酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、甲酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄庚酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、甘油磷酸鹽、羥乙酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽(hippurate)、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、泛酸鹽、帕莫酸鹽(pamoate)、帕莫酸、果膠酸鹽、3-苯基丙酸鹽、三甲酸乙酸鹽、丙酸鹽、糖精、柳、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、反式-桂皮酸鹽、三氟乙酸鹽、西那弗酸鹽、對-二甲苯-2-磺酸鹽(xylate)、十一酸鹽；及無機酸之鹽，諸如溴酸鹽、鹽酸鹽、碘酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、半硫酸鹽、硫代氰酸鹽、過硫酸鹽、磷酸及磺酸。

非藥學上可接受性之鹽仍可作為中間產物。

亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

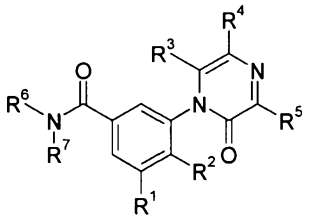
為了評論合適鹽，見“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

“前藥”係指可藉代謝方式(例如藉水解、還原反應或氧化反應)而活體內轉化成本發明化合物之化合物。適於形成前藥之基團係描述在以下參考文獻中：The Practice of Medicinal Chemistry，第2版，pp561-585 (2003)及F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18, 379. (1987)。

本發明該等化合物可以以溶劑化形式及溶劑化形式存在。文中該名詞“溶劑化物”係用以描述含本發明化合物及化學計量之一或多種藥學上可接受溶劑分子(例如乙醇)的分子複合物。當該溶劑為水時，係使用該名詞“水合物”。

若本發明化合物以幾何、光學、鏡像異構性、非對映異構性及互變異構性形式中之一或多種存在，則其包括，但不限於：順式-及反式-形式、E-及Z-形式、R-、內消旋-形式、酮基-及烯醇-形式。除非另有指定，凡提到的特定化合物係包括所有此等異構形式，其包括彼等外消旋及其它混合物。若合適，可藉已知方法(例如層析技術及再結晶技術)之使用或調整而自彼等之混合物分離此等異構物。若合適，可藉使用已知方法(例如不對稱合成法)之改質法而製備此等異構物。

熟諳本項技藝者瞭解可使用已知方法，使用各種方法製備本發明該等化合物。以下方法僅說明某些可用以合成式(I)化合物之方法。

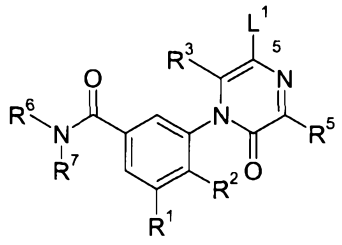


(I)

因此，本發明提供用於製備式(I)化合物或其藥學上可接受鹽之方法，其包括式(II)化合物，其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6及R^7如申請專利範圍第1項之定義且L_1為脫離基(典型上為鹵素)之官能基化反應，且可選擇性進行以下之一或多項步驟：

(i)使該化合物轉化成另一式(I)化合物；

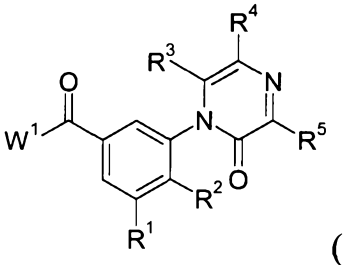
(ii)形成該化合物之藥學上可接受鹽。



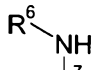
(II)

式(II)化合物之2(1H)-吡啡酮環之C^5位置的官能基化反應可包括C-H、C-C、C-N、C-S或C-O鍵之形成。可藉過渡金屬，諸如鈀或銅，而催化該反應且於，例如自0至200℃範圍內之溫度下，可選擇性在合適鹼，諸如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、磷酸鉀、第三-丁氧化鈉存在下，最好在有機溶劑(諸如甲苯、N-甲基吡咯啶-2-酮、四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1,2-二甲氧基乙烷)中進行該反應。在去鹵化反應中，可使用還原劑，諸如氫氣、甲酸鈉、甲酸銨、甲酸、1,3-或1,4-環己二烯。典型上，若R^4為H，在N,N-二異丙基乙胺存在下，可使用甲酸銨在乙醇中之溶液。

或者，可藉使式(III)化合物，其中W^1代表脫離基(例如羥基、烷氧基、醯氧基或鹵素)，與式(IV)化合物進行反應而製備式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。



(III)



(IV)

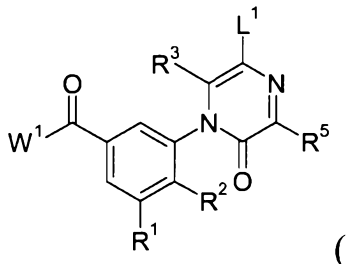
典型上，若化合物(III)呈酯形式，諸如甲酯或乙酯，則進行該反應之步驟為於，例如自-78℃至環境溫度(25℃)之範圍內的溫度下，在鹵化有機鎂，典型上為氯化異-丙基鎂或溴化環戊基鎂，或三烷基鋁存在下，在合適無水溶劑(諸如二乙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲苯、1,2-二甲氧乙烷)中以式(IV)化合物處理式(III)化合物。或者，可以於高溫，例如在自40至130℃範圍內之溫度下，在熱條件下在合適有機溶劑或稀釋劑(例如甲苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶-2-酮)中進行(III)及(IV)之反應。

就其中W^1為OH而言，首先可以於-5℃與35℃間之溫度下的惰性溶劑(諸如二氯甲烷)中以草醯氯處理該羧酸，使其轉化成醯鹵。典型上，接著在非親核鹼，諸N,N-二異丙基乙胺或三乙胺存在下。在惰性溶劑(諸如二氯甲烷)中以式(IV)胺處理該醯鹵；或當W^1為OH時，可首先使該羧酸轉化成式(III)之其它合適反應性衍生物，例如混合酸酐，例如藉該酸與氯甲酸酯(諸如氯甲酸異丁酯)之反應而形成之酸酐；藉在酸或鹼存在下與醇反應而形成之酯；活性酯，例如藉該酸與酚(諸如五氟酚)、與酯(諸如三氟乙酸五氟苯酯)或與醇(諸如N-羥基苯并三唑)進行反應而形成之酯；

或可以在醯胺偶合劑，諸如二環己基碳化二醯亞胺、Pybop六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-叁-吡咯啶基-鏻)、1-乙基-3-(3'-二甲胺基丙基)碳化二醯亞胺、HATU(2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓六氟磷酸甲銨正離子)或PyBroP(六氟磷酸溴-叁-吡咯啶基-鏻)。

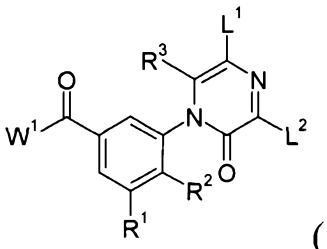
若該化合物(III)為酸形式，可以在鹼性條件（例如在甲醇－水混合物中經氫氧化鋰處理）、氫解條件（例如在碳載鈀存在下，在合適溶劑中經氫處理）或酸性條件（例如經48% HBr或三氟乙酸處理）下，藉使對應酯進行水解而製備此等化合物。

可使用上述用於自式(III)化合物製備式(I)化合物之方方法，自式(V)化合物，其中W^1代表脫離基(例如羥基、烷氧基、醯氧基或鹵素)，R^1、R^2、R^3及R^5如式(I)之定義且L^1為脫離基(典型上為鹵素)，製備式(II)化合物。



(V)

或者，最好可使用上述用於自式(III)化合物製備式(I)化合物之方法，自式(V)化合物，其中W^1代表烷氧基且R^1、R^2、R^3、R^5及L^1如上文定義，製備式(III)化合物：



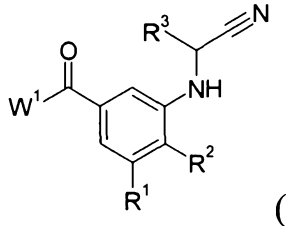
(VI)　　$^{Y}R^{5}$(VII)

最好藉使用式(VII)之多個親核子，其中Y代表氫(例如在胺、苯胺、醇、酚、硫醇、硫酚中之氫)或金屬(例如在氯化物、格林納試劑(Grignard reagent)中之金屬)，進行L^2脫離基之選擇性親核芳香族取代反應而自式(VI)化合物，其中L^1及L^2為脫離基(典型上為鹵素)且R^1、R^2、R^3如上文定義而W^1為烷氧基，製備式(V)化合物。可以在，例如自-78至200℃之範圍內的溫度下，最好於環境溫度(25℃)下，選擇性在合適鹼，諸如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、第三-丁氧化鈉、氫化鈉存在下，在合適有機溶劑(諸如甲苯、N-甲基吡咯啶-2-酮、四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、N,N-甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1,2-二甲氧乙烷)中進行該反應。就其中R^5為$(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$(其中$R^{14}$、$R^{15}$、$R^{16}$及$R^{17}$如申請專利範圍第1項之定義且m＝0)而言，典型上於環境溫度或高溫下，在第三胺，諸如N,N-二異丙基乙胺存在下，在四氫呋喃中進行該反應。

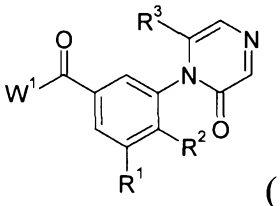
而且，可在過渡金屬催化交叉偶合反應(例如鈴木(Suzuki)、根岸(Negishi)、熊田(Kumada)、斯替爾(Stille)、蘇諾加蘇羅(Sonogashira)、檜山(Hiyama)或海克(Heck)交叉偶合反應)中自式(VI)及式(VII)化合物，諸如烯類、炔類、

硼酸(boronic acid)及其酯、錫烷及矽烷，製備式(V)化合物，其中R^5為芳基、雜芳基、烯基、炔基或CH_2R^{16}，其中R^{16}如申請專利範圍第1項之定義。可以於在，例如自0至150℃範圍內的溫度下，在合適鹼，諸如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、磷酸鉀、第三-丁氧化鈉、氫化鈉存在下，在有機溶劑(諸如甲苯、N-甲基吡咯啶-2-酮、四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1,2-二甲氧乙烷)中進行該反應。

在另一方法中，可在鹼(例如碳酸鈉)及合適溶劑(諸如N,N-二甲基甲醯胺)存在下，藉經合適鹵化劑，諸如N-鹵基琥珀醯亞胺處理而自式(IX)化合物，其中R^1、R^2、R^3如上文定義且W^1為烷氧基，製備式(VI)化合物。

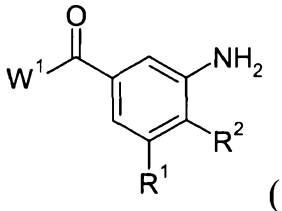


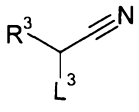
(VIII)

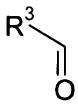


(IX)

最好可以於在，例如自20至200℃之範圍內的溫度下，選擇性在合適鹽，諸如溴化四乙銨，存在下在合適溶劑(諸如N,N-二甲基甲醯胺、氯苯、二氯苯、氯仿)中，藉使用對應草醯鹵，諸如草醯溴或草醯氯，處理式(VIII)化合物或其鹽，其中R^1、R^2、R^3如上文定義且W^1為烷氧基，而製備式(VI)化合物。典型上，係於100℃下在1,2-二氯苯中以草醯溴進行該反應。

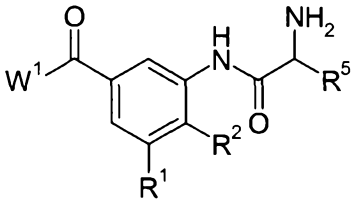

(X)

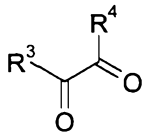

(XI)


(XII)

最好可藉使用式(XI)化合物，其中L^3為脫離基，典型上為鹵素且如上文定義，處理式(X)化合物或其鹽而製備式(VIII)化合物，其中R^1、R^2及R^3如上文定義且W^1為烷氧基。可以於在，例如自0至150℃之範圍內的溫度下，在非親核性鹼，諸如N,N-二異丙基乙胺、三乙胺、碳酸鈉，存在下在惰性溶劑(諸如甲苯、N-甲基吡咯啶-2-酮、四氫呋喃、1,2-二甲氧乙烷、1,4-二噁烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺)中進行該反應，較佳於回流下在N,N-二異丙基乙胺存在下，在四氫呋喃中進行該反應。

或者，可於在，例如自0至200℃之範圍內的溫度下，最好於環境溫度(25℃)下，選擇性在合適路易斯酸(Lewis acid)，諸如三氟甲磺酸、硫酸鎂、氯化鎳、氯化鋅，存在下，在合適溶劑(諸如乙腈、乙酸、甲醇、乙醇、水、丙酮、甲苯)中，使式(X)化合物與式(XII)化合物(其中R^3如上文定義)、及氰化物(諸如氰化鈉、氰化鉀或三甲基甲矽烷基氰化物)進行反應以製備式(VIII)化合物。

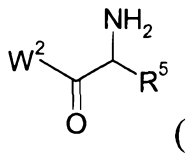

(XIII)


(XIV)

亦可最好在鹼存在下，在合適有機溶劑(諸如甲醇)中，藉使用式(XIV)化合物，其中R^3及R^4如上文定義，處理式

(XIII)化合物，其中R^1、R^2、R^5如上文定義且W^1為烷氧基，而製備式(III)化合物。

同樣可藉使用式(XIV)化合物，其中R^3為H，處理式(XIII)化合物而製備式(IX)化合物，其中R^1、R^2及R^3如上文定義且W^1為烷氧基或烷胺基。



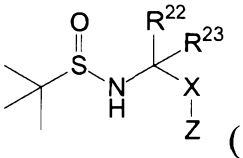
(XV)

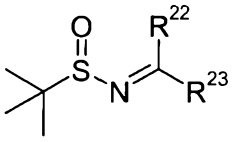
可最好使用上述用於自式(III)化合物製備式(I)化合物之方法，在標準醯胺偶合反應中自式(X)化合物及對應胺基酸衍生物(XV)，其中R^5如上文定義且W^2為羥基或烷氧基，製備式(XIII)化合物。

可最好於在，例如自0至100℃之範圍內的溫度下，最好於環境溫度(25℃)下，在合適有機溶劑(諸如甲醇、乙醇或1,4-二噁烷)中，藉使用合適酸，諸如鹽酸或三氟乙酸，處理式(XVI)化合物，其中Z、X、R^{22}及R^{23}如申請專利範圍第1項之定義，而製備高專業性式(VII)化合物，其中R^5為$(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$，其中m＝0，$R^{17}$＝H且$R^{16}$如申請專利範圍第1項之定義。典型上，係於環境溫度(25℃)下在1,4-二噁烷/甲醇中以氯化氫進行該反應。

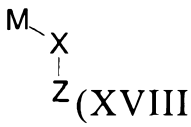
最好可於在，例如自-78至100℃之範圍內的溫度下，選擇性在合適金屬觸媒，諸如雙(乙腈)[(1,2,5,6-η)-1,5-環辛二烯]-銠、四氟硼酸鹽存在下，在合適溶劑(諸如甲基、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚、1,2-二甲氧基乙烷或二氯甲烷)中，藉使式(XVII)化合物與式(XVIII)化合物之合適衍生

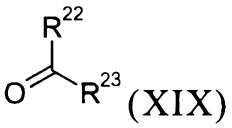
物，其中Z及X如申請專利範圍第1項之定義且M為金屬(例如鎂、鋁、鈰、鋰、銦)或類金屬(例如硼)，進行反應而製備式(XVI)化合物，其中Z、X、R^{22}及R^{23}如申請專利範圍第1項之定義。典型上，係在於，例如自-40至0℃之範圍內的溫度下，在二氯甲烷中以格林納試劑進行該反應。


(XVI)

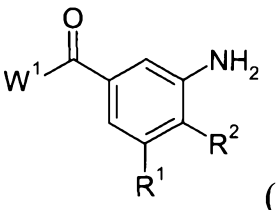

(XVII)

最好可以於在，例如自0至100℃之範圍內的溫度下，最好於環境溫度(25℃)下，在合適脫水劑，諸如乙氧化合鈦(IV)、硫酸銅(II)、硫酸鈉(I)存在下，在合適溶劑(諸如甲苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚、1,2-二甲氧乙烷、二氯甲烷)中，藉使式(XIX)化合物與合適硫亞胺進行反應而製備式(XVII)化合物，其中R^{22}及R^{23}如申請專利範圍第1項之定義，典型上，係於環境溫度(25℃)下在乙氧化鈦(IV)存在下，在四氫呋喃內以(R)或(S)2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺進行該反應。

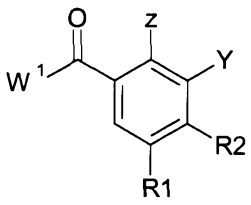

(XVIII)


(XIX)

式(IV)、(VII)、(X)、(XI)、(XII)、(XIV)、(XV)、(XIX)係市售、在參考文獻中係已知或可藉熟悉本項技藝者使用已知技術而製成。



(X)



(XX)

最好可藉式(XX)化合物，其中乙二氫、氯、溴或碘，且Y＝硝基、亞硝基或胺基之還原反應而製備式(X)化合物，其中R^1、R^2及R^3如上文定義(更詳細，R^1＝F且R^2＝Me)且W^1為烷氧基。典型之還原劑包括，例如氫氣、甲酸鈉、甲酸銨、甲酸、1,3-或1,4-環己二烯。典型上，可藉過渡金屬，諸如鈀，而催化該反應，且最好於在，例如自0至200℃之範圍內的溫度下，選擇性在合適鹼，諸如三乙胺，N,N-二異丙基乙胺、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、磷酸鉀、氫氧化鈉存在下，在有機溶劑(諸如，但不限於：甲苯、N-甲基吡咯啶-2-酮、四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1,2-二甲氧基乙烷)內進行該反應。較佳當R^1=F且R^2=Me，而W^1=OMe，X=Cl且Y=硝基時，係於室溫與80℃間之溫度下，在乙醇內使用Pd/C及氫氣/N,N-二異丙基乙胺或甲酸銨以進行該反應。

最好可藉酯化反應而自其中W^1為OH之(XX)，製備其中W^1為烷氧基之式(XX)化合物。可在例如酸催化下，使用醇溶劑，諸如甲醇或乙醇，進行該反應。此等酸可包括硫酸或鹽酸，或經由添加過量氯三甲基矽烷，且可以於在，例如自0至150℃之範圍內的溫度下，較佳於室溫下在甲醇內以過量氯三甲基矽烷進行該反應。

其中W^1為OH、Z=Cl、R^1=F，R^2=Me之(XX)化合物在

參考文獻(諸如德國專利DE 3441788)中係已知或可藉熟悉本項技藝者使用已知技術而製成。

本方法之優點顯著優於經由潛在上具爭議性之硝基芳基重氮鹽而處理之另一參考文獻的方法(J Chem Soc 1960, 672-6)。

熟悉本項技藝者可知在本發明該等方法中，特定官能基，諸如該等起始劑或中間產物化合物中之羥基、羧基或胺基需要藉保護基團而保護。因此，式(I)化合物之製法可包括於特定階段下，使用一或多種保護基團進行保護及/或移除一或多種該等保護基團。官能基之保護作用及脫除保護作用係描述在以下參考資料中：'Protective Groups in Organic Synthesis'，第2版，T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) 及 'Protecting Groups', P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994).。可使用習知方法使上述式(I)化合物轉化成藥學上可接受鹽。

本發明該等化合物可作為藥劑，更詳細地，可作為p38激酶抑制劑，可藉該等化合物而處置之疾病及病症包括：

1.呼吸道：呼吸道之阻塞性疾病，其包括：氣喘，其包括支氣管性、過敏性、內源性、外因性、運動誘發性、藥物誘發性(其包括阿斯匹靈及NSAID-誘發性)及塵埃誘發性氣喘，彼等兼具間歇性及持續性且具所有嚴重程度、及呼吸道過度反應之其它病因；慢性阻塞性肺病(COPD)；支氣管炎，其包括感染性及嗜伊紅性支氣管炎；肺氣腫；支氣管擴張症；纖維囊泡症；肉狀瘤病；農民肺及相關疾病；

過敏性肺炎；肺纖維變性，其包括隱原性纖維性肺泡炎、特發性間質性肺炎、纖維變性併發性抗腫瘤治療及慢性感染，其包括結核病與麴菌病及其它真菌感染；肺移植之併發症；肺血管系統之血管炎及血栓病症、及肺動脈血壓過高；止咳活性，其包括與呼吸道之炎症及分泌病症有關慢性咳嗽及醫源性咳嗽之治療；急性及慢性鼻炎症，其包括藥物性鼻炎、及血管運動性鼻炎；常年性及季節性過敏性鼻炎症，其包括神經性鼻炎(枯草熱)；鼻息肉病；急性病毒感染，其包括普通感冒、及由呼吸道合胞病毒、流行感冒、冠狀病毒(其包括SARS)及腺病毒引起之感染。

2.骨及關節：與骨關節炎/骨關節病(其對例如先天髖發育異常兼具原發性及繼發性)有關或包括彼等之關節炎；頸及腰椎炎症、及下背及頸痛；類風濕性關節炎症及史提爾氏症(Still's disease)；血清反應陰性脊椎關節疾病，其包括僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎及未分化型脊椎關節病；敗血性關節炎及其它與感染有關之關節病與骨疾，諸如結核病，其包括波德氏症(Potts' disease)及龐塞氏症候群(Poncet's syndrome)；急性與慢性晶體性滑膜炎症，其包括尿酸鹽痛風、焦磷酸鈣沈積病、及與鈣磷灰石有關之腱、黏液囊及滑膜炎症；貝賽特氏症(Behcet's disease)；原發性及繼發性索格倫氏症侯群(Sjogren's syndrome)；全身性硬化合物及局部性硬皮症；全身性紅斑性狼瘡、混合型結締組織病、及未分化型結締組織病；炎性肌病，其包括皮肌炎及多肌炎；風濕病性多肌痛；幼

年型關節炎，其包括任何關節分佈之自發性炎性關節炎及相關症候群、與風濕熱及其全身性併發症；血管炎，其包括巨細胞動脈炎、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、丘-史特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome)、結節性多動脈炎、微細多動脈炎、及與病毒感染、過敏反應、冷凝球蛋白、及病變蛋白有關之血管炎；下背痛；家族性地中海熱、莫克-威爾斯症候群(Muckle-Wells syndrome)、及家族性受爾蘭熱(Familial Hibernian Fever)、菊地氏症(Kikuchi disease)；藥物誘發之關節痛、肌腱炎、及肌病；

3.由傷害[例如運動傷害]或疾病引起之疼痛及肌與骨骼的結締組織重修復：關節炎(例如類風濕性關節炎、骨關節炎、痛風或晶體性關節病)、其它關節疾病(諸如椎間盤變性或顳骨與顴骨的關節變性)、骨重修復疾病(諸如骨質稀鬆病、潘吉德氏症(Paget's disease)或骨壞死)、多軟骨炎、硬皮病、混合型結締組織病症、脊椎關節疾病或牙周病(諸如牙周炎)。

4.皮膚：牛皮癬、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎或其它濕疹性皮膚病、及遲發型過敏反應；植物性、及光照性皮膚炎；皮脂漏性皮膚炎、疱疹性皮膚炎、扁平苔癬、硬化萎縮性苔癬、壞疽性膿皮病、皮膚肉狀瘤、盤狀紅斑性狼瘡、天疱瘡、類天疱瘡、大泡性表皮鬆懈、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚嗜伊紅血球增多、先天禿鬆、雄性禿、史威特氏症候群(Sweet's syndrome)、韋伯-

克麗斯汀氏症侯群(Weber-Christian syndrome)、多形紅斑；蜂窩組織炎，其兼具感染性及非感染性；脂層炎；皮膚淋巴瘤、非黑色瘤皮膚癌及其它發育異常病灶；藥物誘發之病症，其包括固定型藥疹；

5.睛：瞼炎；結膜炎，其包括常年性及春季過敏性結膜炎；虹膜炎；前及後葡萄膜炎；脈絡膜炎；自體免疫病；影響視網膜之變性或炎性病症；眼炎，其包括交感性眼炎；肉狀瘤病；感染，其包括病毒、真菌、及細菌感染；

6.胃腸道：舌炎、齦炎、牙周炎；食道炎，其包括回流性食道炎；嗜伊紅性胃腸炎、著色性蕁麻疹、克隆氏症(Crohn's disease)、結腸炎，其包括潰瘍性結腸炎、直腸炎、肛門搔癢症；腹疾病、大腸激躁症、及遠離腸仍具有影響之與食物有關的過敏症(例如偏頭痛、鼻炎或濕疹)；

7.腹：肝炎，其包括自體免疫、精神性及病毒性肝炎；肝之纖維變性及硬化；膽囊炎；胰臟炎，其兼具急性及慢性；

8.生殖泌尿：腎炎，其包括間質性腎炎及腎絲球腎炎：腎病症候群；膀胱炎，其包括急性及慢性(間質性)膀胱炎及哈納氏潰瘍(Hunner's ulcer)；急性及慢性尿道炎、攝護腺炎、附睪炎、卵巢炎及輸卵管炎；女陰陰道炎；佩洛尼氏症(Peyronie's disease)；勃起機能障礙(兼包括男性及女性)；

9.同種異體移植物排斥：在例如腎臟、心臟、肝臟、肺、骨髓、皮膚或角膜之移植後或在輸血後之急性及慢性病症；或慢性移植物對抗宿主之疾病；

10.CNS：阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)及其它痴呆症，其包括CJD及nvCJD；澱粉樣變性病；多發性硬化及其它髓鞘脫失症候群；大腦動脈粥瘤硬化及血管炎；顳動脈炎；重肌無力症；急性及慢性痛(中樞或末梢起源之急性、間歇性或持久性痛)，其包括內臟痛、頭痛、偏頭痛、三叉神經痛、非典型面部痛、關節及骨痛、由癌及腫瘤侵襲所引起之疼痛、神經病性痛症候群，其包括糖尿病性、肝炎後、及HIV關聯性神經病變；神經肉狀瘤病；惡性、感染性或自體免疫病變之中樞及末梢神經系併發症；

11.其它自體免疫及過敏病症，其包括橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫司氏症(Graves' disease)、愛迪生氏症(Addison's disease)、糖尿病、自發性血小板減少性紫斑症、嗜伊紅性肌膜炎、IgE過度症候群、抗磷脂症候群；

12.具炎性或免疫性組元之其它病症，其包括後天性免疫缺乏症候群(AIDS)、痲瘋、西澤萊症候群(Sezary syndrome)、及副癌症候群；

13.心血管疾病：動脈粥瘤硬化，其可影響冠狀及末梢循環；心包炎；心肌炎；缺血性再灌注損傷；心內膜炎、心瓣炎、及主動脈炎，其包括感染性(例如梅毒性)主動脈炎；血管炎；近側及末梢靜脈之病症，其包括靜脈炎及栓塞，其包括深靜脈栓塞及靜脈曲張之併發症；

14.腫瘤學：下述一般癌症之治療，其包括攝護腺、乳房、

肺、卵巢、胰、腸及大腸、胃、皮膚及腦腫瘤與侵襲骨髓(其包括白血病)及淋巴組織增生系統之惡性腫瘤，諸如霍吉金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及非霍吉金氏淋巴瘤；其包括轉移性疾病及腫瘤復發、及副癌症候群之預防及治療；及

15.胃腸道：腹疾病、直腸炎、微細結腸炎、不定型結腸炎、大腸激酶躁病、大腸激躁症候群、非炎性腹瀉、遠離腸仍具有影響之與食品有關節炎的過敏症，例如偏頭痛、鼻炎及濕疹。

因此，本發明進一步提供適用於治療之如上文定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明另一方面係提供如上文定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)化合物或其藥學上可接受鹽在製備用以治療之藥物的用途。

就本專利說明書而言，除非另有特別指定，該名詞"治療"亦包括"預防"。該等名詞"治療性"及"治療上"應該相應被解釋。

本發明另一方面係提供治療罹患疾病或有罹患疾病之危險之哺乳動物的該疾病之方法，其包括對需要此種治療法之哺乳動物投與治療上有效量之如上文定義的式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明亦提供如上文定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)化合物或其藥學上可接受鹽在製備用以治療慢

性阻塞性肺病(COPD)(諸如不可逆性COPD)之藥物的用途。

本發明亦提供用於治療COPD之如上文定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明亦提供如上文定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)化合物或其藥學上可接受鹽在製備用以治療氣喘之藥物的用途。

本發明亦提供用於治療氣喘之如上文定義之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明進一步提供治療溫血動物(諸如人類)之慢性阻塞性肺病(COPD)(諸如不可逆性COPD)的方法，其包括對需要此種治療法之哺乳動物投與有效量之如上文定義的式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明進一步提供治療溫血動物(諸如人類)之氣喘的方法，其包括對需要此種治療法之哺乳動物投與有效量之如上文定義的式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)化合物或其藥學上可接受鹽。

為了使用本發明化合物以治療性處置溫血動物(諸如人類)，通常根據作為藥學組成物之標準藥學實務而調配該成份。

因此，本發明另一方面係提供含如上文定義之本發明化合物及藥學上可接受佐劑、稀釋劑或載劑之藥學組成物。本發明另一方面係提供用於製備該組成物之方法，其包括混合活性成份及藥學上可接受佐劑、稀釋劑或載劑。

根據投藥方式，該藥學組成物可，例如包含自0.05至99%w(重量%)、諸如自0.05至80%w、例如自0.10至70%w、諸如自0.10至50%w之活性成份，所有重量%係以總組成物為基準計。

可以使用適於病症之標準方式投與本發明該等藥學組成物，亦即較佳，例如藉局部(諸如對肺及/或呼吸道或皮膚投藥)、口服、直腸或非經腸投藥而進行治療。據此，可藉本項技藝中已知之方式而將本發明該等化合物調配成以下形式，例如氣溶膠、乾散劑配方、錠劑、膠囊、糖漿、散劑、顆粒、水性及油性溶液或懸浮液、(脂質)乳液、可分散之散劑、塞劑、軟膏、乳劑、滴劑及無菌注射水性或油性溶液或懸浮液。

本發明之合適藥學組成物為適於以單位劑型口服之組成物，例如含有介於0.1毫克與1克間之活性成份的錠劑或膠囊。

在另一方面中，本發明之藥學組成物為適於靜脈、皮下或肌內注射之組成物。各患者可接受，例如0.01毫克公斤$^{-1}$至100毫克公斤$^{-1}$之該化合物，例如在0.1毫克公斤$^{-1}$至20毫克公斤$^{-1}$之範圍內的本發明化合物之靜脈、皮下或肌內注射劑量，該組成物之投與次數為每天1至4次。可藉團式注射而投與該靜脈、皮下及肌內劑量。或者，可以以一段時間藉連續輸注法而投與該靜脈劑量。或者各患者可接受每日口服劑量，其約等於每日非經腸劑量，該組成物之投與次數為每天1至4次。

本發明之另一合適藥學組成物為適於吸入投藥之組成物，當治療呼吸疾病，諸如慢性阻塞性肺病(COPD)或氣喘

時，吸入法為適於投與本發明該等化合物之特別有用的方法，當藉吸入法而投與時，可以以下述微克範圍之劑量有效使用式(I)化合物，例如0.1至500微克、0.1至50微克、0.1至40微克、0.1至30微克、0.1至20微克、0.1至10微克、5至10微克、5至50微克、5至40微克、5至30微克、5至20微克、5至10微克、10至50微克、10至40微克、10至30微克、或10至20微克活性成份。

在本發明一實施例中，係提供經調製適於吸入投藥之含如上文定義之本發明化合物及藥學上可接受佐劑、稀釋劑或載劑的藥學組成物。

當藉吸入法而投藥時，可使用定量吸入器裝置以投與該活性成份，其係分散在合適推進劑中且具有或不具有另外賦形劑，諸如乙醇、表面活化劑、潤滑劑或安定劑。合適的推進劑包括烴、氟氯碳及氫氟烷(例如七氟烷)推進劑或任何此等推進劑之混合物。較佳推進劑為P134a及P227，其各可單獨或與其它推進劑及/或表面活化劑及/或其它賦形劑一起使用。亦可在或不在合適pH及/或滲性調整下，以單位劑量或多劑量配方之形式使用霧化水性懸浮液或較佳，溶液。

乾散劑吸入器可用以僅投與該活性成份或該活性成份及藥學上可接受載劑，就後者而言，係以微細散劑或有享混合物之形式投與。該乾散劑吸入器可以是單一劑量或多劑量且可利用乾散劑或含散劑之膠囊。

定量吸入器、霧化器及乾散劑吸入器裝置係皆已熟知

且可使用多種此等裝置。

本發明進一步係有關於合併治療物，其中本發明化合物或藥學組成物或含本發明化合物之配方係同時或相繼投與或以和另一治療劑或治療劑群合併之製劑投與以治療所述病症之一或多種。

更詳細地，就炎性疾病，諸如(但不限於)類風濕性關節炎、骨關節炎、氣喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、牛皮癬、及發炎性腸病之治療而言，本發明該等化合物可以與下述藥劑合併。

非類固醇消炎劑(上文稱為NSAID)包括可局部或全身性施加之非選擇性環氧化酶COX-1/COX-2抑制劑(諸如吡羅昔康pixoxicam)；雙氯芬酸(diclofenac)；丙酸，諸如納普森(naproxen)、氟比洛芬(氟比洛芬)、苯氧苯丙酸(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)及布洛芬(ibuprofen)；芬那酸鹽(fenamate)，諸如甲芬那酸(mefenamic acid)、吲哚美辛(indomethacin)；舒林酸(sulindac)；氮雜丙腙(azapropazone)；吡唑酮，諸如苯基丁腙(phenylbutazone；柳酸鹽，諸如阿斯匹靈(aspirin))；選擇性COX-2抑制劑(諸如米羅昔康(meloxicam)、塞力可西(celecoxib)、羅飛可西(rofecoxib)、瓦德可西(valdecoxib)、魯馬可西(lumarocoxib)、佩爾可西(parecoxib)及依托可西(etoricoxib))；環氧化酶抑制性氧化氮供體(CINOD)；腎上腺促糖皮質激素(可藉局部、口服、肌內、靜脈或關節內之方式而投藥)；阿美蘇喋呤(methotrexate)；雷夫米德

(leflunomide)；羥基氯喹；d-青黴胺；金諾芬(auranofin)或其它非經腸或口服金製劑；止痛藥；雙醋瑞因(diacerein)；關節內治療劑，諸如透明質酸衍生物；及營養輔助劑，諸如葡萄糖胺。

本發明又進一步係有關於本發明化合物與包括以下細胞素或具細胞素機能之促效劑或拮抗劑(其包括可對細胞素傳訊路徑作用之藥劑，諸如SOCS系統之調節劑)的組合：α-、β-、及γ-干擾素；似胰島素生長因子第I型(IGF-1)；介百素(IL)，其包括IL1至IL17、及介百素拮抗劑或抑制劑，諸如阿那肯拉(anakinra)；腫瘤壞死因子α(TNF-α)抑制劑，諸如抗-TNF單株抗體(例如因福西單(infliximab)；阿達里單元(adalimumab)、及CDP-870)及TNF受體拮抗劑，其包括免疫球蛋白分子(諸如依坦賽特(etanercept))及低分子量藥劑，諸如己酮可可鹼(pentoxyfylline)。

此外，本發明係有關於本發明化合物與可將B-淋巴細胞定標之單株抗體的組合(諸如CD20(雷突西麻rituximab)、MRA-a1Ll6R及T-淋巴細胞、CTLA4-Ig、HuMax Il-15)。

本發明又進一步係有關於本發明化合物及以下具有趨化激素受體機能之調節劑的組合，諸如以下之拮抗劑：CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10及CCR11(就CC-族而言)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4及CXCR5(就C-X-C族而言)及CX_3CR1(就C-X_3-C族而言)。

本發明進一步係有關於本發明化合物與以下基質金屬蛋白酶(MMP)之抑制劑的組合：例如基質溶素(stromelysin)、膠原酶、及明膠酶、與聚蛋白多糖酶(aggrecanase)；特別為膠原酶-1(MMP-1)、膠原酶-2(MMP-8)、膠原酶-3(MMP-13)、基質溶素-1(MMP-3)、基質溶素-2(MMP-10)、及基質溶素-3(MMP-11)及MMP-9與MMP-12，其包括，諸如脫氧土黴素之藥劑。

本發明又進一步係有關於本發明化合物及以下藥劑之組合：白三烯素生物合成抑制劑、5-脂肪氧合酶(5-LO)抑制劑或5-脂肪氧合酶活化蛋白質(FLAP)拮抗劑，諸如：齊留通(zileuton)；ABT-761；芬留通(fenleuton)；替波札啉(tepoxalin)；阿布特(Abbott)-79175；阿布特-85761；N-(5-經取代)-噻吩-2-烷基磺醯胺；2,6-二-第三-丁基酚脒；甲氧四氫哌喃，諸如吉內卡(Zeneca)ZD-2138；化合物SB-210661；經吡啶基-取代之2-氰基萘化合物，諸如L-739,010；2-氰基喹啉化合物，諸如L-746,530；或吲哚或喹啉化合物，諸如MK-591、MK-886、及BAY×1005。

本發明進一步係有關於本發明化合物與下述藥劑之組合：選自以下所組成之群組的白三烯素(LT)B4、LTC4、LTD4、及LTE4的受體拮抗劑：芬噻啡(phenothiazin)-3-1s，諸如L-651,392；脒基化合物，諸如CGS-25019c；苯并噁拉敏(benzoxalamine)，諸如翁塔唑特(ontazolast)；苯吡啡脒，諸如BIIL 284/260；及化合物，諸如札夫魯特(zafirlukast)、阿布魯特(ablukast)、蒙特魯特(montelukast)、普倫魯特

(pranlukast)、波魯特(verlukast)(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、依拉魯特(iralukast)(CGP 45715A)、及BAY×7195。

本發明又進一步係有關於本發明化合物與下述藥劑之組合：磷酸二酯酶(PDE)抑制劑，諸如甲基黃嘌呤素，其包括茶鹼(theophylline)及胺基茶鹼；選擇性PDE同功酶抑制劑，其包括PDE4抑制劑(其係為變異體PDE4D之抑制劑)、或PDE5之抑制劑。

本發明進一步係有關於本發明化合物與下述藥劑之組合：組織胺第1型受體拮抗劑，諸如西替利嗪(cetirizine)、羅拉塔啶(loratadine)、迪羅塔啶(desloratadine)、飛索芬那啶(fexofenadine)、阿伏斯汀(acrivastine)、特氯那啶(terfenadine)、阿司咪唑(astemizole)、氮卓斯汀(azelastine)、左卡巴斯汀(levocabastine)、氯芬拉胺(chlorpheniramine)、異丙嗪(promethazine)、賽克利嗪(cyclizine)或米卓斯汀(mizolastine)；其可口服、局部或非經腸投與。

本發明又進一步係有關於本發明化合物與質子泵抑制劑(諸如奧美拉唑(omeprazole))或胃保護性組織胺第2型受體拮抗劑之組合。

本發明又進一步係有關於本發明化合物與組織胺第4型受體之拮抗劑的組合。

本發明又進一步係有關於本發明化合物與以下散劑之組合：α-1/α-2腎上腺素能受體促效劑血管緊縮擬交感神經作用劑，諸如丙基海西尊(propylhexedrine)、苯基腎上腺

素、苯基丙醇胺、麻黃素、擬麻黃素、拿法唑啉(naphazoline)鹽酸鹽、奧昔美唑啉(oxymetazoline)鹽酸鹽、四氫唑啉(tetrahydrozoline)鹽酸鹽、塞洛唑啉(xylometazoline)鹽酸鹽、曲馬唑啉(tramazoline)鹽酸鹽或乙基正腎上腺素鹽酸鹽。

本發明進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽及以下藥劑之組合：抗膽鹼能藥劑，其包括毒蕈鹼受體(M1、M2、及M3)拮抗劑，諸如阿托品(atropine)、海歐辛(hyoscine)、格隆溴銨(glycopyrrrolate)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)、噻托溴銨(tiotropium bromide)、氧托溴銨(oxitropium bromide)、匹倫吉品(pirenzepine)或特能吉品(telenzepine)。

本發明又進一步係有關於本發明化合物及以下藥劑之組合：β-腎上腺素能受體促效劑(其包括β受體亞型1-4)，諸如異丙去甲腎上腺素、沙布塔莫(salbutamol)、福莫特羅(formoterol)、沙美特羅(salmeterol)、特布塔啉(terbutaline)、歐西普那啉(orciprenaline)、必妥特羅(bitolterol)甲烷磺酸鹽、吡布特羅(pirbuterol)或印達卡特羅(indacaterol)或其對常性鏡像異構物。

本發明進一步係有關於本發明化合物與色酮，諸如色甘酸二鈉(sodium cromoglycate)或奈多羅米納(nedocromil sodium)之組合。

本發明又進一步係有關於本發明化合物與下述藥劑之組合：腎上腺促糖皮質激素，諸如氟尼索里德(flunisolide)、

安西諾隆(triamcinolone)縮丙酮化物、貝克羅美松(beclomethasone)二丙酸鹽、布地奈德(budesonide)、氟替卡松(fluticasone)丙酸鹽、塞里松奈德(ciclesonide)或莫美塔松(mometasone)糠酸鹽。

本發明進一步係有關於本發明化合物與可調節核激素受體之藥劑(諸如PPAR)的組合。

本發明又進一步係有關於本發明化合物與免疫球蛋白(Ig)或Ig製劑或可調節Ig機能之拮抗劑或抗體，諸如抗-IgE(例如歐馬達里朱麻(omalizumab)的組合。

本發明又進一步係有關於本發明化合物及另一全身性或局部性投與之消炎劑，諸如沙利竇邁(thalidomide)或其衍生物、視素色素、迪斯倫諾(dithranol)或鈣泊三醇(calcipotriol)的組合。

本發明又進一步係有關於本發明化合物與以下藥劑之組合：胺基柳酸鹽及磺胺吡啶，諸如磺胺沙拉吩(sulfasalazine)、美沙拉吩(mesalazine)、巴沙拉吉德(balsalazide)、及歐沙拉吩(olsalazine)；及免疫調節劑，諸如硫代嘌呤、及皮質類固醇，諸如布地奈德。

本發明進一步係有關於本發明化合物與以下藥劑之組合：抗細菌劑，諸如青黴素衍生物、四環素、大環內酯、β-內醯胺、氟喹諾酮(fluoroquinolone)、甲硝唑(metronidazole)、吸入性胺基糖苷；抗病毒劑，其包括艾西可威(acyclovir)、方西可威(famciclovir)、貝拉可威(valaciclovir)、剛西可威(ganciclovir)、西度福威

(cidofovir)、金剛烷胺(amantadine)、雷門塔啶(rimantadine)、雷巴威林(ribavirin)、札拿馬威(zanamavir)及歐色塔馬達威(oseltamavir)；蛋白酶抑制劑，諸如英第納比(indinavir)、內飛納比(nelfinavir)、雷托納比(ritonavir)、及沙喹納比(saquinavir)；核苷反轉錄酶抑制劑，諸如去羥肌苷(didanosine)、拉美芙定(lamivudine)、司他伏定(stavudine)、扎西他賓(zalcitabine)或齊多芙定(zidovudine)；或非核苷反轉錄酶抑制劑，諸如內維品(nevirapine)或依發倫滋(efavirenz)。

本發明又進一步係有關於本發明化合物與以下藥劑之組合：心血管藥劑，諸如鈣通道阻斷劑、β-腎上腺素能受體阻斷劑、血管緊縮素轉化酶(ACE)抑制劑、血管緊縮素-2受體拮抗劑；降脂劑，諸如司他汀(statin)或纖維酸鹽衍生物(fibrate)；血液細胞形態之調節劑，諸如己酮可可鹼；溶血栓劑或抗凝血劑，諸如血小板凝聚抑制劑。

本發明進一步係有關於本發明化合物與以下藥劑之組合：CNS藥劑，諸如抗抑鬱劑(諸如舍曲林sertraline)、抗-帕金森氏症藥物(諸如迪普雷尼(deprenyl, L-多巴(dopa)、羅匹尼羅(ropinirole)、普拉派唑(pramipexole)、MAOB抑制劑，諸如色里幾(selegine)及拉沙幾啉(rasagiline)、comP抑制劑，諸如塔斯瑪(tasmar)、A-2抑制劑、多巴胺再吸收劑、NMDA拮抗劑、菸鹼促效劑、多巴胺促效劑或神經元氧化氮合成酶之抑制劑)、或抗阿滋海默氏症，諸如道佩吉(donepezil)、利伐替敏(rivastigmine)、四氫胺基吖啶(tacrine)、COX-2抑制劑、丙戊茶鹼(propentofylline)或美崔

方納特(metrifonate)。

本發明又進一步係有關於本發明化合物與以下藥劑之組合：用於治療急性或慢性痛之藥劑，諸如中樞或末梢作用性止痛劑(例如鴉片樣物質或其衍生物)、卡巴吖呯(carbamazepine)、苯妥因(phenytoin)、丙纈草胺鈉、阿米替啉(amitryptilline)或其它抗抑鬱劑、帕西塔莫(paracetamol)或非類固醇消炎劑。

本發明進一步係有關於本發明化合物與非經腸或局部投與(其包括吸入)之局部麻醉劑，諸如利諾卡因(lignocaine)或其衍生物。

本發明化合物亦可以與抗骨質疏鬆症藥劑，其包括激素藥劑，諸如拉羅西芬(raloxifene)或雙膦酸鹽，諸如阿倫酸鹽(alendronate)一起使用。

本發明又進一步係有關於本發明化合物與以下藥劑之組合：(i)類胰蛋白酶抑制劑；(ii)血小板活化因子(PAF)拮抗劑；(iii)介百素轉化酶(ICE)抑制劑；(iv)IMPDH抑制劑；(v)黏連分子抑制劑，其包括VLA-4拮抗劑；(vi)組織蛋白酶(cathepsin)；(vii)激酶抑制劑，諸如以下激酶之抑制劑：酪胺酸激酶(諸如Btk、Itk、Jak3或MAP，例如吉非替尼(Gefitinib)或依瑪替尼(Imatinib)甲烷磺酸鹽)、絲胺酸/蘇胺酸激酶(諸如MAP激酶，諸如p38、JNK、蛋白質激酶A、B或C、或IKK)或涉及細胞週期調節之激酶(諸如細胞週期蛋白依存性激酶)；(viii)葡萄糖6磷酸脫氫酶抑制劑；(ix)激肽-B1.、-或B2.-受體拮抗劑；(x)抗痛風劑，例如仙水仙素

(colchicine)；(xi)黃嘌呤素氧化酶抑制劑，例如異嘌呤醇；(xii)尿酸促效劑，例如普羅本西德(probenecid)、磺吡酮(sulfinpyrazone)或苯溴馬隆(benzbromarone)；(xiii)生長激酶素促分泌素；(xiv)轉形生長因子(TGFβ)；(xv)血小板衍生之生長因子(PDGF)；(xvi)纖維組織母細胞生長因子，例如鹼性纖維組織母細胞生長因子(bFGF)；(xvii)粒細胞巨噬細胞菌落刺激因子(GM-CSF)；(xviii)辣椒鹼乳劑；(xix)心動促速素(tachykinin)NK1或NK3受體拮抗劑，諸如NKP-608C、SB-233412(特內坦(talnetant))或D-4418；(xx)彈性蛋白酶抑制劑，諸如UT-77或ZD-0892；(xxi)TNF-α轉化酶抑制劑(TACE)；(xxii)誘發性氧化氮合成酶(iNOS)抑制劑；(xxiii)在TH2細胞上表現之化學誘質受體-同源性分子(諸如CRTH2拮抗劑)；(xxiv)P38之抑制劑；(xxv)可調整類鐸(Toll-like)受體(TLR)之機能的藥劑、(xxvi)可調整嘌呤型受體之活性的藥劑，諸如P2X7；或(xxvii)轉錄因子活化作用之抑制劑，諸如NFkB、API或STATS。

本發明化合物亦可以與下述現有治療劑一起使用以治療癌：例如合適藥劑，其包括：

(i)如同於醫療腫瘤學之抗增生/抗惡性腫瘤藥或其組合，諸如烷化劑(例如順鉑(cis-platin)、卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺、氮芥、美發能(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、布索芬(busulphan)或亞硝基脲)；抗代謝產物(例如抗葉酸素，諸如氟嘧啶，例如5-氟脲嘧啶或替加氟(tegafur)、拉替崔西(raltitrexed)、阿美蘇喋呤、阿拉伯糖胞苷、羥基脲、

傑西他賓(gemcitabine)或太平洋紫杉醇(paclitaxel)；抗腫瘤抗生素(例如蒽環類抗生素(anthracycline)，諸如阿黴素(adriamycin)、布里歐黴素(bleomycin)、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、泛艾黴素(epirubicin)、泛達黴素(idarubicin)、絲裂黴素(mitomycin)-C、放射菌素(dactinomycin)或光神黴素(mithramycin))；抗細胞有絲分裂劑(例如長春花生物鹼，諸如長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)或溫諾賓(vinorelbine)、或類毒素(taxoid)，諸如紫杉酚(taxol)或剋癌易(taxotere))；或拓樸異構酶抑制劑(例如表鬼臼脂素(epipodophyllotoxin)，諸如鬼臼乙叉甙(etoposide)、替尼泊甙(teniposide)、安吖啶(amsacrine)、拓樸替步驟(topotecan)或喜樹鹼(camptothecin))；

(ii)細胞生長抑制劑，諸如抗雌激素劑(例如泰莫西芬(tamoxifen)、托米芬(toremifene)、拉羅西芬、卓羅西芬(droloxifene)或碘西芬(iodoxyfene))、雌激酶素受體下調劑(例如夫貝斯尊(fulvestrant))、抗雄激素劑(例如必卡他醯胺(bicalutamide)、氟他醯胺(flutamide)、尼魯醯胺(nilutamide)或氯羥甲基烯孕酮乙酸鹽(cyproterone acetate))、LHRH拮抗劑或LHRH促效劑(例如戈舍瑞林(goserelin)、亮普瑞林(leuprorelin)或布色林(buserelin)、孕激素(例如甲地孕酮(megestrol)乙酸鹽)、芳香酶抑制劑(例如阿那斯唑(anastrozole)、雷托唑(letrozole)、帕拉唑(vorazole)或依克斯坦(exemestane)或5α-還原酶之抑制劑，諸如4-氮類固醇化合物(finasteride)；

(iii)可抑制癌細胞侵襲之藥劑(例如金屬蛋白酶抑制劑，例如瑪麗斯塔特(marimastat)、或尿激酶纖維蛋白溶酶原活化劑受體機能之抑制劑)；

(iv)生長因子機能之抑制劑，例如：生長因子抗體(例如抗-erbb2抗體曲妥朱單(trastuzumab)、或抗-erbb1抗體塞突西單(cetuximab)[C225])、法呢基(farnesyl)轉移酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、上皮細胞生長因子族抑制劑(例如EGFR族酪胺酸激酶抑制劑，諸如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼，AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(俄羅替尼(erlotinib)，OSI-774)或6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))、血小板衍生之生長因子族的抑制劑、或肝細胞生長因子族之抑制劑；

(v)抗血管生成劑，諸如可抑制血管內皮細胞生長因子之作用的藥劑(例如抗血管內皮細胞生長因子抗體貝戈西朱單(bevacizumab)，其係為揭示在WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856或WO 98/13354中之化合物)、或可藉另一機制而作用之化合物(例如米諾米德(linomide)，其係為整合素$\alpha v\beta 3$機能之抑制劑或血管抑制劑(angiostatin))；

(vi)血管損害劑，諸如康布雷司他汀(combretastatin)A4或揭示在WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434或WO 02/08213中之化合物；

(vii)用於反訊息治療法中之藥劑，例如可針對上述標靶之

藥劑，諸如ISIS 2503，其係為抗-ras反訊息藥劑；

(viii)用於基因治療法中之藥劑，例如用以取代異常基因，諸如異常p53或異常BRCA1或BRCA2之方法、GDEPT(基因導向酶前藥治療)方法，諸如使用胞密啶脫胺酶、胸腺核苷激酶或細菌硝基還原酶之方法及用以增加患者對化療或放射療法之耐受性的方法，諸如多重藥物抗藥性基因療法；或

(ix)用於免疫治療法中之藥劑，例如用以增加患者腫瘤細胞之免疫原性的活體外及活體內方法，諸如使用細胞素，諸如介百素2、介百素4或粒細胞-巨噬細胞菌落刺激因子進行轉移感染之方法、用以減少T細胞無反應性之方法、使用經轉移感染之免疫細胞，諸如經細胞素轉移感染之樹突狀細胞的方法，使用經細胞素轉移感染之腫瘤細胞株的方法及使用抗個體基因型抗體之方法。

在另一實施例中，本發明提供藥學產物，其包含第一活性成份(其係為如上述之式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)或(IE)化合物或其藥學上可接受鹽)、及至少另一種選自以下之活性成份：

- 磷酸二酯酶抑制劑
- β2腎上腺素能受體促效劑
- 趨化激素受體機能之調節劑
- 蛋白酶抑制劑
- 類固醇腎上腺促糖皮質激素受體促效劑
- 抗膽素激導性藥劑、及

• 非類固醇腎上腺促糖皮質激素受體促效劑。

根據本實施例之藥學產物可以是，例如含該第一及另外活性成份之混合物的藥學組成物。另外，該藥學產物可以包括，例如適於對需要其治療之患者進行同時、相繼或各別投藥之呈各別藥學製劑形式的該第一及另外活性成份。本實施例之藥學產物特別適用於治療呼吸疾病，諸如氣喘、COPD或鼻炎。

可用於本發明實施例之藥學產物中之磷酸二酯酶抑制劑的實例包括PDE4抑制劑(諸如變異體PDE4D之抑制劑)、PDE3抑制劑及PDE5抑制劑。實例包括以下化合物：

(Z)-3-(3,5-二氯-4-吡啶基)-2-[4-(2-二氫茚氧基-5-甲氧基-2-吡啶基)丙烯腈、

N-[9-胺基-4-側氧基-1-苯基-3,4,6,7-四氫吡咯并[3,2,1-jk][1,4]苯并二氮呯-3(R)-基]吡啶-3-羧醯胺(CI-1044)、

3-(苄氧基)-1-(4-氟苄基)-N-[3-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吲哚-2-羧醯胺、

(1S-外向)-5-[3-(雙環[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧苯基]四氫-2(1H)-嘧啶酮(阿替佐倫(Atizoram))、

N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-2-[1-(4-氟苄基)-5-羥基-1H-吲哚-3-基]-2-側氧基乙醯胺(AWD-12-281)、

β-[3-(環戊氧基)-4-甲氧苯基]-1,3-二氫-1,3-二側氧基-2H-異吲哚-2-丙醯胺(CDC-801)、

N-[9-甲基-4-側氧基-1-苯基-3,4,6,7-四氫吡咯并[3,2,1-jk][1,4]苯并二氮呯-3(R)-基]吡啶-4-羧醯胺(CI-1018)、

順式-[4-氰基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸(西羅米拉(Cilomilast))、

8-胺基-1,3-雙(環丙基甲基)黃嘌呤素(西潘費林(Cipamfylline))、

N-(2,5-氯-3-吡啶基)-8-甲氧基-5-喹啉羧醯胺(D-4418)、

5-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基亞苄基)-2-亞胺基噻唑啶-4-酮(達布飛酮(Darbufelone))、

2-甲基-1-[2-(1-甲基乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-丙酮(依布迪斯特(Ibudilast))、

2-(2,4-二氯苯基羰基)-3-脲基苯并呋喃-6-基甲磺酸鹽(里林米斯特(Lirimilast))、

(-)-(R)-5-(4-甲氧基-3-丙氧基苯基)-5-甲基噁唑啶-2-酮(美索普倫(Mesopram))、

(-)-順式-9-乙氧基-8-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氫-6-(4-二異丙胺基羰基苯基)-苯并[c][1,6]萘啶(普馬芬崔(Pumafentrine))、

3-(環丙基甲氧基)-N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-(二氟甲氧基)苯甲醯胺(羅氟斯特(Roflumilast))、

羅氟斯特之N-氧化物、

5,6-二乙氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸(替本斯特(Tibenelast))、

2,3,6,7-四氫-2-(萘基亞胺基)-9,10-二甲氧基-3-甲基-4H-嘧啶并[6,1-a]異喹啉-4-酮(春喹辛(trequinsin))及

3-[[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-甲基]-N-乙基-8-(1-甲基乙基)-3H-嘌呤-6-胺(V-11294A)。

可用於本實施例之藥學產物中的β_2、腎上腺素能受體促效劑之實例包括美他丙腎上腺素(metaproterenol)、異丙腎上腺素、異丙去甲腎上腺素(isoprenaline)、沙丁胺醇(albuterol)、沙布塔莫(例如呈硫酸鹽形式)、福莫特羅(例如反丁烯二酸鹽)、沙美特羅(例如西那弗酸鹽)、特布塔林、歐西普那林、必妥特羅(例如甲磺酸鹽)、吡布特羅或印刷達卡特羅。本實施例之β_2-腎上腺素能受體可以是長效型β_2-促效劑，例如沙美特羅(例如西那弗酸鹽)；福莫特羅(例如反丁烯二酸酯)；班布特羅(bambuterol)(例如其鹽酸鹽)；卡莫特羅(carmoterol)(TA 2005，化學上稱為2(1H)-喹諾隆、8-羥基-5-[1-羥基-2-[[2-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基乙基]-胺基]乙基]-單鹽雙鹽、[R-(R*,R*)]亦由Chemical Abstract Service Registry Number 137888-11-0確認且揭示在美國專利第4,579,854號中)；印達卡特羅(CAS第312753-06-3號；QAB-149)，如揭示在WO 2002/76933中之甲醛苯胺衍生物，例如3-(4-{[6-({(2R)-2-[3-(甲醯胺基)-4-羥基苯基]-2-羥基乙基}胺基)己基]氧基}-丁基)-苯磺醯胺；如揭示在WO 2002/88167中之苯磺醯衍生物，例如3-(4-{[6-({(2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥基-甲基)苯基]乙基}胺基)-己基]氧基}丁基)苯磺醯胺；如揭示在WO 2003/042164及WO 2005/025555中之芳基苯胺受體促效劑；如在WO 2004/032921及美國專利2005/222144中之吲哚衍生物；化合物GSK 159797、GSK 159802、GSK 597901、GSK 642444及GSK 678007。

可用於本實施例之藥學產物中之趨化激素受體機能的

調節劑實例包括CCR1受體拮抗劑。

可用於本實施例之藥學產物中之蛋白酶實例包括嗜中性細胞彈性蛋白酶之抑制劑、或MMP2之抑制劑。

可用於本實施例之藥學產物中之類固醇腎上腺促糖皮質激素受體促效劑包括布地奈德；氟替卡松(例如其丙酸酯)；莫美塔松(例如其糖酸酯)；貝克羅美松(例如17-丙酸鹽或17,21-二丙酸酯)；塞貝松奈德；氯替潑諾(loteprednol)(例如乙塔波酸鹽（etabonate）)；依替潑諾(etiprednol)(呈，例如雙氯乙酸鹽形式)；安西諾隆(例如，呈縮丙酮化物形式)；氟尼索里德、佐替卡松(zoticasone)；氟莫索奈德(flumoxonide)；羅雷波奈德(rofleponide)；布替索可(butixocort)(例如呈其丙酸酯形式)；腎上腺皮質酮(prednisolone)；替普雷登(tipredane)；類固醇酯；例如6α，9α-二氟-17α-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11β-羥基-16α-甲基-3-側氧基-雄-1,4-二烯-17β-碳硫化酸S-氟甲酯、6α,9α-二氟-11β-羥基-16α-甲基-3-側氧基-17α-丙醯氧基-雄-1,4-二烯-17β-碳硫化酸S-(2-側氧基-四氫呋喃-3S-基)酯及6α,9α-二氟-11β-羥基-16α-甲基-17α-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-側氧基-雄-1,4-二烯-17β-碳硫化酸S-氟甲酯；根據DE 4129535之類固醇酯；根據WO 2002/00679、WO 2005/041980之類固醇、或類固醇GSK 870086、GSK 685698及GSK 799943。

可用於本實施例之藥學產物中之抗膽素激導性藥劑實例包括，例如毒蕈鹼受體拮抗劑(例如M1、M2或M3拮抗劑，諸如M3拮抗劑)，例如異丙托溴銨(例如其溴化物)、噻托溴

銨(例如其溴化物)、氧托溴銨(例如其溴化物)、托特羅定(tolterodine)、匹倫吉品、特能吉品、格隆溴銨(諸如R,R-格隆溴銨或R,S-及S,R-格隆溴銨之混合物)；溴美噴酯(mepensolate)(例如其溴化物)、如揭示在美國專利2003/0055080中之喹啶(quinuclidine)衍生物，諸如溴化3(R)-(2-羥基-2,2-二噻吩-2-基乙醯氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓-雙環[2.2.2]辛烷、如揭示在WO 2003/087096及WO 2005/115467與DE 10050995中之喹啶衍生物；或GSK 656398或GSK 961081。

可用於本實施例之藥學產物中之非類固醇腎上腺促糖皮質激素受體促效劑包括描述在WO2006/046916中之彼等促效劑。

實驗方法

以下縮寫業經使用：

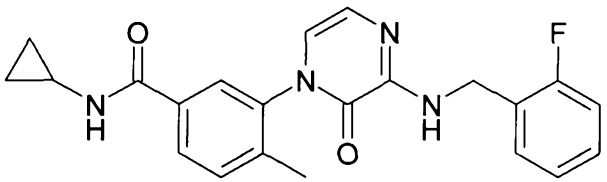
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
THF	四氫呋喃
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DCM	二氯甲烷

在以下實例中，係於300或400MHz之質子頻率下，在Varian Unity Inova分光計上測定NMR光譜。使用CEM Discover微波器預先進行藉微微波照射而加熱之反應。具有對掌性中心之實例可以呈旋轉異構物之混合物形式出現在NMR中。該等MS光譜係在Agilent 1100 MSD G1946D分光

計或Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A分光計上測定。使用Waters Symmetry® 或Xterra® 柱或Phenomenex Gemini®以0.1%水性三氟乙酸：乙腈、0.1%氨水：乙腈或0.1%乙酸銨：乙腈作為溶離劑進行製備性HPLC分離反應。SCX及NH_2樹脂係得自Varian Incorporated。使用市售化學命名套裝軟體Index ACDLABS 8.0產生化合物名稱。

實例1

N-環丙基-3-[3-(2-氟-苄胺基)-2-側氧基-2H-吡啡-1-基]-4-甲基-苯甲醯胺



a)3-[(氰基甲基)胺基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

先後添加N,N-二異丙基乙胺(12.6毫升)及溴乙腈(5.1毫升)至3-胺基-4-甲基-苯甲酸甲酯(10.0克)在無水四氫呋喃中之攪拌溶液內。在攪拌下於氮氣氛在回流下加熱該反應，費時12小時。添加水並以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽液清洗所匯集有機化合物，在$MgSO_4$上乾燥，過濾並在減壓下移除溶劑以得到如固體之副標題化合物(12.4克)。

MS: APCI(+ve) 178 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 300MHz) 7.31 (1H, dd), 7.23 - 7.17 (2H, m), 5.91 (1H, t), 4.33 (2H, d), 3.83 (3H, s), 2.17 (3H, s)。

b)3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯

添加1,2-二氯苯(50毫升)及草醯溴(11.5毫升)至3-[(氰

基甲基)胺基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1a，5.0克)內。於100℃下加熱該反應。然後在減壓下移除揮發物並使殘留物經甲苯共沸兩次。進行純化(以二氯甲烷進行溶析之SiO_2層析法)以得到如固體之副標題化合物(7.2克)。

MS: APCI(+ve) 401/ 403/ 405 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.08 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.29 (1H, s), 3.92 (3H, s), 2.25 (3H, s)。

c)N-環丙基-3-[3-(2-氟-苄胺基)-2-側氧基-2H-吡啡-1-基]-4-甲基-苯甲醯胺

添加三乙胺(38微升)及2-氟-苯甲胺(31微升)至微波小玻瓶所含之3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.1克)在四氫呋喃(1毫升)中之攪拌溶液內。攪拌該反應，費時一夜，然後一滴滴添加環丙胺(0.13毫升)及溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，750微升)。攪拌30分鐘後，先後添加乙醇(2毫升)與甲酸銨(0.3克)及10%碳載鈀(30毫克)。於100℃下在微波內加熱該反應混合物，費時60分鐘，然後冷却至室溫，過濾並經乙醇清洗。真空濃縮濾液。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到如固體之標題化合物(58毫克)。

MS: APCI(+ve) 393 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.44 (1H, d), 7.90 - 7.85 (2H, m), 7.76 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.35 - 7.26 (2H, m), 7.20 - 7.13 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.64 (1H, dd), 4.54 (1H, dd), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H,

m), 0.58 - 0.53 (2H, m)。

製備以下實例2-49(表1)並以和實例1類似之方法進行純化。

實例2

N-環丙基-4-甲基-3-[3-(4-甲基-1-哌啡基)-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例3

N-環丙基-3-[3-[[3-(二甲胺基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例4

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[3-(4-甲基-1-哌啡基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例5

N-環丙基-3-[3-[[2-(二甲胺基)乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例6

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[3-(4-嗎啉基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例7

N-環丙基-4-甲基-3-[3-(甲胺基)-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例8

N-環丙基-3-[3-[(3-甲氧基丙基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例9

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[2-(2-吡啶基)乙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例10

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[(2-苯基乙基)胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例11

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[(苯基甲基)胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例12

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-(苯基胺基)-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例13

N-環丙基-3-[3-[[(3-甲氧基苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例14

4-甲基-3-[3-[[[4-(4-甲基-1-哌啡基)苯基]甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-(1-甲基丙基)-苯甲醯胺

實例15

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(1R)-1-苯基乙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例16

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(1R)-1,2,3,4-四氫-1-萘基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例17

N-環丙基-3-[3-[[(1R)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例18

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[(1-甲基-1-苯基乙基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例19

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[甲基(苯基甲基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例20

N-環丙基-3-[3-[[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例21

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(1S)-1-苯基乙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例22

N-環丙基-3-[3-[[(3-氟苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例23

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[(2-吡啶基甲基)胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例24

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[(3-吡啶基甲基)胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例25

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[[4-(甲磺醯基)苯基]甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例26

N-環丙基-3-[3-[[(2-甲氧基苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例27

3-[3-[(1H-苯并咪唑-2-基甲基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

實例28

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[(3-喹啉基甲基)胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例29

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(1,2,3,4-四氫-3-喹啉基)甲基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例30

N-環丙基-3-[3-(3,4-二氫-2(1H)-異喹啉基)-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例31

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[(2-噻吩基甲基)胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例32

3-[3-[(1,3-苯并二氧伍圜-5-基甲基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

實例33

N-環丙基-3-[3-[[(4-氟苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例34

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[1-苯基-2-(1-吡咯啶基)乙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例35

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1-甲基-4-苯基-4-哌啶基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例36

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[(3-苯基丙基)胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例37

N-環丙基-3-[3-[[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯基

實例38

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(1R)-1-苯基丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例39

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(2-甲基苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例40

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[[3-[(4-甲基-1-哌啡基)甲基]苯基]甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例41

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[[2-[(4-甲基-1-哌啡基)甲基]苯基]甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例42

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(4-甲基苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例43

3-[3-[(環己基甲基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

實例44

3-[3-[([1,1'-聯苯基]-2-基甲基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

實例45

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(4-苯氧基苯基)甲基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例46

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(3-甲基苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例47

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(1S,2R)-2-苯基環丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例48

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(1S)-1,2,3,4-四氫-1-萘基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例49

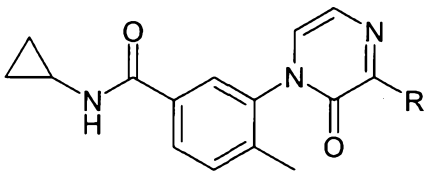
N-環丙基-3-[3-[(2,2-二甲基丙基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

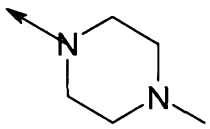
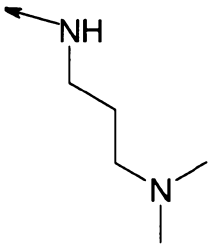
a)若該胺係以其鹽形式存在，則使用另外的三乙胺(38微升)。

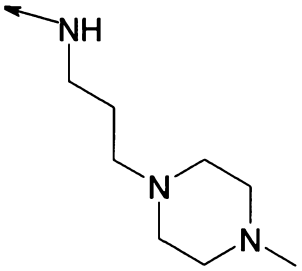
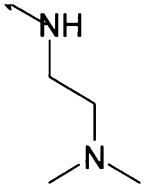
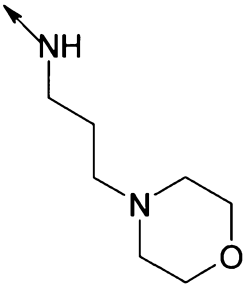
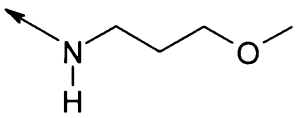
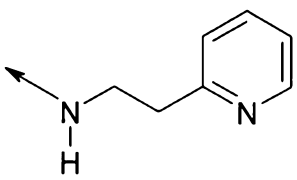
b)需要加熱以進行初取代(在微波器內，120℃，費時60分鐘)，然後冷却，繼而一滴滴添加環丙胺(0.13毫升)及溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，750微升)。

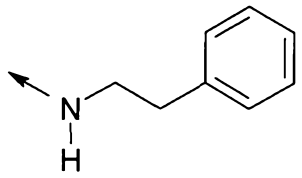
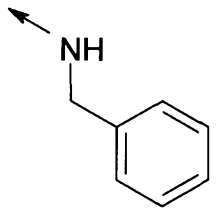
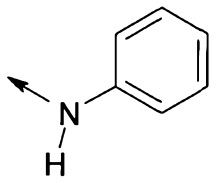
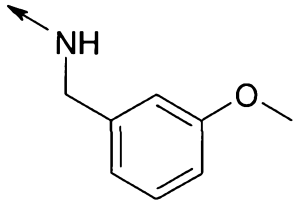
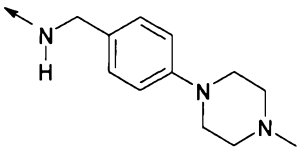
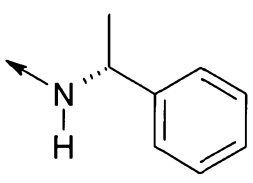
c)藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%三氟乙酸：乙腈溶離劑)而進行最終純化。

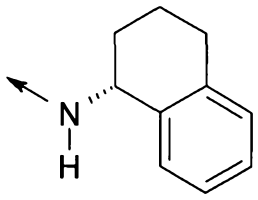
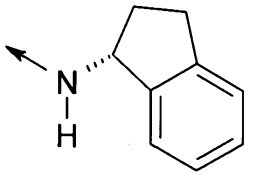
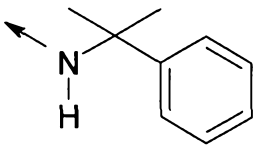
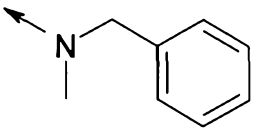
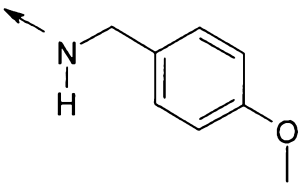
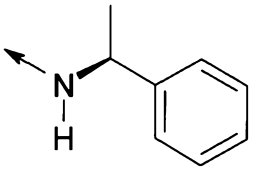
表1

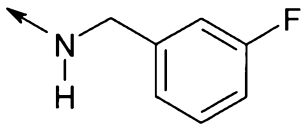
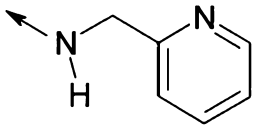
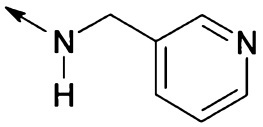
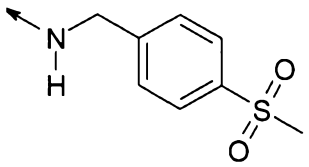
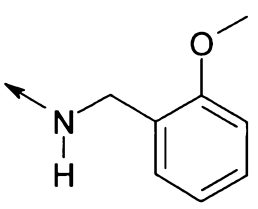


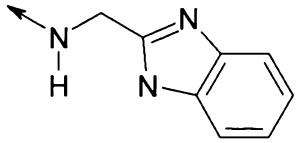
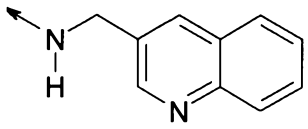
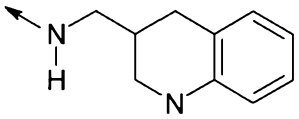
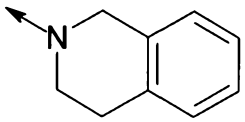
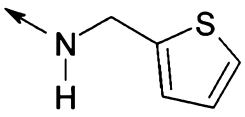
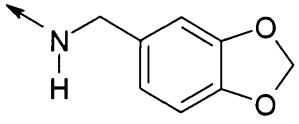
實例	R	MS $[M+H]^+$ m/z	^{1}H NMR δ(DMSO-d_6)
2		368	8.43 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.47 (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.97 (1H, d), 3.76 - 3.64 (4H, m), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.39 (4H, t), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
3		370	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.50 - 7.44 (2H, m), 6.84 (1H, d), 6.65 (1H, d), 3.43 - 3.26 (2H, m), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.26 (2H, t), 2.12 (6H, s), 2.10 (3H, s), 1.69 (2H, quintet), 0.71 - 0.65 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)

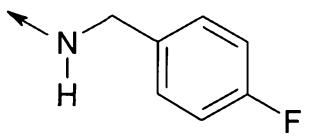
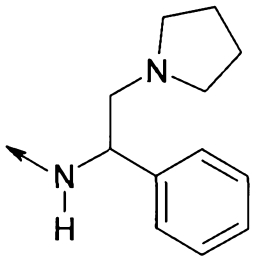
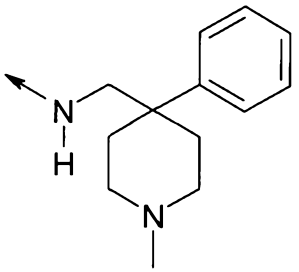
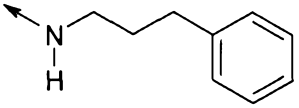
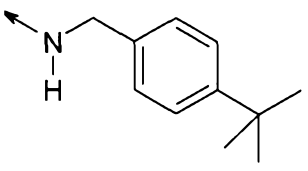
4		425	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.52 - 7.46 (2H, m), 6.84 (1H, d), 6.65 (1H, d), 3.43 - 3.27 (2H, m), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.43 - 2.23 (10H, m), 2.13 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.76 - 1.66 (2H, m), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
5		356	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.08 (1H, t), 6.86 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.48 - 3.32 (2H, m), 2.89 - 2.80 (1H, m), 2.45 (2H, td), 2.18 (6H, s), 2.10 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
6		412	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.65 (1H, t), 7.49 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.66 (1H, dd), 3.58 (4H, t), 3.46 - 3.28 (2H, m), 2.90 - 2.79 (1H, m), 2.41 - 2.30 (6H, m), 2.10 (3H, s), 1.73 (2H, quintet), 0.73 - 0.65 (2H, m), 0.60 - 0.52 (2H, m)
7		299	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.41 - 7.36 (1H, m), 6.86 (1H, d), 6.66 (1H, d), 2.88 - 2.81 (4H, m), 2.10 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
8		357	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.35 (1H, t), 6.85 (1H, d), 6.66 (1H, d), 3.45 - 3.28 (4H, m), 3.23 (3H, s), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.81 (2H, quintet), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
9		390	8.51 - 8.48 (1H, m), 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 - 7.68 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.24 - 7.20 (1H, m), 6.87 (1H, d), 6.69 (1H, d), 3.77 - 3.62 (2H, m), 3.09 - 3.01 (2H, m), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)

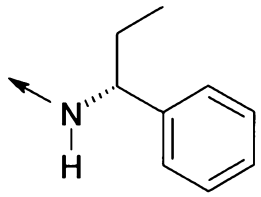
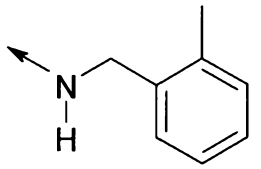
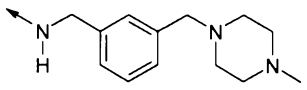
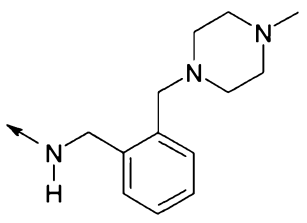
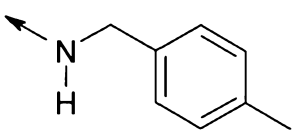
10		389	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.38 - 7.17 (6H, m), 6.88 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.64 - 3.47 (2H, m), 2.94 - 2.80 (3H, m), 2.10 (3H, s), 0.72 - 0.65 (2H, m), 0.58 - 0.52 (2H, m)
11		375	8.43 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.36 - 7.28 (4H, m), 7.25 - 7.20 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.59 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
12		361	9.27 (1H, s), 8.46 (1H, d), 8.02 - 7.98 (2H, m), 7.89 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.32 (2H, t), 7.04 - 6.99 (2H, m), 6.96 (1H, d), 2.89 - 2.82 (1H, m), 2.16 (3H, s), 0.72 - 0.67 (2H, m), 0.59 - 0.54 (2H, m)
13		405	8.43 (1H, d), 7.94 - 7.84 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.22 (1H, t), 6.92 - 6.87 (2H, m), 6.84 - 6.77 (2H, m), 6.70 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 3.73 (3H, s), 2.90 - 2.79 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.73 - 0.65 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
14		473	8.42 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.76 - 7.72 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.19 (2H, d), 6.89 - 6.85 (2H, m), 6.83 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.47 (1H, dd), 4.37 (1H, dd), 3.08 (4H, t), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.43 (4H, t), 2.21 (3H, s), 2.10 (3H, s), 0.71 - 0.65 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m)
15		389	8.47 - 8.37 (1H, m), 7.86 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.63 - 7.53 (1H, m), 7.52 - 7.45 (1H, m), 7.44 - 7.38 (2H, m), 7.36 - 7.27 (2H, m), 7.25 - 7.17 (1H, m), 6.83 - 6.78 (1H, m), 6.71 - 6.65 (1H, m), 5.15 (1H, quintet), 2.90 - 2.79 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 1.51 (3H, t), 0.73 - 0.63

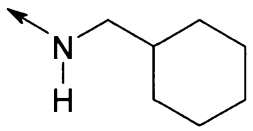
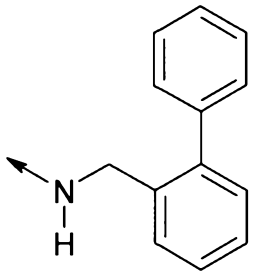
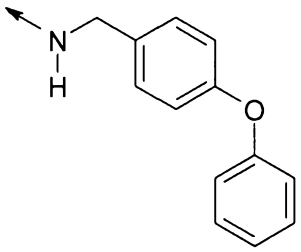
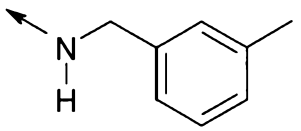
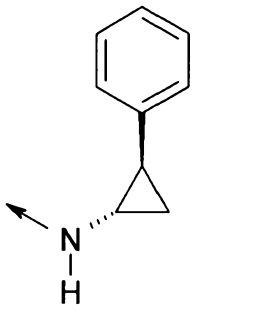
			(2H, m), 0.61 - 0.50 (2H, m)
16		415	8.48 - 8.40 (1H, m), 7.87 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.25 - 7.08 (5H, m), 6.90 (1H, d), 6.75 (1H, d), 5.26 (1H, quintet), 2.91 - 2.67 (3H, m), 2.15 (1.5H, s), 2.13 (1.5H, s), 2.03 - 1.84 (3H, m), 1.83 - 1.69 (1H, m), 0.74 - 0.64 (2H, m), 0.60 - 0.51 (2H, m)
17		401	8.51 - 8.40 (1H, m), 7.93 - 7.84 (1H, m), 7.83 - 7.74 (1H, m), 7.55 - 7.46 (1H, m), 7.43 - 7.12 (5H, m), 6.96 - 6.87 (1H, m), 6.81 - 6.73 (1H, m), 5.67 - 5.52 (1H, m), 3.09 - 2.94 (1H, m), 2.93 - 2.77 (2H, m), 2.60 - 2.40 (1H, m), 2.21 - 2.00 (4H, m), 0.76 - 0.64 (2H, m), 0.62 - 0.53 (2H, m)
18 [b]		403	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.41 - 7.36 (2H, m), 7.33 - 7.27 (2H, m), 7.21 - 7.16 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.67 (2H, s), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.72 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
19		389	8.45 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.36 - 7.30 (2H, m), 7.27 - 7.21 (3H, m), 6.98 (1H, d), 6.91 (1H, d), 5.09 (1H, d), 4.95 (1H, d), 3.03 (3H, s), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.09 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.54 (2H, m)
20		405	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.82 (1H, t), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.27 (2H, dd), 6.90 - 6.85 (2H, m), 6.83 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.51 (1H, dd), 4.41 (1H, dd), 3.72 (3H, s), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m)
21		389	8.46 – 8.37 (1H, m), 7.86 (1H, dd), 7.75 – 7.71 (1H, m), 7.62 – 7.53 (1H, m), 7.51 – 7.46 (1H, m), 7.44 – 7.38 (2H, m), 7.34 - 7.28 (2H, m), 7.24 - 7.19 (1H,

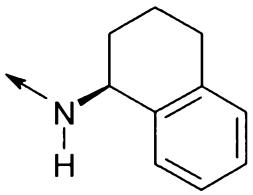
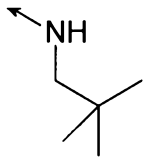
			m), 6.82 – 6.78 (1H, m), 6.70 – 6.65 (1H, m), 5.15 (1H, quintet), 2.88 - 2.80 (1H, m), 2.12 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 1.51 (3H, t), 0.72 - 0.65 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
22		393	8.43 (1H, d), 8.01 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.36 (1H, td), 7.17 (1H, d), 7.15 - 7.11 (1H, m), 7.08 - 7.02 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.60 (1H, dd), 4.49 (1H, dd), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
23		376	8.53 - 8.51 (1H, m), 8.45 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.78 - 7.73 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.28 - 7.24 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 4.59 (1H, dd), 2.89 - 2.82 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.59 - 0.53 (2H, m)
24		376	8.56 (1H, d), 8.46 - 8.40 (2H, m), 8.05 (1H, t), 7.89 - 7.84 (1H, m), 7.77 - 7.71 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.60 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 2.90 - 2.79 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.73 - 0.65 (2H, m), 0.59 - 0.52 (2H, m)
25[a]		453	8.44 (1H, d), 8.13 (1H, t), 7.87 (3H, d), 7.76 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.49 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 4.57 (1H, dd), 3.19 (3H, s), 2.91 - 2.80 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.73 - 0.65 (2H, m), 0.59 - 0.52 (2H, m)
26		405	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.25 - 7.20 (1H, m), 7.12 (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.89 (1H, t), 6.81 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 2.89 - 2.82 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.54 (2H, m)

27[b]		415	12.19 (1H, s), 8.48 (1H, d), 7.92 - 7.85 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.57 - 7.48 (2H, m), 7.47 - 7.41 (1H, m), 7.18 - 7.09 (2H, m), 6.84 (1H, dd), 6.76 (1H, dd), 4.80 (1H, dd), 4.71 (1H, dd), 2.91 - 2.81 (1H, m), 2.15 (3H, s), 0.74 - 0.65 (2H, m), 0.60 - 0.53 (2H, m)
28[a]		426	8.94 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.16 (1H, t), 7.98 (2H, dd), 7.86 (1H, dd), 7.76 - 7.70 (2H, m), 7.62 - 7.57 (1H, m), 7.49 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.78 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.71 - 0.65 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m)
29		430	8.43 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, t), 7.54 - 7.47 (2H, m), 6.86 - 6.81 (3H, m), 6.68 (1H, d), 6.44 - 6.38 (2H, m), 5.62 (1H, s), 3.43 - 3.27 (2H, m), 3.27 - 3.20 (1H, m), 2.91 - 2.81 (2H, m), 2.48 - 2.39 (1H, m), 2.31 - 2.21 (1H, m), 2.75 - 2.68 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
30		401	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.18 - 7.15 (4H, m), 7.02 (1H, d), 6.96 (1H, d), 4.86 (2H, dd), 4.09 - 3.98 (2H, m), 2.91 (2H, t), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m)
31		381	8.43 (1H, d), 7.93 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.02 (1H, dd), 6.95 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.73 (1H, dd), 4.63 (1H, dd), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.71 - 0.65 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m)
32		419	8.42 (1H, d), 7.89 - 7.82 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.92 (1H, d), 6.86 - 6.79 (3H, m), 6.69 (1H, d), 5.97 (2H, d), 4.48 (1H, dd), 4.38 (1H, dd), 2.88 - 2.81

			(1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m)
33		393	8.43 (1H, d), 7.96 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.40 - 7.34 (2H, m), 7.17 - 7.10 (2H, m), 6.83 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
34[a]		458	8.44 (0.5H, d), 8.40 (0.5H, d), 7.86 (1H, dd), 7.75 (0.5H, d), 7.72 (0.5H, d). 7.54 - 7.46 (2H, m), 7.43 - 7.38 (2H, m), 7.34 - 7.28 (2H, m), 7.25 - 7.19 (1H, m), 6.78 - 6.76 (1H, m), 6.69 – 6.67 (1H, m), 5.10 - 5.01 (1H, m), 3.07 - 2.99 (1H, m), 2.89 - 2.80 (1H, m), 2.70 - 2.57 (1H, m), 2.52 - 2.44 (4H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 1.68 - 1.62 (4H, m), 0.72 - 0.65 (2H, m), 0.58 - 0.51 (2H, m)
35		472	8.41 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.43 - 7.32 (4H, m), 7.21 (1H, t), 6.81 (1H, d), 6.66 (1H, d), 6.27 - 6.20 (1H, m), 3.61 (1H, dd), 3.44 (1H, dd), 2.88 - 2.80 (1H, m), 2.54 - 2.43 (2H, m), 2.16 - 2.03 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.91 - 1.82 (2H, m), 0.71 - 0.65 (2H, m), 0.57 - 0.52 (2H, m)
36		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.31 - 7.25 (2H, m), 7.24 - 7.15 (3H, m), 6.84 (1H, d), 6.66 (1H, d), 3.43 - 3.27 (2H, m), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.63 (2H, t), 2.10 (3H, s), 1.89 (2H, quintet), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
37		431	8.42 (1H, d), 7.90 - 7.84 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.35 - 7.31 (2H, m), 7.28 - 7.24 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.57 - 4.51 (1H, m), 4.47 - 4.41

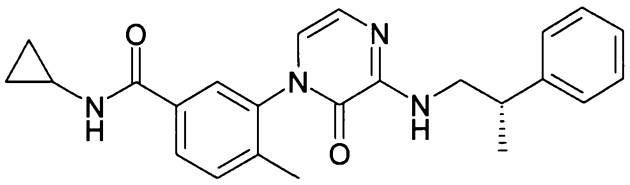
			(1H, m), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.26 (9H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
38		403	8.44 (0.5H, d), 8.38 (0.5H, d), 7.88 - 7.84 (1H, m), 7.76 (0.5H, d), 7.71 (0.5H, d), 7.61 - 7.56 (1H, m), 7.51 - 7.46 (1H, m), 7.45 - 7.39 (2H, m), 7.34 - 7.28 (2H, m), 7.24 - 7.19 (1H, m), 6.81 – 6.78 (1H, m), 6.68 – 6.65 (1H, m), 4.91 (1H, dd), 2.89 - 2.79 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.06 (1.5H, s), 2.03 - 1.90 (1H, m), 1.88 - 1.74 (1H, m), 0.86 (3H, td), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m)
39		389	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.81 - 7.74 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.23 - 7.10 (4H, m), 6.82 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.61 - 4.52 (1H, m), 4.50 - 4.41 (1H, m), 2.90 - 2.80 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.13 (3H, s), 0.73 - 0.65 (2H, m), 0.59 - 0.52 (2H, m)
40[a]		487	8.44 (1H, d), 7.90 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.28 - 7.18 (3H, m), 7.13 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 3.42 (2H, s), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.43 - 2.21 (8H, m), 2.13 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
41[a]		487	8.42 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.37 - 7.34 (1H, m), 7.27 - 7.18 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.69 (1H, dd), 4.59 (1H, dd), 3.60 (1H, d), 3.50 (1H, d), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.45 - 2.26 (8H, m), 2.10 (6H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.57 - 0.52 (2H, m)
42		389	8.43 (1H, d), 7.88 - 7.82 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.22 (2H, d), 7.11 (2H, d), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 4.43 (1H, dd), 2.88 - 2.81 (1H,

			m), 2.27 (3H, s), 2.11 (3H, s), 0.71 - 0.65 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
43		381	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.30 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.65 (1H, d), 3.29 - 3.19 (1H, m), 3.17 - 3.06 (1H, m), 2.90 - 2.80 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.75 - 1.55 (6H, m), 1.27 - 1.09 (3H, m), 1.00 - 0.82 (2H, m), 0.73 - 0.65 (2H, m), 0.59 - 0.52 (2H, m)
44[c]		451	8.47 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.51 - 7.45 (3H, m), 7.43 - 7.32 (7H, m), 7.25 - 7.21 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.76 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72 - 0.67 (2H, m), 0.59 - 0.54 (2H, m)
45		467	8.43 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.41 - 7.34 (4H, m), 7.15 - 7.10 (1H, m), 7.01 - 6.95 (4H, m), 6.84 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.46 (1H, dd), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
46		389	8.43 (1H, d), 7.89 - 7.83 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.15 - 7.10 (2H, m), 7.04 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.55 (1H, dd), 4.44 (1H, dd), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.11 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)
47[a,b]		401	8.46 - 8.42 (1H, m), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.30 - 7.24 (2H, m), 7.19 - 7.14 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.72 (1H, d), 3.04 - 2.98 (1H, m), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.15 - 2.04 (1H, m), 1.52 - 1.42 (1H, m), 1.25 - 1.15 (1H, m), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)

48		415	8.47 - 8.41 (1H, m), 7.87 (1H, dd), 7.80 – 7.76 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.25 - 7.09 (5H, m), 6.91 – 6.89 (1H, m), 6.77 – 6.74 (1H, m), 5.31 - 5.22 (1H, m), 2.89 - 2.69 (3H, m), 2.15 (1.5H, s), 2.13 (1.5H, s), 2.03 - 1.85 (3H, m), 1.82 - 1.71 (1H, m), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.59 - 0.53 (2H, m)
49		355	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.98 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.35 - 3.28 (1H, m), 3.14 (1H, dd), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)

實例50

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(2S)-2-苯基丙基]胺基]-1(2H)-吡哄基]苯甲醯胺



於室溫下攪拌3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡哄-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.1克)、N,N-二異丙基乙胺(0.1毫升)、(S)-2-苯基-1-丙胺(0.05毫升)及四氫呋喃(1毫升)之混合物，費時一夜。先後添加環丙胺(0.2毫升)及溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，0.8毫升)。攪拌該混合物，費時10分鐘，經飽和NH_4Cl中止反應並在乙酸乙酯內進行萃取。真空濃縮有機相。以乙醇(5毫升)處理殘留物，先後添加濕10%碳載鈀(45毫克)及N,N-二異丙基乙胺(0.1毫升)與甲酸銨(0.4克)。於70℃在氮氣氛下攪拌該混合物，費時30分鐘，

經由賽力特矽藻土(Celite)墊過濾該混合物並真空濃縮濾液。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而進行純化以得到如固體之標題化合物(64毫克)。

MS: APCI(+ve) 393 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.42 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.72 (1H, t,), 7.47 (1H, d), 7.34 - 7.23 (4H, m), 7.23 - 7.13 (3H, m), 6.87及6.86 (1H, 2 × d), 6.68及6.67 (1H, 2 × d), 3.59 - 3.38 (2H, m), 3.25 - 3.14 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.08及2.06 (3H, 2 × s), 1.22 (3H, d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)。

使用實例50所述之通用程序，自3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b)及對應胺製備以下實例51-99(表2)。

實例51

[[3-[[[4-[5-[(環丙胺基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氫-3-側氧基吡啡基]胺基]甲基]苯基]甲基]-胺甲酸1,1-二甲基乙酯

實例52

[[4-[[[4-[5-[(環丙胺基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氫-3-側氧基吡啡基]胺基]甲基]苯基]甲基]-胺甲酸1,1-二甲基乙酯

實例53

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-(3-苯基-1-哌啡基)-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例54

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-(3-苯基-1-吡咯啶基)-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例55

N-環丙基-3-[3-[[(2R)-2-羥基-2-苯基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啶基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例56

N-環丙基-3-[3-[[(2S)-2-羥基-2-苯基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例57

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(2R)-2-苯基丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例58

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(2S)-2-苯基丙基]胺基]-1(2H)-吡啶基]-苯甲醯胺

實例59

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[3-[4-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]-1-哌啶基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例60

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-(3-苯基-1-哌啶基)-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例61

N-環丙基-3-[3-[[2-(二甲胺基)-2-苯基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例62

N-環丙基-3-[3-[[2-(4-氟苯基)-1,1-二甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例63

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[2-苯基-2-(1-吡咯啶基)乙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例64

N-環丙基-3-[3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例65

N-環丙基-3-[3-[(1,1-二甲基-2-苯基乙基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例66

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[甲基(2-苯基乙基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]苯甲醯胺

實例67

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-(2-苯基-4-嗎啉基)-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例68

N-環丙基-3-[3-[[(2-羥基苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例69

N-環丙基-3-[3-[[[3-[(環丙基胺基)羰基]苯基]甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例70

N-環丙基-3-[3-[[2-(4-羥基苯基)乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例71

N-環丙基-3-[3-[[2-(3-羥基苯基)乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例72

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[2-(2-甲基苯基)乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例73

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[2-(3-甲基苯基)乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例74

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[2-(4-甲基苯基)乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例75

N-環丙基-3-[3-[2-[(2-氟苯基)甲基]-1-吡咯啶基]-2-側氧基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例76

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-(1-哌啶基)-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例77

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[3-(4-嗎啉基)-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例78

N-環丙基-3-[3-[[(2-乙氧基苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例79

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例80

N-環丙基-3-[3-[[(1S)-2-羥基-1-苯基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例81

N-環丙基-3-[3-[[(1R)-2-羥基-1-苯基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例82

N-環丙基-β-[[4-[5-[(環丙基胺基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氫-3-側氧基吡啡基]胺基]-苯丙醯胺

實例83

N-環丙基-3-[3-[(3-羥基-1-苯基丙基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例84

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R)-1-(1-萘基)乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例85

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(1S)-1-苯基丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例86

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-(2-苯基-1-吡咯啶基)-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例87

(βR)-β-[[4-[5-[(環丙基胺基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氫-3-側氧基吡啡基]胺基]-苯丙酸1,1-二甲基乙酯

實例88

N-環丙基-3-[3-(環丙基胺基)-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例89

(βR)-N-環丙基-β-[[4-[5-[(環丙基胺基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氫-3-側氧基吡啡基]胺基-苯丙醯胺

實例90

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例91

N-環丙基-3-[3-[[(2,3-二氫-1,4-苯并戴奧辛-5-基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例92

N-環丙基-3-[3-[[(2,3-二甲基苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例93

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例94

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[2-(3-甲基苯基)-1-哌啶基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例95

N-環丙基-3-[3-[[(3,5-二甲基苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例96

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[2-(3-甲基苯基)-1-吡咯啶基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例97

N-環丙基-3-[3-[2-(2-甲氧基苯基)-1-吡咯啶基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

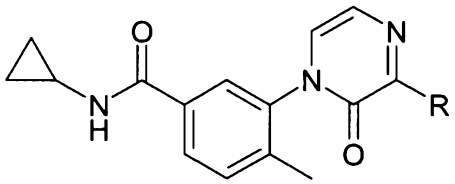
實例98

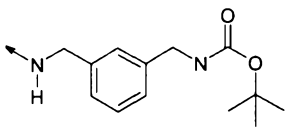
N-環丙基-3-[3-[[(2,5-二甲基苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

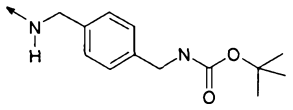
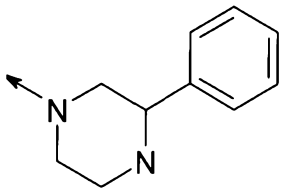
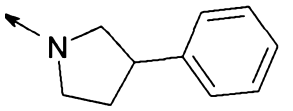
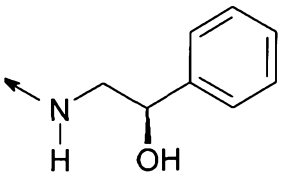
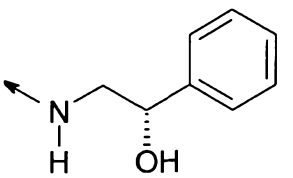
實例99

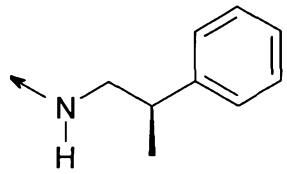
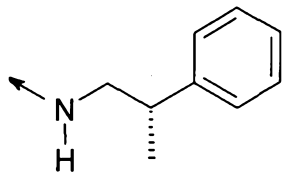
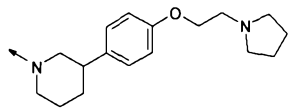
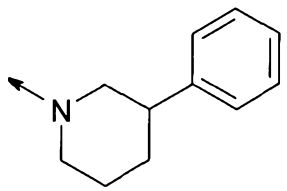
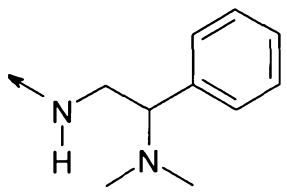
3-[3-[[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

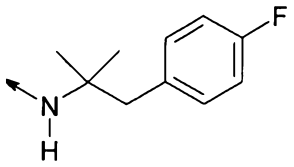
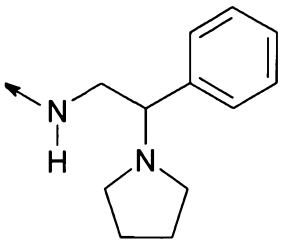
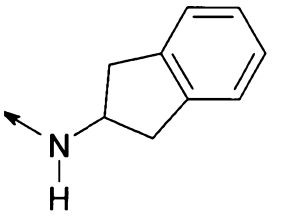
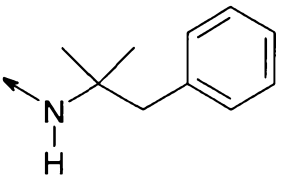
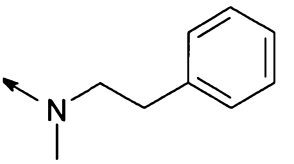
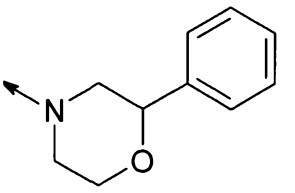
表2

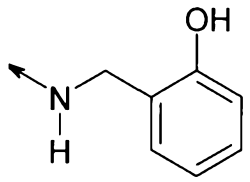
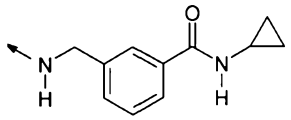
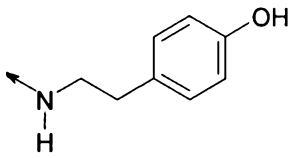
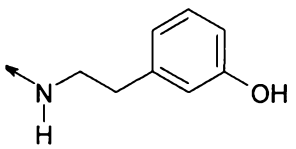
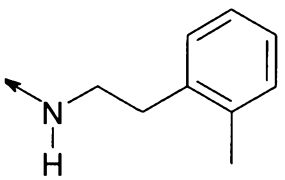
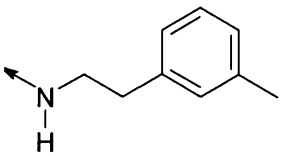


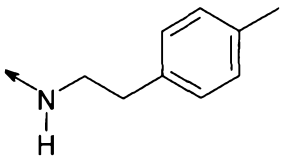
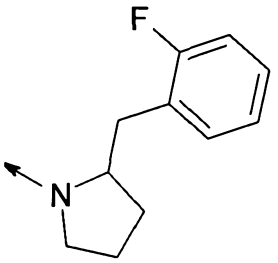
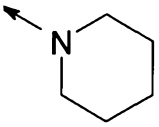
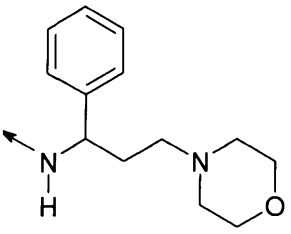
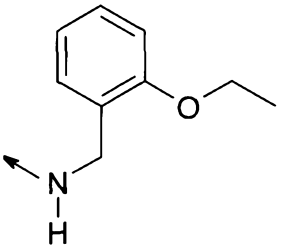
實例	R	MS $[M+H]^+$ m/z	^{1}H NMR δ(DMSO-d_6)
51		504	8.43 (1H, d), 7.87 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.25 (1H, t), 7.19 (2H, m), 7.09 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.46 (1H, dd), 4.10 (2H, d), 2.84 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)

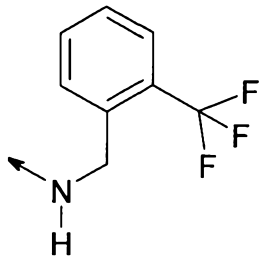
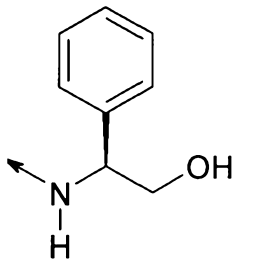
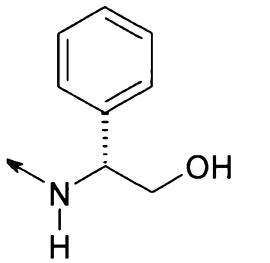
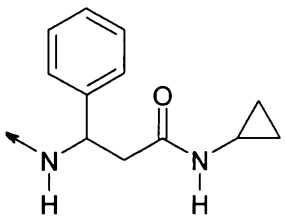
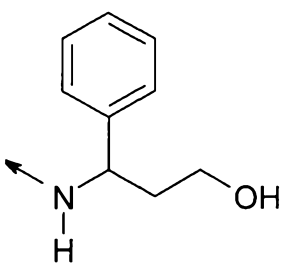
52		504	8.43 (1H, d), 7.88 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.35 (1H, m), 7.27 (2H, d), 7.17 (2H, d), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 4.09 (1H, d), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.67 (2H, m), 0.56 (2H, m)
53[a]		430	7.72 及 7.70 (1H, 2 × dd), 7.58 及 7.54 (1H, 2 × d), 7.44 (2H, m), 7.40 及 7.38 (1H, 2 × d), 7.33-7.23 (4H, m), 7.01 (1H, d), 6.57 (1H, d), 4.78 (1H, m), 3.98 (1H, d), 3.25-3.00 (3H, m), 2.93-2.79 (2H, m), 2.22 及 2.18 (3H, 2 × s), 0.86 (2H, m), 0.59 (2H, m)
54		415	8.44 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.71 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.36 - 7.28 (3H, m), 7.29 - 7.19 (2H, m), 6.88 (1H, d), 6.72 及 6.71(1H, 2 × d), 4.38 - 4.17 (1H, m), 4.08 - 3.91 (1H, m), 3.85 - 3.56 (2H, m), 3.42 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.35 - 2.20 (1H, m), 2.14 及 2.11 (3H, 2 × s), 1.98 (1H, m), 0.68 (2H, m), 0.56 (2H, m)
55		405	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.42 - 7.31 (4H, m), 7.30 - 7.22 (1H, m), 7.08 (1H, m), 6.86 及 6.85 (1H, 2 × d), 6.71 及 6.70 (1H, 2 × d), 5.62 (1H, s), 4.87 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.09 (3H, 2 × s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
56		405	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.42 - 7.31 (4H, m), 7.30 - 7.22 (1H, m), 7.08 (1H, m), 6.86 及 6.85 (1H, 2 × d), 6.71 及 6.70 (1H, 2 × d), 5.62 (1H, s), 4.87 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.09 (3H, 2 × s), 0.70 (2H, m), 0.55 (2H, m)

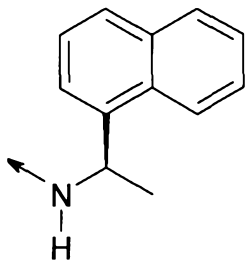
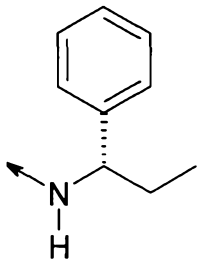
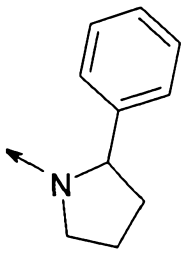
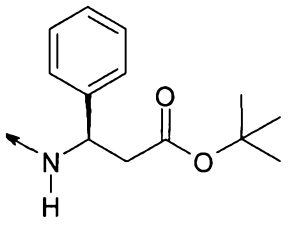
57		403	8.42 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.72 (1H, t,), 7.47 (1H, d), 7.34 - 7.23 (4H, m), 7.23 - 7.13 (2H, m), 6.87 及 6.86 (1H, 2 × d,), 6.68 及 6.67 (1H, 2 × d), 3.59 - 3.38 (2H, m), 3.25 - 3.14 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.08 及 2.06 (3H, 2 × s), 1.22 (3H, d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
58[b]		403	8.42 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.72 (1H, t,), 7.47 (1H, d), 7.34 - 7.23 (4H, m), 7.23 - 7.13 (2H, m), 6.87 及 6.86 (1H, 2 × d,), 6.68 及 6.67 (1H, 2 × d), 3.59 - 3.38 (2H, m), 3.25 - 3.14 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.08 及 2.06 (3H, 2 × s), 1.22 (3H, d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
59		542	8.44 (1H, br), 7.85 (1H, dd), 7.73 及 7.71 (1H, 2 × d), 7.48 及 7.36 (1H, 2 × d), 7.17 (2H, dd), 6.99 (1H, d), 6.95 及 6.94 (1H, 2 × d), 6.87 (2H, dd), 4.69 (2H, m), 4.02 (2H, t), 2.92 - 2.69 (9H, m), 2.11 及 2.08 (3H, 2 × s), 1.97 - 1.87 (1H, m), 1.83 - 1.58 (8H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
60		429	8.43 (1H, br), 7.85 (1H, dd), 7.73 及 7.71 (1H, 2 × d), 7.48 及 7.36 (1H, 2 × d), 7.35 - 7.17 (5H, m), 7.00 (1H, d), 6.95 及 6.94 (1H, 2 × d), 4.72 (2H, m), 2.97 - 2.74 (4H, m), 2.11 及 2.08 (3H, s), 1.95 (1H, m), 1.84 - 1.59 (3H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
61		432	8.43 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.40 - 7.23 (5H, m), 6.86 (1H, d), 6.83 (1H, m), 6.69 (1H, d), 3.93 - 3.50 (3H, m), 2.83 (1H, m), 2.12 (6H, s), 2.07 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.54 (2H, m)

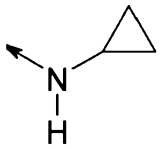
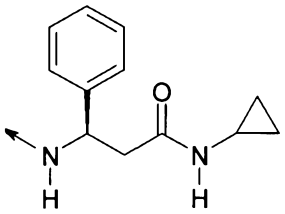
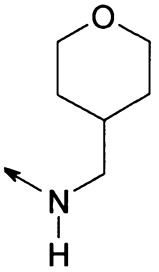
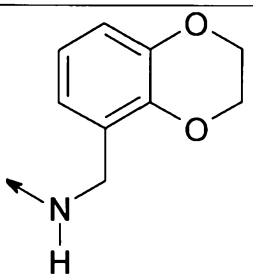
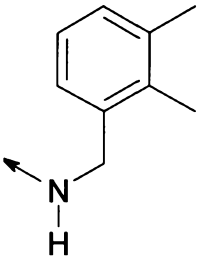
62		435	8.44 (1H, d,), 7.86 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.14 - 7.03 (4H, m), 6.95 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.16 (1H, s), 3.28 (1H, d), 3.06 (1H, d), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.36 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
63		458	8.43 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.70 (1H, s), 7.47 (1H, dd), 7.36 - 7.18 (5H, m), 6.83 及 6.82 (1H, 2 × d), 6.72 (1H, m), 6.67 及 6.66 (1H, 2 × d), 3.81 (1H, m), 3.65 - 3.51 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.40 (2H, m), 2.06 及 2.04 (3H, 2 × s), 1.66 (4H, m), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
64		401	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.30 - 7.07 (4H, m) 6.91 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.70 (1H, m), 3.27 - 3.18 (2H, m), 3.12 - 2.92 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
65		417	8.45 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.31 - 7.16 (3H, m), 7.09 (2H, d), 6.96 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.16 (1H, s), 3.04 (1H, d), 2.91 - 2.80 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.37 (3H, s), 0.75 - 0.64 (2H, m), 0.62 - 0.50 (2H, m)
66		403	8.45 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.29 - 7.22 (2H, m), 7.22 - 7.14 (3H, m), 6.93 (1H, d), 6.79 (1H, d), 4.11 - 4.01 (1H, m), 3.99 - 3.89 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.91 - 2.80 (3H, m), 2.08 (3H, s), 0.74 - 0.65 (2H, m), 0.59 - 0.53 (2H, m)
67		431	8.44 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.77 及 7.71(1H, 2 × d), 7.49 及 7.47 (1H, 2 × d), 7.42 - 7.27 (5H, m), 7.05 - 7.01 (2H, s), 4.70 (1H, t), 4.61 (1H, dt), 4.57 - 4.48 (1H, dd), 4.05 (1H, dd), 3.77 (1H, tt), 3.07 (1H, tt), 2.89 - 2.79 (2H, m), 2.12 及 2.09

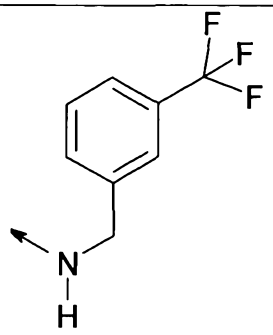
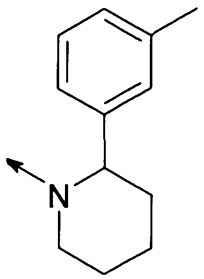
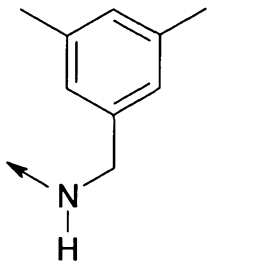
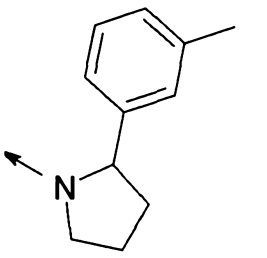
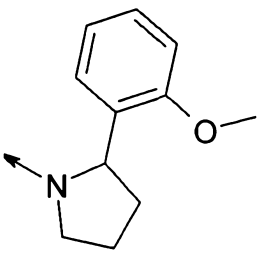
			(3H, 2 × s), 0.73 - 0.65 (2H, m), 0.60 - 0.52 (1H, m)
68		391	9.93 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.78 - 7.71 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 7.09 (1H, dt), 6.84 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 6.76 (1H, dt), 6.72 (1H, d), 4.56 - 4.36 (2H, m), 2.89 - 2.79 (1H, m), 2.15 (3H, s), 0.73 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
69		458	8.42 (2H, m), 7.99 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.78 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.37 (1H, t), 6.82 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.62 (1H, dd), 4.51 (1H, dd), 2.90 - 2.79 (2H, m), 2.16 (3H, s), 0.73 - 0.64 (4H, m), 0.60 - 0.52 (4H, m)
70		405	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.03 (2H, d), 6.87 (1H, d), 6.71 - 6.65 (3H, m), 3.58 - 3.41 (2H, m), 2.90 - 2.70 (3H, m), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
71		405	9.26 (1H, s), 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.32 (1H, t), 7.08 (1H, t), 6.88 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.67 - 6.63 (2H, m), 6.60 (1H, m), 3.52 (2H, m), 2.90 - 2.76 (3H, m), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
72		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.43 (1H, t), 7.20 - 7.07 (4H, m), 6.88 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.59 - 3.44 (2H, m), 2.96 - 2.79 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
73		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.03 (3H, m), 6.88 (1H, d), 6.69 (1H, d), 3.61 - 3.47 (2H, m), 2.93 - 2.78 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)

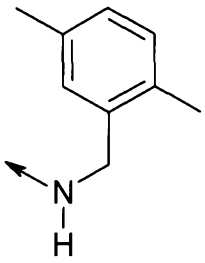
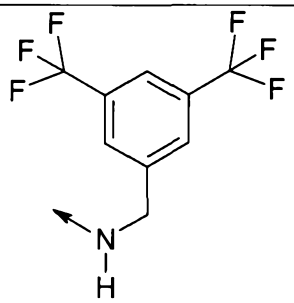
74		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.11 (4H, m), 6.88 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.62 - 3.45 (2H, m), 2.91 - 2.77 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.09 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
75		447	8.45 (1H, d), 7.86 (1H, m), 7.74 及 7.68 (1H, 2 × d), 7.48 (1H, d), 7.38 - 7.20 (2H, m), 7.18 - 7.06 (2H, m), 6.95 及 6.91 (1H, 2 × d), 6.76 及 6.71 (1H, 2 × d), 4.95 (1H, br) 3.87 - 3.73 (1H, br), 3.70 - 3.56 (1H, br), 3.02 - 2.71 (3H, m), 2.13 及 2.11 (3H, 2 × s), 1.92 - 1.75 (3H, m), 1.69 - 1.60 (1H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
76		353	8.43 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.47 (1H, d), 6.98 (1H, d), 6.92 (1H, d), 3.75 - 3.62 (4H, m), 2.85 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.66 - 1.50 (6H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
77		488	8.52 及 8.38 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.41 (1H, 2 × d), 7.87 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.50 及 7.49 (1H, 2 × d), 7.40 - 7.16 (5H, m), 6.76 及 6.75 (1H, 2 × d), 6.66 (1H, d), 5.16 (1H, m), 3.73 - 3.51 (4H, m), 2.84 (1H, m), 2.44 - 2.18 (8H, m), 2.12 及 2.08 (3H, 2 × s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
78		419	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.21 (1H, dt), 7.12 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 6.88 (1H, dt), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.61 - 4.44 (2H, m), 4.08 (2H, q), 2.85 (1H, m), 2.12 (3H, s), 1.36 (1H, t), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)

79		443	8.46 (1H, d), 7.99 (1H, t), 7.88 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.51 (1H, d), 7.49 - 7.42 (2H, m), 6.80 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.80 (1H, d), 4.69 (1H, d), 2.86 (1H, m), 2.14 (3H, s), 0.70 (2H, m), 0.56 (2H, m)
80		405	8.44 及 8.41 (1H, 2 × d), 7.87 (1H, dd), 7.75 及 7.73 (1H, 2 × d), 7.52 - 7.47 (1H, m), 7.46 - 7.28 (5H, m), 7.23 (1H, m), 6.79 及 6.77 (1H, 2 × d), 6.70 及 6.69 (1H, 2 × d), 5.02 (2H, m), 3.73 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 及 2.09 (3H, 2 × s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
81		405	8.44 及 8.41 (1H, 2 × d), 7.87 (1H, dd), 7.75 及 7.73 (1H, 2 × d), 7.52 - 7.47 (1H, m), 7.46 - 7.28 (5H, m), 7.23 (1H, m), 6.79 及 6.77 (1H, 2 × d), 6.70 及 6.69 (1H, 2 × d), 5.02 (2H, m), 3.73 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 及 2.09 (3H, 2 × s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
82		472	8.45 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.96 - 7.88 (2H, m), 7.87 (1H, dd), 7.74 及 7.72 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.39 - 7.27 (4H, m), 7.25 - 7.19 (1H, m), 6.80 及 6.79 (1H, 2 × d), 6.69 及 6.69 (1H, 2 × d), 5.43 - 5.34 (1H, m), 2.89 - 2.80 (1H, m), 2.70 (1H, dd), 2.61 - 2.49 (1H, m), 2.13 及 2.08 (3H, 2 × s), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.50 (4H, m), 0.30 - 0.15 (2H, m)
83		419	8.44 及 8.39 (1H, 2 × d), 7.90 - 7.77 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.43 - 7.35 (2H, m), 7.35 – 7.26 (2H, m), 7.21 (1H, m), 6.77 (1H, d), 6.66 及 6.65 (1H, 2 × d), 5.18 (1H, m), 4.61 (1H, m), 3.48 - 3.35 (2H, m), 2.85 (1H, m),

			2.13 及 2.07 (3H, 2 × s), 2.15 - 1.87 (2H, m), 0.74 - 0.62 (2H, m), 0.61 - 0.48 (2H, m)
84		439	8.45 及 8.41 (1H, 2 × d), 8.23 (1H, m), 7.91 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.78 - 7.69 (2H, m), 7.65 - 7.44 (5H, m), 6.78 及 6.75 (1H, 2 × d), 6.69 及 6.68 (1H, 2 × d), 5.95 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.14 及 2.08 (3H, 2 × s), 1.64 及 1.63 (3H, 2 × d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
85		403	8.44 及 8.38 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, d), 7.71 及 7.61(1H, 2 × s), 7.59 (1H, d), 7.49 (1H, m), 7.46 - 7.37 (2H, m), 7.31 (2H, t), 7.26 - 7.17 (1H, m), 6.80 (1H, m), 6.67 (1H, m), 4.91 (1H, q), 2.84 (1H, m), 2.13 (3H, 2 × s), 2.04 - 1.90 (1H, m), 1.88 - 1.73 (1H, m), 0.86 (3H, t), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
86		415	8.45 - 8.37 (1H, m), 7.84 - 7.77 (1H, m), 7.68 及 7.58 (1H, 2 × s), 7.44 及 7.36 (1H, 2 × d), 7.29 - 7.23 (3H, m), 7.19 - 7.06 (3H, m), 6.87 - 6.78 (1H, m), 6.71 及 6.68 (1H, d), 5.70 (1H, br), 4.10 (1H, br), 3.83 (1H, br), 2.83 (1H, m), 2.41 - 2.27 (1H, m), 2.1 (1H, s), 1.93 - 1.64 (6H, m), 0.68 (2H, m), 0.54 (2H, m)
87		489	8.47 及 8.39 (1H, 2 × d), 7.90 - 7.78 (2H, m), 7.72 及 7.71 (1H, 2 × d), 7.51 - 7.41 (3H, m), 7.35 - 7.28 (2H, m), 7.26 - 7.20 (1H, m), 6.84 及 6.83 (1H, 2 × d), 6.71 及 6.70 (1H, 2 × d), 5.54 - 5.40 (1H, m), 3.02 - 2.92 (1H, m), 2.89 - 2.77 (2H, m), 2.10 及 2.07 (3H, 2 × s), 1.28 及 1.27 (9H, 2 × s), 0.68 (2H, m), 0.54 (2H, m)

88		325	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.40 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.72 (1H, d), 2.92 - 2.71 (2H, m), 2.10 (3H, s), 0.78 - 0.45 (8H, m)
89		472	8.45 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.96 - 7.88 (2H, m), 7.87 (1H, dd), 7.74 及 7.72 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.39 - 7.27 (4H, m), 7.25 - 7.19 (1H, m), 6.80 及 6.79 (1H, 2 × d), 6.69 及 6.69 (1H, 2 × d), 5.43 - 5.34 (1H, m), 2.89 - 2.80 (1H, m), 2.70 (1H, dd), 2.61 - 2.49 (1H, m), 2.13 及 2.08 (3H, 2 × s), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.50 (4H, m), 0.30 - 0.15 (2H, m)
90		383	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.40 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.66 (1H, d), 3.84 (2H, dd), 3.30 - 3.09 (4H, m), 2.84 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.01 - 1.82 (1H, m), 1.57 (2H, d), 1.27 - 1.10 (2H, m), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
91		433	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.50 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.77 - 6.65 (4H, m), 4.55 (1H, dd), 4.44 (1H, dd), 4.35 - 4.21 (4H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
92		403	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.09 - 6.97 (3H, m), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)

93		443	8.43 (1H, d), 8.10 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.72 - 7.52 (4H, m), 7.49 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.66 (1H, dd), 4.56 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
94		443	8.44 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.75 及 7.71 (1H, 2 × s), 7.46 (1H, t), 7.27 - 6.90 (5H, m), 6.16 及 6.05 (1H, 2 × br s), 4.47 (1H, t), 2.98 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.38 - 2.22 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.13 及 2.02 (3H, 2 × s), 1.97 - 1.80 (1H, m), 1.72 - 1.37 (4H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
95		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.79 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.93 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.83 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.52 (1H, dd), 4.40 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.25 (6H, d), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
96		429	8.45 - 8.37 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.68 及 7.59 (1H, 2 × s), 7.44 及 7.37 (1H, 2 × d), 7.19 - 7.08 (1H, m), 7.01 - 6.76 (4H, m), 6.71 及 6.68 (1H, 2 × d), 5.81 - 5.55 (1H, br), 4.18 - 3.97 (1H, br), 3.93 - 3.72 (1H, br), 2.83 (1H, m), 2.29 - 2.21 (2H, m), 2.26 及 2.25 (3H, 2 × s), 2.08 (1H, s), 1.92 - 1.66 (4H, m), 0.67 (2H, m), 0.54 (2H, m)
97		445	8.43 - 8.38 (1H, m), 7.84 - 7.77 (1H, m), 7.69 及 7.59 (1H, 2 × s), 7.44 及 7.36 (1H, 2 × d), 7.19 - 7.11 (1H, m), 6.94 (1H, d), 6.87 - 6.77 (3H, m), 6.68 及 6.66 (1H, 2 × d), 6.05 - 5.89 (1H, br), 4.21 - 4.05 (1H, br), 3.80 (1H, br), 3.80 及 3.79 (3H, 2 × s), 2.84 (1H, m), 2.30 - 2.13 (2H, m), 2.09 (1H, s), 1.93 - 1.81 (2H, m), 1.80 -

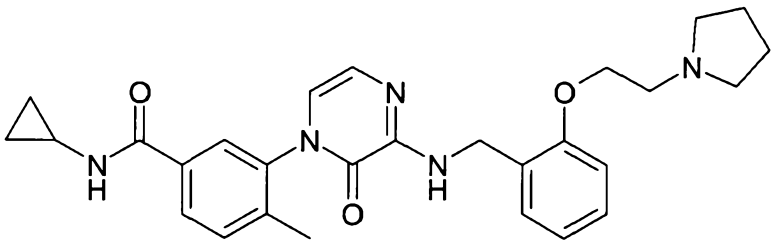
			1.63 (4H, m), 0.67 (2H, m), 0.55 (2H, m)
98		403	8.45 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.98 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.08 - 7.01 (2H, m), 6.95 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 4.42 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
99		511	8.44 (1H, d), 8.20 (1H, t), 8.03 (2H, s), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.80 - 4.57 (2H, m), 2.84 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)

a)以$CDCl_3$表示之^1H NMR

b)亦如實例50所包括

實例100

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[[2-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]甲基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



添加三乙胺(38微升)及2-(胺基甲基)-酚(34毫克)至微波小玻瓶內所含之3-(3,5-溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.1克)在四氫呋喃(2毫升)中之攪拌溶液內。攪拌該反應，然後移除溶劑。使殘留物溶解在無水N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)內並添加1-(2-氯乙基)-吡咯啶

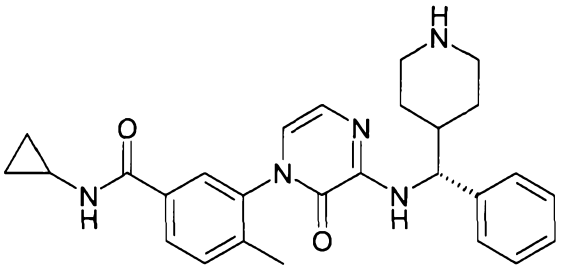
鹽酸鹽(2.11毫克)及碳酸銫(808毫克)。於80℃下加熱該反應混合物，費時12小時。在減壓下移除揮發性。添加乙酸乙酯並以水及鹽液清洗該混合物，然後在$MgSO_4$上乾燥，過濾並移除該溶劑。添加四氫呋喃(3毫升)至該小玻瓶，繼而一滴滴添加環丙胺(0.15毫升)及溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，1毫升)。攪拌30分鐘後，後添加乙醇(2毫升)及甲酸銨(0.3克)及10%碳載鈀(30毫克)。於100℃下在微波器內加熱該反應混合物，費時60分鐘，然後冷却至室溫，過濾並經乙醇清洗。真空濃縮濾液。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而進行純化反應以得到如固體之標題化合物(33毫克)。

MS: APCI(+ve) 488 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.53 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.24 - 7.18 (1H, m), 7.14 - 7.11 (1H, m), 6.99 (1H, d), 6.91 - 6.86 (1H, m), 6.81 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 4.12 (2H, t), 2.89 - 2.81 (3H, m), 2.59 - 2.53 (4H, m), 2.12 (3H, s), 1.71 - 1.65 (4H, m), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)。

實例101

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(R)-苯基-4-哌啶基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺三氟乙酸鹽



a)4-[(R)-[[(R)-(1,1-二甲基乙基)亞磺醯基]胺基]苯基甲基]-1-哌啶羧酸苯基甲酯

於室溫下攪拌4-甲醯基-哌啶-1-羧酸苄酯(0.96克)、(R)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(0.51克)、無水硫酸銅(II)(1.5克)及二氯甲烷(20毫升)之混合物，費時48小時。將硫酸銅(II)濾出並濃縮濾液。以無水二氯甲烷(15毫升)處理殘留物並冷却至-78℃。一滴滴添加溴化苯基鎂在二乙醚(3M，4毫升)中之溶液。將該混合物緩慢溫熱至0℃，然後經飽和水性NH_4Cl_2溶液中止反應。攪拌該混合物，費時15分鐘並在二氯甲烷內進行萃取。在Na_2SO_4上乾燥有機相，過濾並真空濃縮。純化(經異-己烷：乙酸乙酯(0-100%)溶析之SiO_2層析法)該殘留物以得到標題化合物(623毫克)。

^{1}H NMR δ($CDCl_3$, 400MHz) 7.38-7.27 (8H, m), 7.22 (2H, m), 5.08 (2H, s), 4.29-4.13 (3H, m), 3.41 (1H, d), 2.87-2.58 (2H, m), 2.04 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.23 (9H, s), 1.20-1.01 (2H, m)。

b)4-[(R)-胺基苯基甲基]-1-哌啶羧酸苯基甲酯

於室溫下攪拌4-[(R)-[[(R)-(1,1-二甲基乙基)亞磺醯基]胺基]苯基甲基]-1-哌啶羧酸苯基甲酯(0.59克)、甲醇(5毫克)及氯化氫在1,4-二噁烷(4M，5毫升)中之混合物，費時10分

鐘，然後真空濃縮。在二氯甲烷(2毫升)中稀釋殘留物並經二乙醚濕磨以得到如固體之副標題化合物(470毫克)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.56 (2H, d), 7.51-7.26 (10H, m), 5.05 (2H, s), 4.13-4.01 (2H, m), 3.92 (1H, d), 2.90-2.59 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.18 (2H, m), 1.00 (1H, m)。

c)N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(R)-苯基-4-哌啶基甲基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

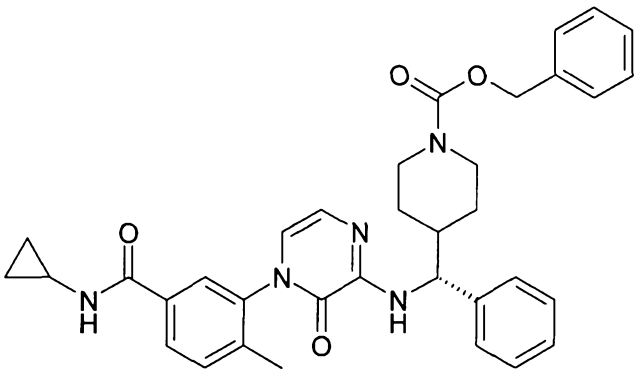
添加N,N-二異丙基乙胺(130微克)及4-[(R)-胺基苯基甲基]-1-哌啶羧酸苯基甲酯(98毫克)至微波小玻瓶所含之3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.1克)在四氫呋喃(1.5毫升)中之攪拌溶液內。於110℃下在微波器內加熱該反應，費時60分鐘。使該反應冷却至室溫，然後一滴滴添加環丙胺(0.13毫升)及溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，1毫升)。攪拌30分鐘後，先後添加乙醇(1毫升)及乙酸乙酯。以水及鹽液清洗該溶劑，然後在Na_2SO_4上乾燥，過濾並移除溶劑。使該產物溶解在第三-丁醇(2毫升)內，繼而添加1,4-環己二烯(1毫升)及10%碳載鈀(30毫克)。於120℃下在微波器內加熱該反應混合物，費時30分鐘，冷却至室溫，過濾並藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%三氟乙酸：乙腈溶離劑)而純化以得到N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(R)-苯基-4-哌啶基甲基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺(58毫克)及4-[(R)-[[4-[5-[(環丙胺基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氫-3-側氧基吡啡基]胺基]苯基甲基]-1-哌啶羧酸苯酯(19毫克)。

MS: APCI(+ve) 458 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.46 (0.5H, d), 8.36 (0.5H, d), 7.89 - 7.83 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.51 - 7.43 (3H, m), 7.37 - 7.31 (2H, m), 7.28 - 7.23 (1H, m), 6.83 - 6.80 (1H, m), 6.72 - 6.68 (1H, m), 4.86 - 4.79 (1H, m), 3.37 - 3.29 (1H, m), 3.24 - 3.17 (1H, m), 2.89 - 2.70 (3H, m), 2.29 - 2.18 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.10 - 2.00 (1H, m), 2.04 (1.5H, s), 1.45 - 1.22 (4H, m), 0.72 - 0.63 (2H, m), 0.58 - 0.49 (2H, m)。

實例102

4-[(R)-[[4-[5-[(環丙基胺基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氫-3-側氧基吡啡基]胺基]苯基甲基]-1-哌啶羧酸苯基甲酯



添加三乙胺(100微升)及4-[(R)-胺基苯基甲基]-1-哌啶羧酸苯基甲酯(實例101b，98毫克)至微波小玻瓶所含之3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.1克)在無水THF(2毫升)中之攪拌溶液內。於120℃下在微波器內加熱該反應，費時60分鐘，然後冷却至室溫並一滴滴添加環丙胺(150微升)及溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，0.75毫升)。攪拌30分鐘後，先後添加乙醇(2毫升)及甲酸銨(0.3克)與10%碳載鈀(30毫克)。於100℃下

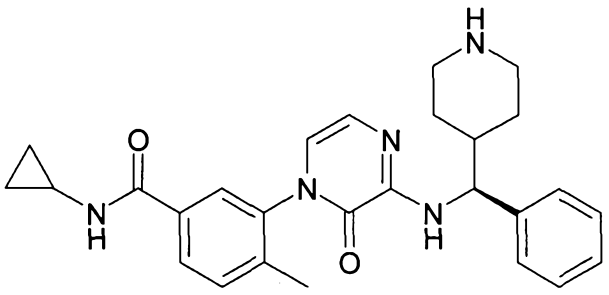
在微波器內加熱該混合物，費時180分鐘，然後冷却至室溫、過濾並經乙醇清洗。真空濃縮濾液。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得至標題化合物(19毫克)。

MS: APCI(+ve) 592 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.46 (0.5H, d), 8.36 (0.5H, d), 7.86 - 7.82 (1H, m), 7.80 - 7.71 (2H, m), 7.49 - 7.42 (3H, m), 7.36 -7.29 (7H, m), 7.26 - 7.20 (1H, m), 6.81 - 6.78 (1H, m), 6.67 - 6.63 (1H, m), 5.50 (2H, s), 4.82 - 4.73 (1H, m), 4.12 - 4.0 (1H, m), 4.0 - 3.90 (1H, m), 2.90 - 2.75 (1H, m), 2.20 - 2.10 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.04 (1.5, s), 2.00 - 1.88 (1H, m), 1.23 - 1.00 (4H, m), 0.7 - 0.64 (2H, m), 0.57 - 0.51 (2H, m)。

實例103

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(S)-苯基-4-哌啶基甲基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺三氟乙酸鹽



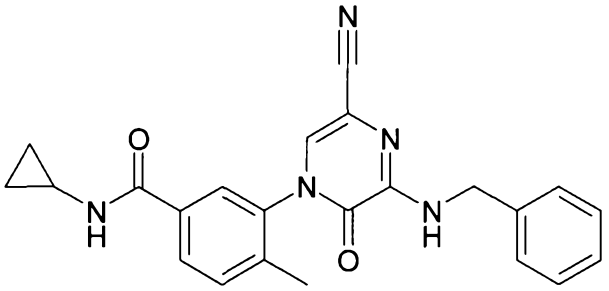
根據實例101，使用(S)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺製備並純化標題化合物。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.46 (0.5H, d), 8.36 (0.5H, d), 7.91 - 7.84 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.51 - 7.43 (3H, m),

7.37 - 7.30 (2H, m), 7.29 - 7.22 (1H, m), 6.82 – 6.80 (1H, m), 6.72 – 6.68 (1H, m), 4.86 - 4.80 (1H, m), 3.38 - 3.29 (1H, m), 3.25 - 3.17 (1H, m), 2.89 - 2.70 (3H, m), 2.30 - 2.18 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.04 (1.5H, s), 2.10 - 2.00 (1H, m), 1.43 - 1.21 (4H, m), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.58 - 0.49 (2H, m)。

實例104

3-[5-氰基-2-側氧基-3-[(苯基甲基)胺基]-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺



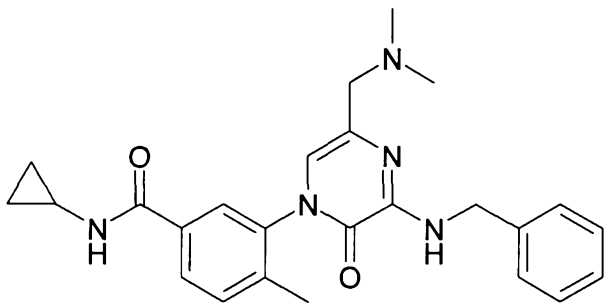
添加N,N-二異基乙胺(330微升)及苯甲胺(150微升)至微波小玻瓶所含之3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.4克)在四氫呋喃(2毫升)中之攪拌溶液內，攪拌該反應，費時一夜。然後一滴滴添加環丙胺(0.5毫升)及溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，3毫升)。攪拌該反應，費時30分，然後先後添加乙醇(2毫升)及氯化銨。以乙酸乙酯萃取該溶液並以鹽液清洗有機化合物。在Na_2SO_4上乾燥，過濾並移除溶劑以得到如固體之醯胺(543毫克)。添加N,N-二甲基甲醯胺(8毫克)、肆(三苯基膦)鈀(0)(50毫克)及氰化鋅(421毫克)並於170℃下在微波器內加熱10分鐘。使該反應冷卻至室溫。添加水並以乙酸乙酯萃取該混合物。以鹽液清洗所匯集有機化合物，在Na_2SO_4

上乾燥，過濾並移除溶劑以得到標題化合物(570毫克)。

MS: APCI(+ve) 400 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.50 (1H, t), 8.42 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.37 - 7.31 (4H, m), 7.29 - 7.23 (1H, m), 4.62 - 4.55 (1H, m), 4.52 - 4.44 (1H, m), 2.88 - 2.81 (1H, m), 2.14 (3H, s), 0.73 - 0.67 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)。

實例105



先後一份一份地添加氯化鈷(ii)119毫克)及硼氫化鈉(95毫克)至3-[5-氰基-2-側氧基-3-[(苯基甲基)胺基]-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺(實例104，100毫克)在甲醇(2毫升)中之攪拌溶液內。15分鐘後，添加37%甲醛溶液(0.5毫升)及三乙醯氧基硼氫化鈉(150毫克)並攪拌該反應，費時一夜。添加水(5毫升)至該反應並以二氯甲烷萃取該混合物。以鹽液清洗所匯集有機化合物，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並移除溶劑。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到標題化合物(24毫克)。

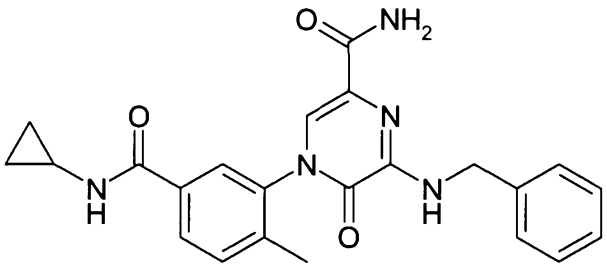
MS: APCI(+ve) 432 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.88 - 7.81 (2H,

m), 7.75 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.38 - 7.34 (2H, m), 7.33 - 7.28 (2H, m), 7.25 - 7.19 (1H, m), 6.56 (1H, s), 4.59 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 3.13 (2H, d), 2.88 - 2.80 (1H, m), 2.15 (6H, s), 2.11 (3H, s), 0.71 - 0.65 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m)。

實例106

4-[5-[(環丙胺基)羰基]-2-甲基苯基]-4,5-二氫-5-側氧基-6-[(苯基甲基)胺基]-2-吡啡羧醯胺



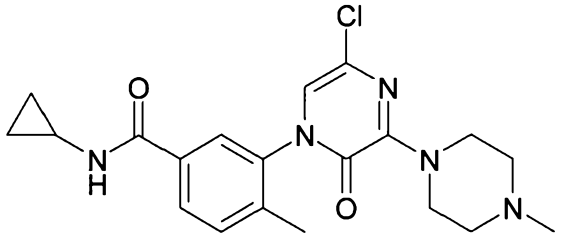
先後添加濃氨液(1毫升)及30%過氧化氫溶液(1毫升)至3-[5-氰基-2-側氧基-3-[(苯基甲基)胺基]-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺(實例104，100毫克)在甲醇(1毫升)中之攪拌溶液內。12小時後，添加水並以二氯甲烷萃取該混合物。以鹽液清洗所匯集有機化合物，在$MgSO_4$上乾燥，過濾並移除溶劑。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到標題化合物(31毫克)。

MS: APCI(+ve) 418 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.44 (1H, d), 8.19 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.45 - 7.40 (3H, m), 7.32 (2H, td), 7.26 - 7.21 (2H, m), 4.72 (1H, dd), 4.57 (1H, dd), 2.88 - 2.80 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m)。

實例107

3-[5-氯-3-(4-甲基-1-哌啡基)-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺



a)3-(3,5-二氯-2-側氧基-1(2H)-吡啡基)-4-甲基-苯甲酸甲酯

添加1,2-二氯苯(20毫升)及草醯氯(3毫升)至3-[(氰基甲基)胺基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1a，1.2克)內。於100℃下加熱該混合物，費時4小時，然後在減壓下移除揮發物。純化(SiO_2層析法，以二氯甲烷進行溶析)以得到副標題化合物(800毫克)。

MS: APCI(+ve) 313 ($M+H^+$)。

b)3-[5-氯-3-(4-甲基-1-哌啡基)-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

添加1-甲基-哌啡(0.2毫升)至3-(3,5-二氯-2-側氧基-1(2H)-吡啡基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例107a，250毫克)在乙腈(5毫升)中之攪拌溶液內。12小時後，真空濃縮該反應混合物。以二氯甲烷稀釋殘留物，經飽和水性$NaHCO_3$清洗，在$MgSO_4$上乾燥並移除溶劑以得到副標題化合物。

MS: APCI(+ve) 377 ($M+H^+$)。

c)3-[5-氯-3-(4-甲基-1-哌啡基)-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

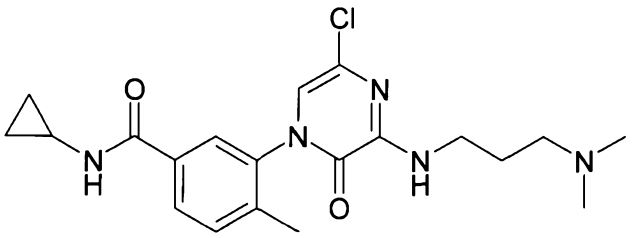
在氮氣下先後一份一份地添加環丙胺(0.15毫升)及氯化異-丙基鎂(在四氫呋喃中之2M溶液，0.8毫升)至3-[5-氯-3-(4-甲基-1-哌啡基)-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例107b)在四氫呋喃(6毫升)中之攪拌溶液內。一小時後、添加飽和水性NH_4Cl並在乙酸乙酯內進行萃取。以鹽液清洗合併有機萃取物，在$MgSO_4$上乾燥，過濾並真空移除溶劑。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到標題化合物(35毫克)。

MS: APCI(+ve) 402 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.42 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.18 (1H, s), 3.88 - 3.74 (4H, m), 2.88 - 2.80 (1H, m), 2.43 - 2.36 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)。

實例108

3-[5-氯-3-[[3-(二甲胺基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺



添加N,N-二甲基-1, 3-丙二胺(90微升)至3-(3,5-二氯-2-側氧基-1(2H)-吡啡基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例107a，200毫克)在四氫呋喃(3毫升)中之攪拌溶液內，並於室溫下攪拌該混合物，費時12小時。添加環丙胺(220微升)，繼而一份

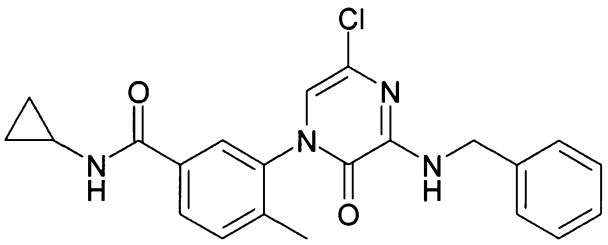
一份地添加氯化異-丙基鎂(在四氫呋喃中之2M溶液，1毫升)。攪拌該反應混合物，費時60分鐘並添加氯化異-丙基鎂(在四氫呋喃中之2M溶液，1毫升)。再攪拌該混合物，費時30分鐘且添加飽和水性NH_4Cl。以乙酸乙酯萃取該水性溶液。以鹽液清洗所匯集有機化合物並在$MgSO_4$上乾燥，過濾並移除溶劑。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而得到標題化合物(149毫克)。

MS: APCI(+ve) 404 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.43 (1H, d), 8.03 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.48 (1H, d), 6.89 (1H, s), 3.41 - 3.26 (2H, m), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.27 (2H, t), 2.14 (6H, s), 2.12 (3H, s), 1.71 (2H, quintet), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)。

實例109

3-[5-氯-2-側氧基-3-[(苯基甲基)胺基]-1(2H)-吡啡]-N-環丙基-4-甲基-甲醯胺



添加三乙胺(76微升)及苄胺(64毫克)至微波小玻瓶所含之3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.2克)在四氫呋喃(3毫升)之攪拌溶液內。攪拌該反應，費時一夜，然後一滴滴添加環丙胺(0.22毫升)及氯

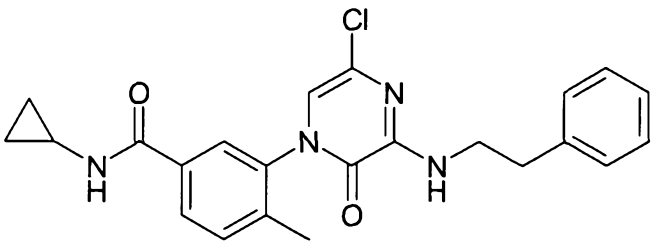
化異-丙基鎂(在四氫呋喃中之2M溶液，1.5毫升)。攪拌30分鐘後，添加乙醇(2毫升)、甲酸(0.4毫升)及10%碳載鈀(30毫克)。於110℃下在微波器內加熱該反應混合物，費時60分鐘，然後冷却至室溫，過濾並經乙醇清洗。真空濃縮濾液。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到標題化合物(80毫克)。

MS: APCI(+ve) 409 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.47 - 8.39 (2H, m), 7.86 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.37 - 7.31 (4H, m), 7.28 - 7.22 (1H, m), 6.94 (1H, s), 4.52 (2H, ddd), 2.88 - 2.80 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m)。

實例110

3-[5-氯-2-側氧基-3-[(2-苯基乙基)胺基]-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺



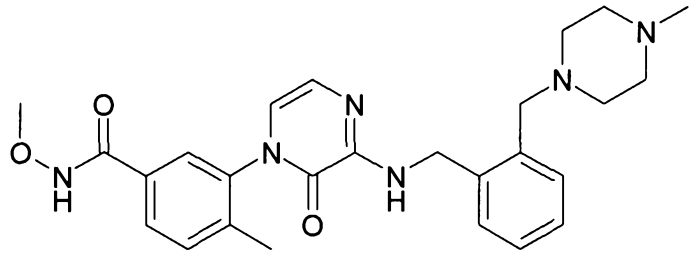
根據實例109以製備並純化標題化合物。

MS: APCI(+ve) 423 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 300MHz) 8.43 (1H, d), 7.94 - 7.82 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.35 - 7.18 (5H, m), 6.92 (1H, d), 3.64 - 3.46 (2H, m), 2.96 - 2.80 (3H, m), 2.12 (3H, s), 0.74 - 0.63 (2H, m), 0.61 - 0.50 (2H, m)。

實例111

N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[[2-[(4-甲基-1-哌啡基)甲基]苯基]甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



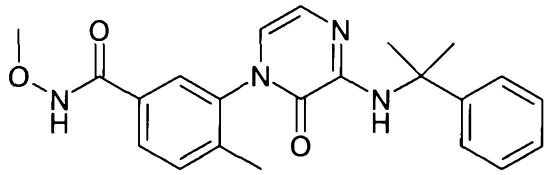
添加三乙胺(250微升)及2-[(4-甲基-1-哌啡基)甲基]-苯甲胺(90毫克)至微波小玻瓶所含之3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.1克)在四氫呋喃(2毫升)中之攪拌溶液內。攪拌該反應，費時一夜，然後一滴滴添加鄰-甲基羥胺鹽酸鹽(83毫克)及溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，2毫升)。攪拌60分鐘後，先後添加乙醇(2毫升)及甲酸銨(0.4克)與10%碳載鈀(40毫克)。於100℃下在微波器內加熱該反應混合物，費時30分鐘，然後冷却至室溫，過濾並經乙醇清洗。真空濃縮濾液。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%三氟乙酸：乙腈溶離劑)而純化以得到標題化合物。

MS: APCI(+ve) 477 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 7.77 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.33 – 7.27 (3H, m), 6.90 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.72 (1H, d), 4.62 (1H, d), 3.80 – 3.69 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.44 – 3.25 (4H, m), 2.70 (3H, s), 2.50 – 2.35 (2H, m), 2.12 (3H, s)。

實例112

N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[(1-甲基-1-苯基乙基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



添加三乙胺(38微升)及α,α-二甲基-苯甲胺(74毫克)至微波小玻瓶所含之3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.1克)在四氫呋喃(1毫升)中之攪拌溶液內。於120℃下在微波器內加熱該反應費時120分鐘，然後冷却至室溫並一份一份地添加鄰-甲基羥胺鹽酸鹽(83毫克)及溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，2毫升)。攪拌30分鐘後，先後添加乙醇(2毫升)及甲酸銨(0.4克)與10%碳載鈀(40毫克)。於80℃下在微波器內加熱該反應混合物，費時120分鐘，然後冷却至室溫，過濾並經乙醇清洗。真空濃縮濾液。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到如固體之標題化合物(40毫克)。

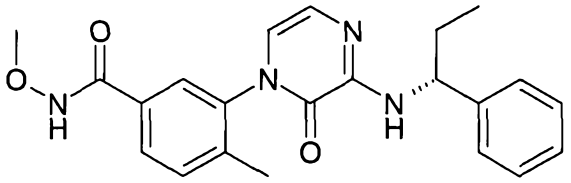
MS: APCI(+ve) 393 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 11.78 (1H, s), 7.79 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.41 - 7.37 (2H, m), 7.34 - 7.27 (2H, m), 7.21 - 7.16 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.67 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.73 (3H, s)。

實例113

N-甲氧基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(R)-1-苯基丙基]胺

基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺三氟乙酸鹽

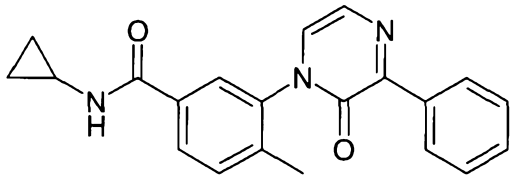


添加三乙胺(80微升)及α-乙基-(αR)-苯甲胺(74毫克)至微波小玻瓶所含之3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.2克)在四氫呋喃(2毫升)中之攪拌溶液內，攪拌該反應，費時12小時並添加甲酸銨(0.3克)、10%碳載鈀(30毫克)及乙醇(3毫升)。於70℃下在微波器內加熱該反應混合物，費時30分鐘，然後冷却至室溫，過濾並經乙醇清洗。真空濃縮濾液。以乙酸乙酯處理殘留物並經水清洗。濃縮有機相並使該殘留物溶解在四氫呋喃(5毫升)中且添加鄰-甲基羥胺鹽酸鹽(166毫克)，繼而一滴滴添加溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，4毫升)。30分鐘後，添加飽和水性NH_4Cl並以乙酸乙酯萃取該混合物。 真空濃縮該有機相。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%三氟乙酸：乙腈溶離劑)而純化以得到如固體之標題化合物(137毫克)。MS: APCI(+ve) 393 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 11.84 - 11.71 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.52 (2H, t), 7.46 - 7.41 (2H, m), 7.35 - 7.30 (2H, m), 7.26 - 7.21 (1H, m), 6.82 - 6.79 (1H, m), 6.73 - 6.70 (1H, m), 4.90 (1H, q), 3.71 (1.5H, s), 3.68 (1.5H, s), 2.15 (1.5H, s), 2.09 (1.5H, s), 2.03 - 1.95 (1H, m), 1.90 - 1.78 (1H, m), 0.87 (3H, t)。

實例114

N-環丙基-4-甲基-3-(2-側氧基-3-苯基-1(2H)-吡咔基)-苯甲醯胺



添加苯基硼酸(61毫克)、碳酸鈉(105毫克)及肆(三苯基膦)鈀(0)(20毫克)至3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡咔-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.2克)在四氫呋喃(2毫升)及水(1毫升)中之攪拌溶液內。於120℃下在微波器內加熱該等試劑，費時30分鐘。使該反應冷却至室溫，添加苯基硼酸(30毫克)，然後於80℃下在微波器內加熱40分鐘。使該反應冷却至室溫，繼而添加甲酸銨(0.4克)、10%碳載鈀(30毫克)、甲酸(0.2毫升)及乙醇(1毫升)。於100℃下在微波器內加熱該反應混合物，費時60分鐘，然後冷却至室溫。添加水且以乙酸乙酯萃取該混合物，以水清洗所匯集有機化合物，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並濃縮。使產物溶解在四氫呋喃(4毫升)中，繼而一滴滴添加環丙胺(0.22毫升)及溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，1.5毫升)。攪拌60分鐘後，添加乙醇(2毫升)並藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到如固體之標題化合物。

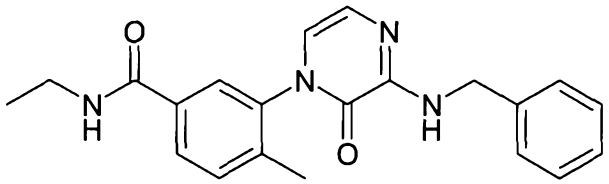
MS: APCI(+ve) 346 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.46 (1H, d), 8.30 - 8.24 (2H, m), 7.90 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.60 (1H, d),

7.53 (1H, d), 7.48 - 7.44 (3H, m), 2.89 - 2.82 (1H, m), 2.16 (3H, s), 0.72 - 0.67 (2H, m), 0.59 - 0.54 (2H, m)。

實例115

N-乙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[(戊基甲基)胺基]-1(2H)-吡咔基]-苯甲醯胺



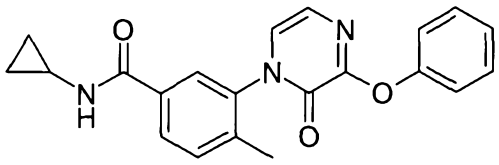
根據實例1c，使用苄胺及乙胺(在四氫呋喃中之2M溶液)製備並純化標題化合物。

MS: APCI(+ve) 363 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.47 (1H, t), 7.92 (1H, t), 7.88 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.36 - 7.29 (4H, m), 7.25 - 7.20 (1H, m), 6.83 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.59 (1H, dd), 4.49 (1H, dd), 3.30 - 3.24 (2H, m), 2.12 (3H, s), 1.11 (3H, t)。

實例116

N-環丙基-4-甲基-3-(2-側氧基-3-苯氧基-1(2H)-吡咔基)-苯甲醯胺



於140℃下在微波器內加熱3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡咔-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，204毫克)、酚(206毫克)、N,N-二異丙基乙胺(0.3毫升)及四氫呋喃(1毫升)之混

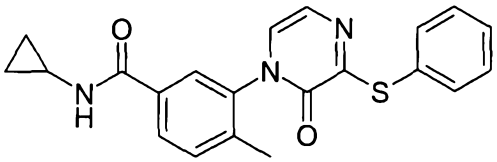
合物，費時60分鐘，然後冷却至室溫。將該混合物移至碳載鈀(10%，38毫克)及四氫呋喃(1毫升)之混合物內。添加1,4-己二烯(1毫升)並於90℃在氮氣氛下在微波器內加熱該混合物，費時10分鐘，然後冷却至室溫。過濾並濃縮該混合物。以四氫呋喃(10毫升)、水(2毫升)及氫氧化鋰(193毫克)處理殘留物。攪拌該混合物。費時2小時，經乙酸乙酯稀釋，經2M鹽酸及水清洗。在Na_2SO_4上乾燥有機相並濃縮。以少量二乙醚清洗固體並經二氯甲烷(3毫升)處理，然後添加N,N-二甲基甲醯胺(1滴)及草醯氯(0.05毫升)。攪拌該混合物，直到固體消失為止，並將該醯氯溶液移至環丙胺(0.3毫升)在二氯甲烷(5毫升)中之溶液內。攪拌所形成混合物，費時30分鐘，然後經乙酸乙酯(50毫升)稀釋。以2M鹽酸清洗該混合物並經水清洗兩次。在Na_2SO_4上乾燥有機相並真空濃縮。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到如固體之標題化合物(70毫克)。

MS: APCI(+ve) 362 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ($CDCl_3$, 400MHz) 7.74 (1H, dd), 7.65 (1H, d), 7.44 (3H, m), 7.27 (3H, m), 6.85 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.28 (1H, br s), 2.90 (1H, m), 2.28 (3H, s), 0.62 (2H, m), 0.88 (2H, m)。

實例117

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-(苯基硫)-1(2H)-吡咯基]-苯甲醯胺



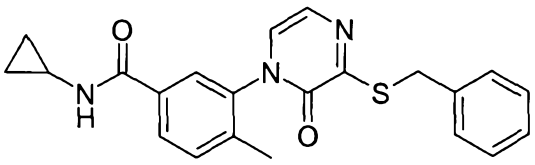
於120℃在氮氣氛下，在微波器內加熱N-環丙基-4-甲基-3-(2-側氧基-3-苯氧基-1(2H)-吡啡基)-苯甲醯胺(實例116，55毫克)、苯硫酚(0.1毫升(及THF(1毫升)之混合物，費時90分鐘。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到如固體之標題化合物(32毫克)。

MS: APCI(+ve) 378 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ($CDCl_3$, 400MHz) 7.74 (1H, dd), 7.61 (3H, m), 7.47 (3H, m), 7.41 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.30 (1H, s), 2.88 (1H, m), 2.23 (3H, s), 0.86 (2H, m), 0.60 (2H, m)。

實例118

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-(苯基硫)-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



添加氯化異-丙基鎂(在四氫呋喃中之2M溶液，0.5毫升)至N-環丙基-4-甲基-3-(2-側氧基-3-苯氧基-1(2H)-吡啡基)-苯甲醯胺(實例116，45毫克)、苄基硫醇(0.2毫升)及四氫呋喃(0.5毫升)之攪拌混合物，並於室溫下攪拌該混合物，費時36小時。添加固體NH_4Cl及水且在乙酸乙酯內萃取該混合物。在Na_2SO_4上乾燥有機相對真空濃縮。藉製備性

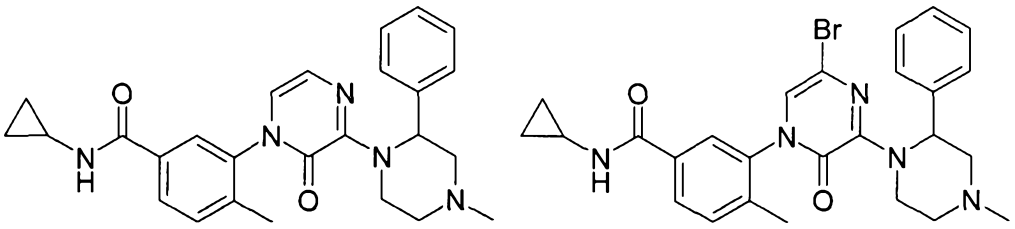
HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到如固體之標題化合物(8毫克)。

MS: APCI(+ve) 392 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ($CDCl_3$, 300MHz) 7.72 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.35 (7H, m), 6.81 (1H, d), 6.31 (1H, s), 4.34 (2H, m), 2.86 (1H, m), 2.19 (3H, s), 0.83 (2H, m), 0.57 (2H, m)。

實例119及120

N-環丙基-4-甲基-3-[3-(4-甲基-2-苯基-1-哌啡基)-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺(實例119)及3-[5-溴-3-(4-甲基-2-苯基-1-哌啡基)-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺(實例120)



於100℃下在微波器內加熱3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基苯甲酸甲酯(實例1b，115毫克)、1-甲基-3-苯基-哌啡(77毫克)、N,N-二異丙基乙胺(0.1毫升)及四氫呋喃(1毫升)之混合物，費時30分鐘，然後冷却至室溫。將該混合物移至碳載鈀(10%，50毫克)及四氫呋喃(1毫升)之混合物內並添加1,4-環己二烯(1毫升)。於120℃在氮氣氛下，在微波器內加熱該混合物，費時2.5小時。再添加碳載鈀(50毫克)在四氫呋喃(1毫升)中之混合物並於120℃下加熱該混合物，費時1小時，冷却後，添加環丙基(0.3毫升)，繼而一

滴滴添加氯化異-丙基鎂之溶液(在四氫呋喃中2M，2.5毫升)，攪拌該混合物，費時10分鐘並經飽和水性NH_4Cl中止反應且在乙酸乙酯內進行萃取。在Na_2SO_4上乾燥有機相，過濾並濃縮。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到N-環丙基-4-甲基-3-(4-甲基-3'-側氧基-2-苯基-3,4,5,6-四氫-2H,3'H-[1,2']雙吡啡基-4'-基)-苯甲醯胺(49克)及3-(6'-溴-4-甲基-3'-側氧基-2-苯基-3,4,5,6-四氫-2H,3'H-[1,2']雙吡啡基l-4'-基)-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺(8毫克)。

N-環丙基-4-甲基-3-[3-(4-甲基-2-苯基-1-哌啡基)-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

MS: APCI(+ve) 444 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.45 (1H, m), 7.88-7.83 (1H, m), 7.75 及 7.71 (1H, 2 × d), 7.52 - 7.42 (3H, m), 7.37 - 7.28 (2H, m), 7.25 - 7.16 (1H, m), 6.98 (2H, s), 6.17及6.07 (1H, 2 × br s), 3.27 - 3.10 (1H, m), 2.90 - 2.70 (2H, m), 2.48 - 2.37 (2H, m), 2.20 (3H, m), 2.15 (2H, m), 2.11 及 2.04 (3H, 2 × s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)。

3-[5-溴-3-(4-甲基-2-苯基-1-哌啡基)-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

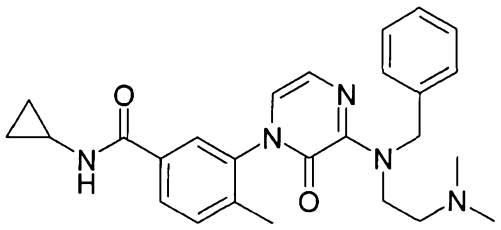
MS: APCI(+ve) 522 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.42 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.77 及 7.74 (1H, 2 × d), 7.52 - 7.41 (3H, m), 7.37 - 7.28 (2H, m), 7.27 - 7.19 (2H, m), 6.28 及 6.16 (1H, 2 × br s),

3.29 (3H, s), 3.18 - 3.03 (1H, m), 2.89 - 2.72 (2H, m), 2.48 - 2.36 (1H, m), 2.20 (3H, m), 2.15 及 2.07 (3H, 2 × s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)。

實例121

N-環丙基-3-[3-[[2-(二甲胺基)乙基](苯基甲基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



a)3-[3-[[2-(二甲胺基)乙基](苯基甲基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

於100℃下在微波器內加熱3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，129毫克)、N'-苄基-N,N-二甲基乙二胺(0.1毫升)、N,N-二異丙基乙胺(0.1毫升)及四氫呋喃(1毫升)之混合物，費時15分鐘，然後冷却至室溫。將該混合物至碳載鈀(10%，50毫克)及四氫呋喃(1毫升)之混合物並添加1,4-環己二烯(1毫升)。於120℃下在微波器內加熱該混合物，費時60分鐘，然後冷却至室溫。過濾該混合物並真空濃縮濾液。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到如固體之標題化合物(50毫克)。^{1}H NMR δ($CDCl_3$, 300MHz) 8.00 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.35 - 7.17 (5H, m), 6.96 (1H, d), 6.50 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.97 (1H, d), 3.97 - 3.84 (4H, m), 3.90 (3H, m),

3.71 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.20 (3H, s)。

b)N-環丙基-3-[3-[[2-(二甲胺基)乙基](苯基甲基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

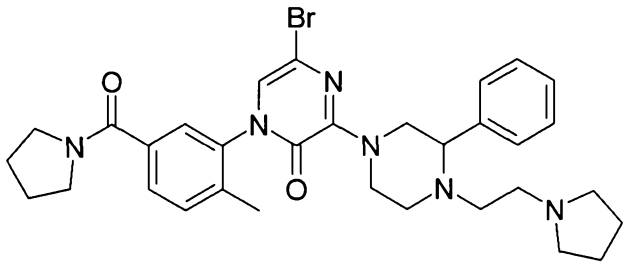
於室溫下攪拌3-{3-[苄基-(2-二甲胺基-乙基)-胺基]-2-側氧基-2H-吡啡-1-基}-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例121a，50毫克)、環丙胺(1毫升)及水(0.5毫升)之混合物，費時10天。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到如固體之標題化合物(10毫克)。

MS: APCI(+ve) 446 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 300MHz) 8.52 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.74 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.38 - 7.19 (5H, m), 6.93 (1H, m), 6.86 (1H, m), 5.10 (1H, d), 4.84 (1H, d), 3.85 (1H, m), 3.58 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.10 (6H, s), 2.08 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)。

實例122

1-[3-[5-溴-2-側氧基-3-[3-苯基-4-[2-(1-吡咯啶基)乙基]-1-哌啡基]-1(2H)-吡啡基]-4-甲基苯甲醯基]-吡咯啶



於室溫下攪拌3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，200毫克)、2-苯基哌啡(100毫克)、N,N-二異丙基乙胺(0.1毫升)及四氫呋喃(1毫升)之混合

物，費時2小時，添加1,2-二溴乙烷(0.2毫升)並於120℃下在微波器內加熱該混合物，費時2小時。以飽和水性$NaHCO_3$中止該混合物之反應並經乙酸乙酯萃取。在Na_2SO_4上乾燥有機相，過濾並真空濃縮。添加吡咯啶(0.4毫升)並於100℃下在微波器內加熱該混合物，費時15分鐘。冷却後，藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到標題化合物(60毫克)。

MS: APCI(+ve) 619 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 7.53 (1H, dd), 7.49及7.45 (1H, 2×d), 7.45 - 7.27 (6H, m), 7.22 (1H, d), 3.49 - 3.33 (8H, m), 3.18 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.48 - 2.30 (6H, m), 2.24 (4H, m), 2.12及2.08 (3H, s), 1.83 (4H, m), 1.56 (4H, m), 2.06 (1H, m)。

進一步溶析該柱以得到可用於下一步驟(實例123)之3-[5-溴-2-側氧基-3-[3-苯基-4-[2-(1-吡咯啶)乙基]-1-哌啡基]-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例123)。

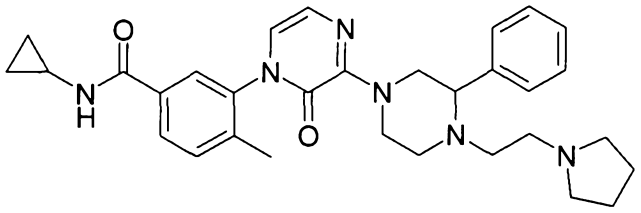
MS: APCI(+ve) 580 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 7.95 (1H, dd), 7.89及7.86 (1H, 2×d), 7.54 (1H, t), 7.41 - 7.26 (5H, m), 7.23 (1H, d), 3.86及3.84 (3H, 2×s), 3.39 - 3.27 (1H, m), 3.23 - 3.02 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.48 - 2.30 (6H, m), 2.24 (4H, m), 2.17及2.12 (3H, s), 2.06 (1H, m), 1.57 (4H, m)。

實例123

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[3-苯基-4-[2-(1-吡咯啶基)

乙基]-1-哌啡基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



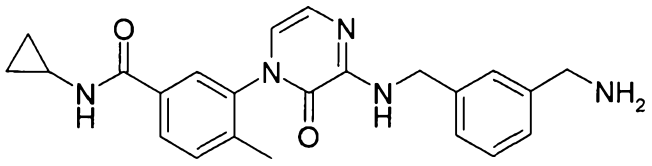
於70℃在氮氣氛下，在微波器內加熱3-[5-溴-2-側氧基-3-[3-苯基-4-[2-(1-吡咯啶基)乙基]-1-哌啡基]-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(50毫克)、甲酸銨(322毫克)、10%載鈀(22毫克)、N,N-二異丙基乙胺(0.1毫升)及乙醇(2.5毫升)之混合物，費時30分鐘。過濾該混合物並濃縮。添加環丙胺(0.3毫升)及水(0.5毫升)且於100℃在氮氣氛下，在微波器內加熱該混合物，費時5小時並真空濃縮。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1% TFA：乙腈溶離劑)而純化以得到標題化合物(30毫克)。

MS: APCI(+ve) 527 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ($CDCl_3$, 300MHz) 8.04及7.88 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.64 - 7.33 (6H, m), 7.02 (1H, m), 6.64 (1H, m), 6.34 (1H, s), 5.06 - 4.65 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.58 - 2.64 (13H, m), 2.20及2.17 (3H, 2 × s), 2.00 (4H, m), 0.86 (2H, m), 0.60 (2H, m)。

實例124

3-[3-[[[3-(胺基甲基)苯基]甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺



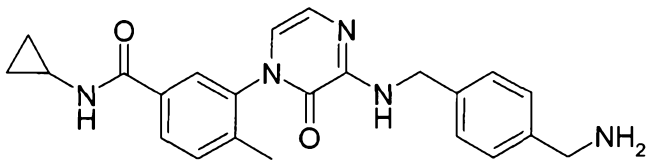
於室溫下攪拌[[3-[[[4-[5-[(環丙胺基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氫-3-側氧基吡啡基]胺基]甲基]苯基]甲基]-胺甲酸、1,1-二甲基乙酯(實例51，90毫克)、二氯甲烷(2毫升)及三氟乙酸(0.5毫升)之混合物，費時30分鐘。真空濃縮該混合物。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到如固體之標題化合物(22毫克)。

MS: APCI(+ve) 404 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.86 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.29 (1H, s), 7.27 - 7.13 (3H, m), 6.83 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 3.69 (2H, s), 3.29 (2H, s), 2.84 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)。

實例125

3-[3-[[[4-(胺基甲基)苯基]甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺



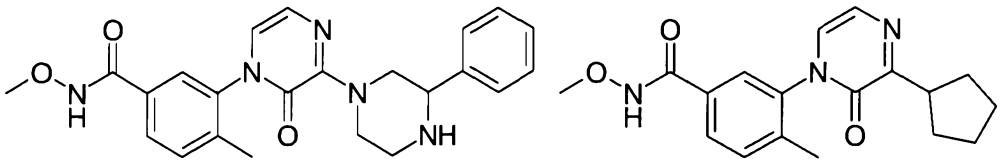
使用實例124所述之方法，自實例54製成標題化合物。

MS: APCI(+ve) 404 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.87 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.26 (4H, s), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.55 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 3.67 (2H, s), 2.84 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.54 (2H, m)。

實例126及實例127

N-甲氧基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-(3-苯基-1-哌啡基)-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺(實例126)及3-(3-環戊基-2-側氧基-1(2H)-吡啡基)-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺(實例127)



於室溫下攪拌3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.21克)、N,N-二異丙基乙胺(0.2毫升)、2-苯基哌啡(0.12克)及四氫呋喃(1毫升)之混合物，費時2小時。先後添加乙醇(3毫升)及濕10%碳載鈀(50毫克)與甲酸銨(0.45克)。於70℃在氮氣氛下攪拌該混合物，費時30分鐘。經由賽力特矽藻土墊而過濾該混合物。真空濃縮濾液。以鄰-甲基羥胺鹽酸鹽(180毫克)及四氫呋喃(1毫升)處理殘留物，繼而添加溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，0.8毫升)。攪拌該混合物，費時10分鐘，經飽和NH_4Cl中止反應，並經乙酸乙酯萃取。真空濃縮有機相。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1% TFA：乙腈溶離劑)而純化以得到N-甲氧基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-(3-苯基-1-哌啡基)-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺三氟乙酸鹽(50毫克)及3-(3-環戊基-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽(67毫克)。

N-甲氧基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-(3-苯基-1-哌啡基)-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺三氟乙酸鹽

MS: APCI(+ve) 420 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 11.81 (1H, s), 7.77 (1H, dd), 7.66及7.63 (1H, 2 × d), 7.54 - 7.46 (3H, m), 7.45 - 7.32 (3H, m), 7.08 - 7.03 (2H, m), 4.83 - 4.62 (2H, m), 4.24 (1H, s), 3.71及3.70 (3H, 2 × s), 3.21 - 2.99 (4H, m), 2.13及2.10 (3H, 2 × s)。

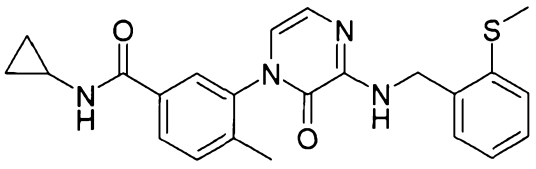
3-(3-環戊基-2-側氧基-2H-吡咿-1-基)-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽

MS: APCI(+ve) 328 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 11.80 (1H, s), 7.79 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.32 (1H, d), 3.88 (1H, s), 3.70 (3H, s), 3.49 (1H, quintet), 2.09 (3H, s), 2.00 - 1.86 (2H, m), 1.84 - 1.54 (6H, m)。

實例128

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[[2-(甲硫基)苯基]甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡咿基]-苯甲醯胺



a)4-甲基-3-(2-側氧基-3-苯氧基-1(2H)-吡咿基)-苯甲酸甲酯

於120℃下在微波器內加熱3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡咿-1-基)-4-甲基苯甲酸甲酯(實例1b，400毫克)、酚(400毫克)、N,N-二異丙基乙胺(0.4毫升)及四氫呋喃(2毫升)之混合物，費時3小時，然後冷却至室溫。將該混合物移至碳載鈀(10%，38毫克)及四氫呋喃(1毫升)之混合物。添加1,4-環

己二烯且於90℃在氮氣氛下，在微波器內加熱該混合物。費時15分鐘，然後冷却至室溫。過濾該混合物並濃縮以得到粗產物，其不需純化即可用於下一步驟。

b)N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[[2-(甲硫基)苯基]甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

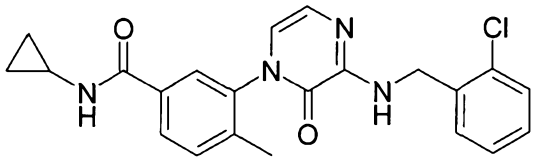
於120℃下在微波器內加熱4-甲基-3-(2-側氧基-3-苯氧基-2H-吡啡-1-基)-苯甲酸甲酯(實例128a，111毫克)、2-(甲硫基)-苯甲胺(100毫克)及四氫呋喃(1毫克)之混合物，然後冷却至室溫。先後添加環丙胺(0.2毫升)及溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，0.8毫升)。攪拌該混合物，費時10分鐘，經飽和NH_4Cl中止反應並經乙酸乙酯萃取。真空濃縮有機相。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到如固體之標題化合物(39毫克)。

MS: APCI(+ve) 421 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 300MHz) 8.45 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 7.80 - 7.73 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.33 - 7.22 (2H, m), 7.19 - 7.08 (2H, m), 6.81 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.46 (1H, dd), 2.91 - 2.80 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.13 (3H, s), 0.70 (2H, m), 0.57 (2H, m)。

實例129

3-[3-[[(2-氯苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺



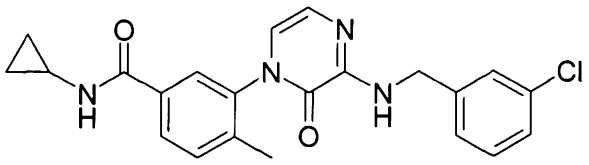
使用實例128所述之方法，自4-甲基-3-(2-側氧基-3-苯氧基-1(2H)-吡啡基)-苯甲酸甲酯(實例128a)及2-氯苯甲胺製成標題化合物。

MS: APCI(+ve) 409 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.45 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.88 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.45 (1H, m), 7.34 - 7.24 (3H, m), 6.81 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.65 (1H, dd), 4.55 (1H, dd), 2.86 (1H, m), 2.14 (3H, s), 0.70 (2H, m), 0.56 (2H, m)。

實例130

3-[3-[[(3-氯苯基)甲基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺



使用實例128所述之方法，自4-甲基-3-(2-側氧基-3-苯氧基-1(2H)-吡啡基)-苯甲酸甲酯(實例128a)及3-氯苯甲胺製成標題化合物

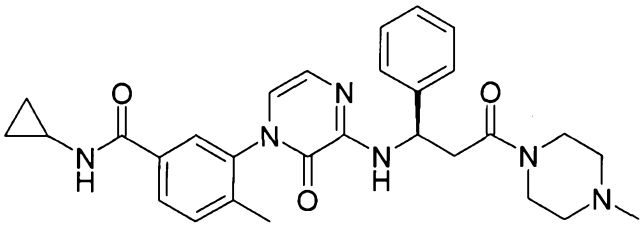
MS: APCI(+ve) 409 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.43 (1H, d), 8.03 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.39 - 7.36 (1H, m),

7.34 (1H, d), 7.32 - 7.26 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)。

實例131

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R)-3-(4-甲基-1-哌啡基)-3-側氧基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



添加氯化異-丙基鎂(在四氫呋喃中之2M溶液，1.3毫升)至(βR)-β-[[4-[5-[(環丙胺基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氫-3-側氧基吡啡基]胺基]-苯丙酸1,1-二甲基乙酯(實例87，100毫克)、1-甲基哌啡(0.2毫升)及四氫呋喃(2毫升)之攪拌混合物。於60℃下在微波器內加熱該反應混合物，費時20分鐘，然後冷却至室溫並經飽和水性NH_4Cl中止反應。在乙酸乙酯內萃取該混合物。真空濃縮有機相。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到如固體之標題化合物(60毫克)。

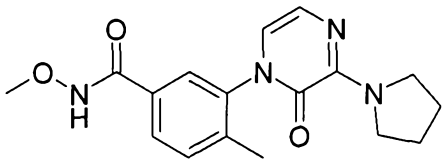
MS: APCI(+ve) 415 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.44及8.39 (1H, 2 × d), 7.91 - 7.83 (2H, m), 7.74及7.72 (1H, 2 × d), 7.49及7.48 (1H, 2 × d), 7.43 - 7.36 (2H, m), 7.31及7.30 (2H, 2 × t), 7.25 - 7.18 (1H, m), 6.797及6.794 (1H, 2 × d), 6.683及6.679 (1H, 2 × d),

5.47 (1H, m), 3.45 - 3.30 (8H, m), 3.19 (1H, dd), 2.88 - 2.80 (1H, m), 2.76 (1H, dd), 2.13, 2.11, 2.10, 2.08 (6H, 4 × s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)。

實例132

N-甲氧基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-(1-吡咯啶基)-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



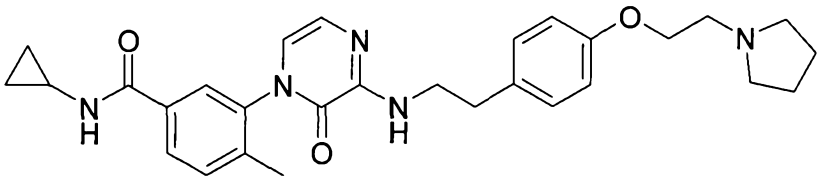
使用實例126所述之方法，自3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 329 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 11.81 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.50 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.78 (1H, d), 3.91 - 3.72 (4H, m), 3.70 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.96 - 1.82 (4H, m)。

實例133

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[2-[4-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯基



添加三乙胺(0.17毫升)及4-(2-胺基乙基)-酚(34毫克)至3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.1克)在四氫呋喃(2毫升)中之攪拌溶液內。攪拌

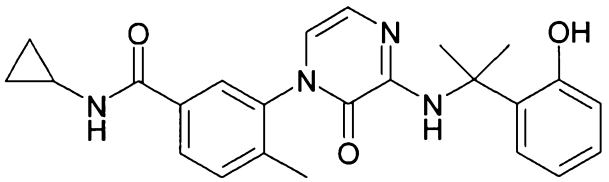
該反應混合物，費時12小時並添加1-(2-氯乙基)-吡咯啶鹽酸鹽(120毫克)、碳酸銫(646毫克)及N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)。於130℃下在微波器內加熱該混合物，費時100分鐘。使該反應混合物冷却至室溫並經飽和$NaHCO_3$中止反應。以二氯甲烷萃取該混合物。以水及鹽液清洗所匯集有機化合物，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並移除溶劑。使產物溶解在四氫呋喃(3毫升)中，繼而一份一份地添加環丙胺(0.15毫升)及溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，0.75毫升)。在氮氣下攪拌該反應混合物，費時1小時，然後添加乙醇(2毫升)、甲酸銨(300毫克)及10%碳載鈀(30毫克)。於100℃下在微波器內加熱該反應混合物，費時60分鐘，過濾並經乙醇清洗。真空濃縮濾液。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到標題化合物(60毫克)。

MS: APCI(+ve) 502 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.29 (1H, t), 7.17 - 7.12 (2H, m), 6.89 - 6.84 (3H, m), 6.68 (1H, d), 4.02 (2H, t), 3.60 - 3.44 (2H, m), 2.88 - 2.78 (3H, m), 2.76 (2H, t), 2.54 - 2.46 (4H, m), 2.09 (3H, s), 1.71 - 1.65 (4H, m), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.58 - 0.53 (2H, m)。

實例134

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



a)α,α-二甲基-2-(苯氧基甲氧基)-苯甲胺

在氮氣下攪拌無水氯化鈰(1.0克)在無水四氫呋喃(10毫升)中之懸浮液，費時30分鐘，然後冷却至-78℃。添加甲基鋰在二乙醚(1.6M，3毫升)中之溶液，並攪拌該反應混合物，費時30分鐘，添加2-(苯基甲氧基)-苯甲腈(0.3克)在四氫呋喃(2毫升)中之溶液。攪拌該反應並逐漸溫熱至-10℃，然後冷却至-78℃，並經濃氨液中止反應。攪拌該混合物，費時12小時，然後過濾並以乙酸乙酯清洗固體。分離有機相並使水性相經乙酸乙酯萃取兩次。以水、鹽液清洗所匯集有機化合物，然後在Na_2SO_4上乾燥，過濾並真空濃縮。使用SCX層析法進行純化以得到副標題化合物(360毫克)。

b)N-環丙基-3-[3-[[1-(2-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

添加N,N-二異丙基乙胺(200微升)及α,α-二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺(360毫克)至微波小玻瓶所含之3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.4克)在四氫呋喃(3毫升)內之攪拌溶液中。於120℃下在微波器內加熱該反應，費時100分鐘。使該反應混合物冷却至室溫並添加環丙胺(0.5毫升)。一滴滴添加溴化環戊基鎂溶液(在二乙醚2M，3毫升)。攪拌該反應混合物，費時30分鐘。添加乙醇及飽和水性NH_4Cl並以乙酸乙酯萃取該

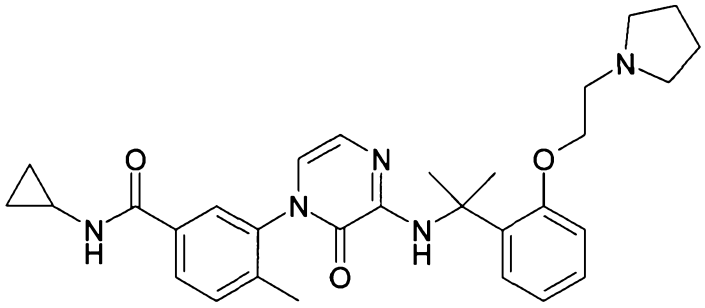
混合物。以鹽液清洗所匯集有機化合物，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並真空濃縮。使殘留物溶解在乙醇(3毫升)中並添加甲酸銨(0.3克)及10%碳載鈀(40毫克)。於100℃下在微波器內加熱該反應混合物，費時30分鐘，然後於60℃下加熱90分鐘，接著冷却至室溫，然後過濾並經乙醇清洗。真空濃縮濾液。純化(SiO_2層析法，使用異-己烷：乙酸乙酯進行溶析)該殘留物以得到如固體之標題化合物(330毫克)。

MS: APCI(+ve) 419 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 9.50 (1H, s), 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.06 - 7.01 (1H, m), 6.99 - 6.97 (1H, m), 6.79 - 6.72 (2H, m), 6.70 (1H, d), 6.64 (1H, d), 2.89 - 2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.85 (3H, s), 1.82 (3H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m)。

實例135

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



添加N-(2-氯乙基)-吡咯啶鹽酸鹽(0.12克)及碳酸銫(0.47克)至N-環丙基-3-(3-(2-(2-羥基苯基)丙-2-基胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例134，0.1克)在

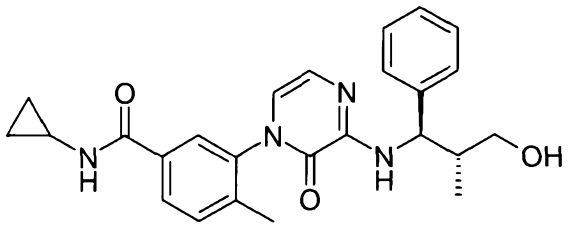
N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)中之攪拌溶液內，於80℃在氮氣下攪拌該反應，費時12小時。2小時後，再添加N-(2-氯乙基)-吡咯啶鹽酸鹽(0.12克)及碳酸銫(0.47克)。於100℃下攪拌該反應混合物，費時10小時，然後於90℃下攪拌10小時。添加乙酸乙酯並以水及鹽液清洗該混合物。在Na_2SO_4上乾燥有機相，過濾並真空濃縮。藉製備性HPLC(Gemini柱：乙腈/0.1%/氨流動相)而純化以得到標題化合物(34毫克)。

MS: APCI(+ve) 516 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.42 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.21 - 7.16 (1H, m), 6.98 (1H, d), 6.92 - 6.86 (2H, m), 6.65 (1H, d), 6.62 (1H, d), 4.06 - 3.94 (2H, m), 2.88 - 2.80 (1H, m), 2.79 (2H, t), 2.52 - 2.43 (4H, m), 2.09 (3H, s), 1.83 (6H, s), 1.69 - 1.61 (4H, m), 0.72 - 0.66 (2H, m), 0.57 - 0.51 (2H, m)。

實例136

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



a)(2S)-3-[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲矽烷基]氧基]-N-甲氧基-N,2-二甲基-丙醯胺

於0℃下，一滴滴添加氯化異-丙基鎂溶液(在四氫呋喃

中2M，28毫升)至(2S)-3-(第三-丁基-二苯基-矽烷氧基)-2-甲基-丙酸甲酯(Eur. J. Org. Chem. 2006, 3645, 7.5克)、O,N-二甲基羥胺鹽酸鹽(2.55克)及四氫呋喃(65毫升)之攪拌混合物內。該混合物經飽和水性NH_4Cl中止反應後，在乙酸乙酯內進行萃取。在Na_2SO_4上乾燥有機相，過濾並真空濃縮以得到如固體之粗產物(8.1克)。

^1H NMR δ($CDCl_3$, 400MHz) 7.72 - 7.62 (4H, m), 7.45 - 7.34 (6H, m), 3.93 (1H, dd), 3.66 (3H, s), 3.59 (1H, dd), 3.20 (3H, s), 3.26 - 3.14 (1H, m), 1.08 (3H, d), 1.03 (9H, s)。

b)(R)-N-[(1R,2R)-3-[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲矽烷基]氧基]-2-甲基-1-苯基丙基]-2-甲基-2-丙亞磺醯胺

於0℃下，一滴滴添加氫化二異丁基鋁在四氫呋喃(1M，50毫升)中之溶液至(2S)-3-[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲矽烷基]氧基]-N-甲氧基-N,2-二甲基-丙醯胺(實例136a，6.2克)在四氫呋喃(40毫升)中之攪拌溶液內。攪拌該混合物，費時30分鐘，然後倒入乙酸乙酯(250毫升)及2M鹽酸(100毫升)之混合物內。以鹽液清洗有機相，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並真空濃縮以得到粗醚。先後添加四氫呋喃(30毫升)及(R)-(+)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺(2.6克)及乙氧化鈦(10毫升)。於室溫下攪拌該混合物，費時90分鐘，然後經乙酸乙酯(300毫升)稀釋且經鹽液(100毫升)中止反應。攪拌該混合物，費時1小時。分離有機相，在Na_2SO_4上乾燥，經由賽力特矽藻土墊而過濾並真空濃縮以得到該粗亞磺醯亞胺，使其溶解在無水二氯甲烷(90毫升)中並使該溶液冷却至-50℃。

一滴滴添加溴化苯基鎂在二乙醚(3M，13毫升)中之溶液並以3小時將該反應混合物溫熱至0℃，經飽和水性NH_4Cl(150毫升)中止反應且經二氯甲烷萃取。在Na_2SO_4上乾燥有機相，過濾並真空濃縮。純化(SiO_2層析法，以異-己烷：乙酸乙酯(0-100%)進行溶析)該殘留物以得到副標題化合物(5.2克)。

^1H NMR δ($CDCl_3$, 400MHz) 7.66 - 7.62 (3H, m), 7.59 - 7.55 (3H, m), 7.45 - 7.22 (14H, m), 4.59 (1H, dd), 3.87 (1H, d), 3.55 (1H, dd), 3.40 (1H, dd), 2.23 (1H, m), 1.16 (9H, s), 1.06 (9H, s), 0.88 (3H, d)。

c)3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡咔基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

於50℃下攪拌(R)-N-[(1R,2R)-3-[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲矽烷基]氧基]-2-甲基-1-苯基丙基]-2-甲基-2-丙亞磺醯胺(實例136b，5.2克)、甲醇(25毫升)及氯化氫在1,4-二噁烷(4M，25毫升)中之溶液的混合物，費時7小時並於室溫下靜置70小時。真空濃縮該混合物並以醚清洗殘留物以得到粗胺鹽酸鹽(2.0克)。先後添加3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡咔-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，3.5克)及N,N-二異丙基乙胺(4毫升)與四氫呋喃(50毫升)。於50℃下攪拌該混合物，費時24小時。冷却至室溫後，以乙酸乙酯(200毫升)稀釋該混合物並經飽和水性$NaHCO_3$清洗。在Na_2SO_4上乾燥有機相，過濾並真空濃縮。在氮氣氛下添加乙醇(50毫升)，繼而添加濕碳載鈀(10%，227毫克)、甲酸銨(3克)及N,N-二異

丙基乙胺(2毫升)。於70℃下攪拌該混合物，費時2小時，冷却至室溫，經由賽力特矽藻上墊而過濾並真空濃縮。以乙酸乙酯(200毫升)稀釋殘留物並經水清洗。在Na_2SO_4上乾燥有機相並真空濃縮以得到副標題化合物(3.5克)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 7.96 (1H, d), 7.91 及 7.88 (1H, 2 × d), 7.84及7.79 (1H, 2 × d), 7.58及7.56 (1H, 2 × d), 7.43 - 7.36 (2H, m), 7.31 (2H, t), 7.25 - 7.19 (1H, m), 6.76及6.755 (1H, 2 × d), 6.662及6.657 (1H, 2 × d), 5.02 (1H, dd), 4.77 (1H, d), 3.86及3.84 (3H, 2 × s), 3.22 - 3.14 (2H, m), 2.29 - 2.13 (1H, m), 2.16及2.09 (3H, 2 × s), 0.87 (3H, d)。

d)N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

於0℃下，一滴滴添加氯化異-丙基鎂溶液(在四氫呋喃中2M，5.5毫升)至3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例136c，500毫克)、環丙胺(0.3毫升)及四氫呋喃(20毫升)之攪拌混合物內。15分鐘後，以飽和水性NH_4Cl中止該反應並經乙酸乙酯萃取。在Na_2SO_4上乾燥有機相，過濾並真空濃縮以得到粗標題產物(525毫克)，藉製備性HPLC(Gemini柱：0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到標題化合物。

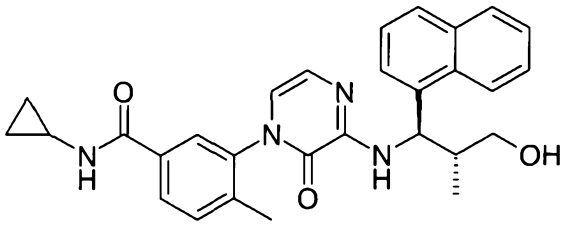
MS: APCI(+ve) 433 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.45及8.38 (1H, 2 × d), 7.97 - 7.83 (2H, m), 7.75及7.70 (1H, 2 × d), 7.49及7.47 (2H, 2 × d), 7.44 - 7.20 (5H, m), 6.77及6.76 (1H, 2 × d), 6.65及6.64

(1H, 2 × d), 5.05 - 4.99 (1H, m), 4.80及4.74 (1H, 2 × t), 3.23 - 3.12 (2H, m), 2.90 - 2.79 (1H, m), 2.30 - 2.13 (1H, m), 2.12及2.05 (3H, 2 × s), 0.87 (3H, d), 0.72 - 0.63 (2H, m), 0.60 - 0.50 (2H, m)。

實例137

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-(1-萘基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



a)3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-(1-萘基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

使用實例136c所述之方法，自(2S)-3-[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲矽烷基]氧基]-N-甲氧基-N,2-二甲基-丙醯胺(實例136A)及溴化1-萘基鎂製備標題化合物。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.34及8.33 (1H, 2 × d), 8.05 (1H, d), 7.98及7.84 (1H, 2 × d), 7.88 (1H, d), 7.80 (1H, t), 7.61 (1H, t), 7.56 - 7.37 (4H, m), 7.16 (1H, d), 6.90 (1H, d), 6.54 - 6.46 (1H, m), 6.45及6.44 (1H, 2 × d), 3.93及3.88 (3H, 2 × s), 3.71 - 3.63 (1H, m), 3.49 - 3.40 (1H, m), 2.55 - 2.38 (1H, m), 2.31及2.17 (3H, 2 × s), 0.76及0.75 (3H, 2 × d)。

b)N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-(1-萘基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

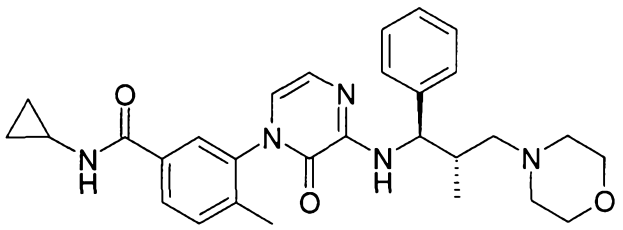
使用實例136c所述之方法，自3-[3-((1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-萘-1-基-丙胺基)-2-側氧基-2H-吡啡-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例137a)製備標題化合物

MS: APCI(+ve) 483 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.47 - 8.36 (2H, m), 7.95 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.77 及 7.71 (1H, 2 × d), 7.65 - 7.45 (6H, m), 6.73及6.72 (1H, 2 × d), 6.67及6.67 (1H, 2 × d), 6.08 (1H, dd), 4.87及4.83 (1H, 2 × t), 3.35 - 3.26 (2H, m), 2.90 - 2.78 (1H, m), 2.41 - 2.30 (1H, m), 2.15及2.06 (3H, 2 × s), 0.87 (3H, d), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.60 - 0.50 (2H, m)。

實例138

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(4-嗎啉基)-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



a)N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2R)-2-甲基-3-側氧基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

於25℃下，一滴滴添加迪斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷(600毫克)在二氯甲烷(3毫升)中之溶液至N-環丙基-3-(3-((1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-苯基丙胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例136，405毫克)在二氯甲烷(4毫升)中之溶液內。於25℃下攪拌所形成混合物，費時30

分鐘。以飽和水性Na_2SO_3(7毫升)及飽和水性$NaHCO_3$中止該反應混合物之反應。攪拌該混合物，費時15分鐘，並經二氯甲烷萃取。在Na_2SO_4上乾燥有機相，過濾並蒸發以得到粗產物(475毫克)，其不需純化即可用於下一步驟。

b)N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(4-嗎啉基)-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

先後添加嗎啉(0.2毫升)及三乙醯氧基硼氫化鈉(70毫克)至N-環丙基-4-甲基-3-[3-((1R,2R)-2-甲基-3-側氧基-1-苯基-丙胺基)-2-側氧基-2H-吡啡-1-基]-苯甲醯胺(實例138a，135毫克)在二氯甲烷(4毫克)中之溶液內。於室溫下攪拌該反應。費時17小時並經飽和水性$NaHCO_3$中止反應。攪拌該混合物，費時15分鐘並經二氯甲烷萃取。真空濃縮有機相。藉製備性HPLC(Gemini柱：0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到標題化合物(45毫克)。

MS: APCI(+ve) 502 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 9.23 及 9.08 (1H, 2 × d), 8.45及8.41 (1H, 2 × d), 7.87 (1H, dd), 7.74及7.70 (1H, 2 × d), 7.49及7.48 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.21 (5H, m), 6.732及6.73 (1H, 2 × d), 6.64 (1H, d), 5.07 (1H, dd), 3.79 - 3.58 (4H, m), 2.89 - 2.79 (1H, m), 2.37 - 2.21 (3H, m), 2.14 (1H, m), 2.11及2.06 (3H, 2 × s), 2.02 - 1.94 (2H, m), 0.79及0.78 (3H, 2 × d), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)。

使用實例138所述之通用程序，自對應醇及胺製備以下實例139-157(表3)(在某些反應中係獲得非對映異構物之混

合物。異構物係藉製備性HPLC而分離)。

實例139

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(4-甲基-1-哌啡基)-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例140

3-[3-[[(1R,2S)-3-(4-乙醯基-1-哌啡基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

實例141

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(1-哌啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例142

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(1-吡咯啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例143

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(二甲胺基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例144

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-(1-萘基)-3-(1-吡咯啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例145

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(4-嗎啉基)-1-(1-萘基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例146

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(二乙胺基)-2-甲基-1-萘基丙基]

胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例147

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(2R)-2-(甲氧基甲基)-1-吡咯啶基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例148

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-[(2R)-2-(甲氧基甲基)-1-吡咯啶基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例149

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(2S)-2-(甲氧基甲基)-1-吡咯啶基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例150

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-[(2S)-2-(甲氧基甲基)-1-吡咯啶基]-2-甲基-苯基丙基]-2-側氧基-(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例151

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[4-(羥甲基)-1-哌啶基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例152

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(4-羥基-1-哌啶基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例153

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(1,1-二甲基乙基)胺基]-2-甲基

-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例154

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(1,1-二甲基乙基)甲胺基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例155

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[[2-(二甲胺基)乙基]胺基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

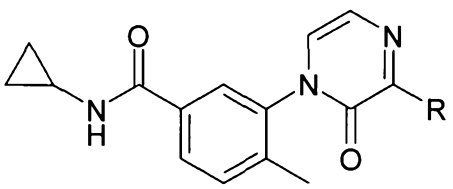
實例156

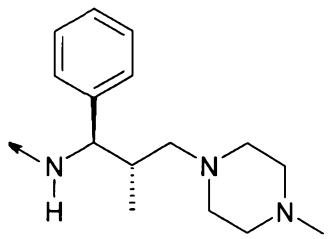
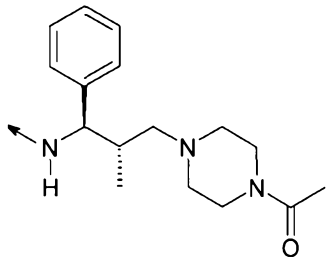
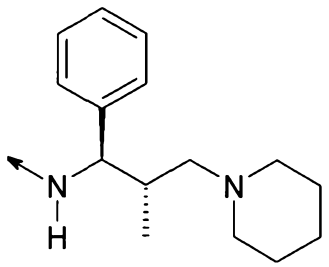
N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[[2-(二甲胺基)乙基]甲胺基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

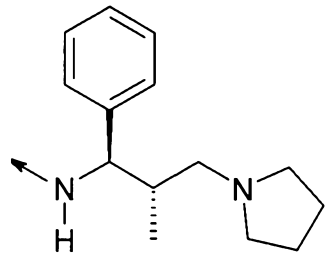
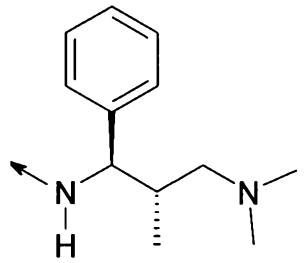
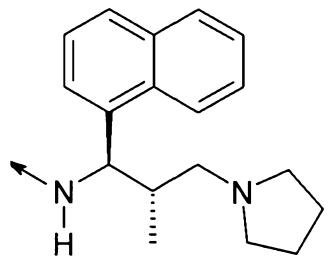
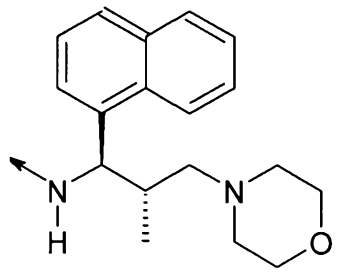
實例157

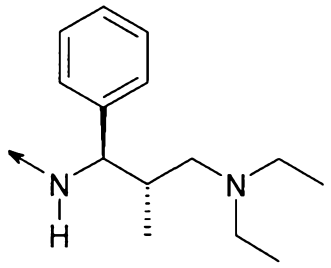
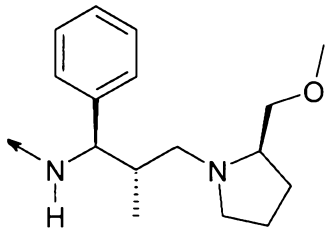
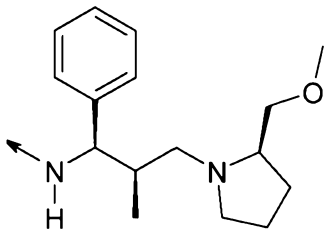
N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(2,2-二甲基丙基)胺基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

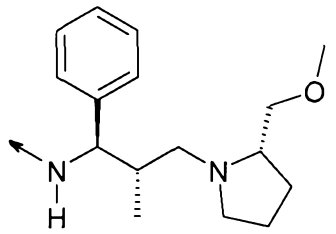
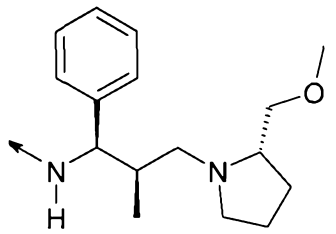
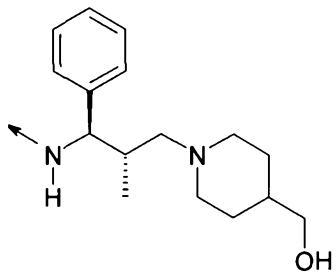
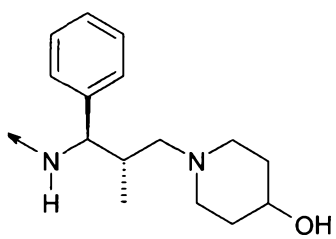
表3

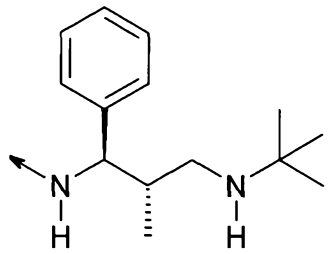
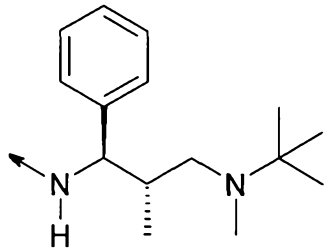
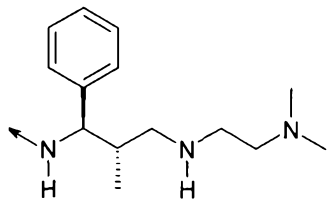
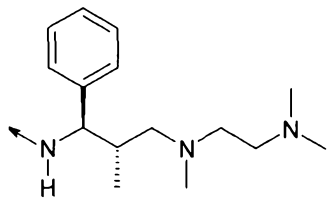


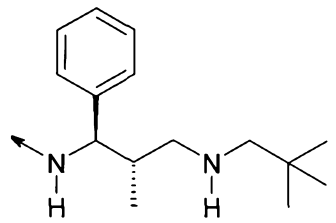
實例	R	MS [M+H]$^+$ m/z	^{1}H NMR δ (DMSO-d$_6$)
139		515	8.78 及 8.69 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, dd), 7.74 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.48 及 7.47 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.29 (5H, m), 7.27 - 7.21 (2H, m), 6.75 及 6.74 (1H, 2 × d), 6.641 及 6.635 (1H, 2 × d), 5.03 (1H, m), 2.90 - 2.79 (1H, m), 2.46 - 2.29 (2H, m), 2.20 - 2.13 (8H, m), 2.11 - 2.06 (2H, m), 2.11 及 2.05 (3H, 2 × s), 1.93 - 1.83 (1H, m), 0.80 (3H, d), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.60 - 0.50 (2H, m)
140		543	9.32 及 9.17 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, dd), 7.74 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.47 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.21 (5H, m), 6.735 及 6.73 (1H, 2 × d), 6.64 (1H, d), 5.08 (1H, dd), 3.67 - 3.43 (5H, m), 2.90 - 2.78 (1H, m), 2.37 - 2.13 (5H, m), 2.11 及 2.05 (3H, 2 × s), 2.01 - 1.94 (1H, m), 1.96 及 1.955 (3H, 2 × s), 0.79 及 0.78 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
141		500	9.32 及 9.21 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.41 (1H, 2 × d), 7.87 (1H, dd), 7.74 及 7.71 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.20 (5H, m), 6.71 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.06 (1H, dd), 2.89 - 2.80 (1H, m), 2.58 - 2.41 (1H, m), 2.30 - 2.16 (2H, m), 2.16 - 2.02 (1H, m), 2.11 及 2.05 (3H, 2 × s), 1.95 - 1.86 (1H, m), 1.75 - 1.63 (2H, m), 1.64 - 1.51 (2H, m), 1.44 - 1.31 (2H, m), 0.77 及 0.76 (3H, 2 × d), 0.73 - 0.64 (2H, m), 0.60 - 0.51 (2H, m)

142		486	9.17 及 9.00 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, d), 7.74 及 7.69 (1H, 2 × d), 7.48 及 7.47 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.28 (4H, m), 7.28 - 7.21 (1H, m), 6.73 及 6.72 (1H, 2 × d), 6.62 (1H, d), 5.10 - 5.02 (1H, m), 2.89 - 2.79 (2H, m), 2.61 - 2.30 (4H, m), 2.11 及 2.04 (3H, 2 × s), 2.05 - 1.99 (1H, m), 1.82 - 1.64 (4H, m), 0.83 - 0.76 (3H, m), 0.73 - 0.63 (3H, m), 0.60 - 0.50 (2H, m)
143		460	8.80 及 8.62 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, d), 7.74 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.37 - 7.20 (5H, m), 6.735 及 6.73 (1H, 2 × d), 6.63 (1H, d), 5.10 - 5.03 (1H, m), 2.89 - 2.80 (1H, m), 2.49 - 2.32 (2H, m), 2.15 - 2.04 (9H, m), 1.97 - 1.90 (1H, m), 0.81 及 0.79 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
144		536	8.49 及 8.26 (1H, 2 × d), 8.46 及 8.41 (1H, 2 × d), 8.39 (1H, d), 7.94 (1H, dt), 7.86 (1H, d), 7.77 及 7.69 (1H, 2 × d), 7.63 - 7.45 (5H, m), 6.71 及 6.69 (1H, 2 × d), 6.64 及 6.63 (1H, 2 × d), 6.12 (1H, m), 2.59 - 2.38 (6H, m), 2.23 - 2.15 (1H, m), 2.13 及 2.04 (3H, 2 × s), 1.82 - 1.68 (4H, m), 0.82 及 0.80 (3H, 2 × d), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.60 - 0.50 (2H, m)
145		552	8.49 - 8.18 (3H, m), 7.95 及 7.87 (1H, 2 × d), 7.83 (1H, d), 7.77 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.63 - 7.45 (5H, m), 6.71 及 6.70 (1H, 2 × d), 6.65 及 6.64 (1H, 2 × d), 6.21 - 6.11 (1H, m), 3.77 - 3.58 (5H, m), 2.91 - 2.78 (1H, m), 2.41 - 2.24 (5H, m), 2.16 - 2.07 (1H, m), 2.13 及 2.05 (3H, 2 × s), 0.80 及 0.78 (3H, 2 × d), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m)

146		488	8.69 及 8.63 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.41 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, dd), 7.73 及 7.72 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.36 - 7.28 (4H, m), 7.27 - 7.19 (1H, m), 6.732 及 6.727 (1H, 2 × d), 6.64 (1H, d), 5.11 - 5.01 (1H, m), 2.90 - 2.79 (1H, m), 2.64 - 2.30 (5H, m), 2.28 - 2.13 (1H, m), 2.12 - 2.04 (1H, m), 2.10 及 2.05 (3H, 2 × s), 0.99 - 0.90 (6H, m), 0.81 (3H, t,), 0.73 - 0.64 (2H, m), 0.60 - 0.50 (2H, m)
147		530	9.00 及 8.97 (1H, 2 × d), 8.47 及 8.42 (1H, 2 × d), 7.86 及 7.72 (1H, 2 × d), 7.71 及 7.49 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.30 (4H, m), 7.28 - 7.21 (1H, m), 6.72 及 6.71 (1H, 2 × d), 6.63 及 6.62 (1H, 2 × d), 5.20 - 5.11 (1H, m), 3.44 - 3.37 (1H, m), 3.27 - 3.19 (1H, m), 3.22 及 3.21 (3H, 2 × s), 2.92 - 2.80 (2H, m), 2.58 - 2.31 (3H, m), 2.16 - 2.04 (1H, m), 2.11 及 2.07 (3H, 2 × s), 2.00 (1H, d), 1.88 - 1.70 (2H, m), 1.69 - 1.57 (1H, m), 1.54 - 1.42 (1H, m), 0.74 (3H, d), 0.72 - 0.65 (2H, m), 0.59 - 0.52 (2H, m)
148		530	8.44 及 8.37 (1H, 2 × d), 8.31 及 8.13 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, 2 × dt), 7.75 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.48 及 7.47 (1H, 2 × d), 7.44 - 7.37 (2H, m), 7.35 - 7.28 (2H, m), 7.25 - 7.18 (1H, m), 6.77 及 6.75 (1H, 2 × d), 6.65 及 6.63 (1H, 2 × d), 4.80 - 4.70 (1H, m), 3.34 - 3.27 (1H, m), 3.20 及 3.20 (3H, 2 × s), 3.17 - 3.10 (1H, m), 3.06 - 2.99 (1H, m), 2.90 - 2.80 (1H, m), 2.66 - 2.54 (1H, m), 2.30 - 2.10 (2H, m), 2.12 及 2.05 (3H, 2 × s), 1.85 - 1.73 (1H, m), 1.70 - 1.58 (2H, m), 1.51 - 1.39 (1H, m), 0.744 及 0.734 (3H, 2 × d), 0.71 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m)

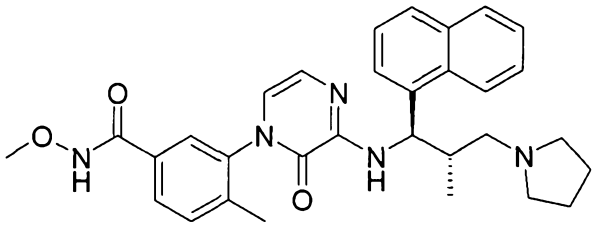
149		530	8.45 及 8.39 (1H, 2 × s), 8.18 及 7.94 (1H, 2 × d), 7.87 (1H, d), 7.76 及 7.70 (1H, 2 × s), 7.52 - 7.45 (1H, m), 7.43 - 7.29 (4H, m), 7.27 - 7.18 (1H, m), 6.81 - 6.74 (1H, m), 6.69 - 6.62 (1H, m), 4.98 - 4.87 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.18 - 3.08 (1H, m), 2.99 - 2.90 (1H, m), 2.89 - 2.80 (1H, m), 2.60 - 2.34 (4H, m), 2.21 - 1.96 (2H, m), 2.13 及 2.05 (3H, 2 × s), 1.86 - 1.71 (1H, m), 1.69 - 1.56 (2H, m), 1.53 - 1.40 (1H, m), 0.90 (3H, s), 0.74 - 0.64 (2H, m), 0.60 - 0.50 (2H, m)
150		530	9.02 - 8.95 (1H, m), 8.50 - 8.35 (1H, m), 7.90 - 7.83 (1H, m), 7.74 - 7.66 (1H, m), 7.53 - 7.44 (1H, m), 7.44 - 7.16 (5H, m), 6.76 - 6.58 (2H, m), 4.73 及 4.58 (1H, 2 × m), 3.43 - 3.31 (1H, m), 3.26 - 3.11 (4H, m), 3.08 - 2.97 (1H, m), 2.93 - 2.79 (1H, m), 2.6 - 2.4 (2H, m), 2.30 - 2.02 (5H, m), 1.88 - 1.59 (3H, m), 1.52 - 1.38 (1H, m), 0.78 - 0.62 (5H, m), 0.61 - 0.48 (2H, m)
151		530	9.08 及 8.87 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, dd), 7.74 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.37 - 7.21 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.10 - 5.02 (1H, m), 4.36 (1H, t), 3.18 (2H, t), 3.14 - 3.00 (1H, m), 2.89 - 2.79 (1H, m), 2.78 - 2.69 (1H, m), 2.12 及 2.05 (3H, 2 × s), 1.96 - 1.84 (2H, m), 1.80 - 1.70 (1H, m), 1.69 - 1.54 (2H, m), 1.50 - 1.37 (1H, m), 1.36 - 1.21 (2H, m), 0.80 及 0.78 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
152		516	9.18 及 9.06 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, dd), 7.74 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.47 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.21 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.06 (1H, dd), 4.49 (1H, d), 3.52 - 3.41 (1H, m), 2.93 - 2.78 (2H, m), 2.62 - 2.37 (2H, m), 2.25 - 2.00 (1H, m), 2.11 及 2.05 (3H, 2 × s), 1.98 - 1.45 (6H,

			m), 0.78 及 0.77 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
153		488	9.14 及 9.09 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.48 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.40 - 7.27 (4H, m), 7.26 - 7.19 (1H, m), 6.74 - 6.68 (1H, m), 6.63 - 6.58 (1H, m), 5.11 - 5.02 (1H, m), 2.89 - 2.79 (1H, m), 2.40 - 2.27 (2H, m), 2.25 - 2.13 (1H, m), 2.10 及 2.06 (3H, 2 × s), 1.01 (9H, s), 0.83 及 0.82 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
154		502	8.47 及 8.41 (1H, 2 × d), 8.08, 7.83 x 7.87 (2H, 3 × d), 7.75 及 7.73 (1H, 2 × s), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.28 (4H, m), 7.26 - 7.18 (1H, m), 6.75 (1H, d), 6.66 及 6.65 (1H, 2 × d), 5.14 及 5.05 (1H, 2 × dd), 2.90 - 2.79 (1H, m), 2.41 - 2.20 (2H, m), 2.14, 2.11, 2.09 及 2.07 (6H, 4 × s), 2.04 - 1.95 (1H, m), 0.96 及 0.94 (9H, 2 × s), 0.84 及 0.81 (3H, 2 × d), 0.73 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
155		503	8.69 及 8.54 (1H, 2 × d), 8.44 及 8.38 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, d), 7.74 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.47 (2 × d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (4H, m), 7.26 - 7.19 (1H, m), 6.75 及 6.74 (1H, 2 × d), 6.63 及 6.62 (1H, 2 × d), 5.03 (1H, dd), 2.90 - 2.78 (1H, m), 2.42 - 2.22 (7H, m), 2.12 及 2.05 (3H, 2 × s), 2.09 (6H, s), 0.84 (3H, d), 0.73 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m)
156		517	8.59 及 8.55 (1H, 2 × d), 8.46 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.87 (1H, d), 7.74 及 7.72 (1H, 2 × d), 7.50 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.40 - 7.29 (5H, m), 7.28 - 7.20 (1H, m), 6.751 及 6.747 (1H, 2 × d), 6.65 (1H, d), 5.11 - 5.03 (1H, m), 2.90 - 2.80 (1H, m), 2.45 - 2.28 (6H, m), 2.20, 2.18, 2.13, 2.11, 2.10 及 2.07 (12H, 6 × s), 2.04 - 1.96 (1H, m), 0.81 (3H, d), 0.74 -

			0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
157		502	8.48 - 8.36 (2H, m), 7.86 (1H, dd), 7.74 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 及 7. (1H, 2× d), 7.40 - 7.28 (4H, m), 7.26 - 7.18 (1H, m), 6.74 (1H, d), 6.63 及 6.62 (1H, 2 × d), 5.11 - 5.03 (1H, m), 2.91 - 2.78 (1H, m), 2.41 - 2.02 (5H, m), 2.11 及 2.05 (3H, 2 × s), 0.88 (9H, s), 0.85 (3H, d), 0.74 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m)

實例158

N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-(1-萘基)-3-(1-吡咯啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



a)4-甲基-3-[3-[[(1R,2R)-2-甲基-1-(1-萘基)-3-側氧基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

使用實例138a所述之方法，自3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-(1-萘基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例137a)製備副標題化合物

b)4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-(1-萘基)-3-(1-吡咯啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲酸甲酯

使用實例138b所述之方法，自4-甲基-3-[3-[[(1R,2R)-2-甲基-1-(1-萘基)-3-側氧基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲酸甲酯(實例158a)製備副標題化合物。

MS: APCI(+ve) 511 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 8.53 - 8.21 (2H, m), 8.03 - 7.75 (4H, m), 7.66 - 7.43 (6H, m), 6.75 - 6.57 (2H, m), 6.19 - 6.04 (1H, m), 3.87及3.84 (3H, s), 2.50 - 2.39 (6H, m), 2.29 - 2.18 (1H, m), 2.17及2.08 (3H, 2 × s), 2.50 - 2.39 (6H, m), 1.82 - 1.68 (4H, m), 0.82及0.80 (3H, 2 × d)。

c)N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-(1-萘基)-3-(1-吡咯啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

於室溫下，一滴滴添加氯化異-丙基鎂溶液(在二乙醚中2M，1.2毫升)至4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-(1-萘基)-3-(1-吡咯啶)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲酸甲酯(實例158b，90毫克)、鄰-甲基羥胺鹽酸鹽(65毫克)及四氫呋喃(2毫升)之攪拌混合物內。15分鐘後，以飽和水性NH_4Cl中止該反應並經乙酸乙酯萃取。在Na_2SO_4上乾燥有機相，過濾並真空濃縮。藉製備HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到如固體之標題化合物(65毫克)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 11.81及11.75 (1H, 2 × s), 8.40 (1H, dd), 8.57 - 8.18 (1H, m), 7.95 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.70 - 7.48 (6H, m), 6.72及6.70 (1H, 2 × d), 6.66 - 6.63 (1H, m), 6.16 - 6.06 (1H, m), 3.71及3.68 (3H, 2 × s), 2.64 - 2.40 (4H, br), 2.27 - 2.11 (1H, br), 2.14及2.05 (3H, 2 × s), 1.82 - 1.68 (4H, br), 0.89 - 0.77 (3H, br)。

使用實例158所述之方法，自對應醇(實例136或137a)及胺製備以下化合物159-161(表4)。

實例159

N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(1-吡咯啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

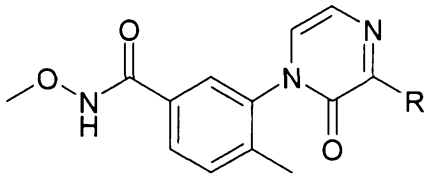
實例160

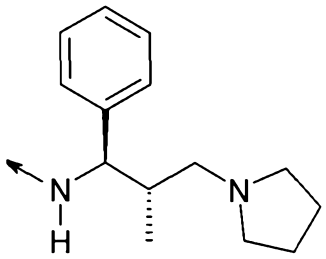
N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(4-嗎啉基)-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

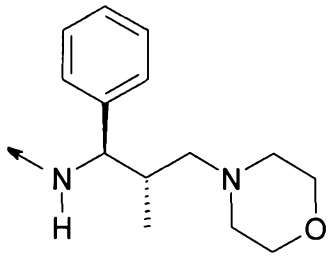
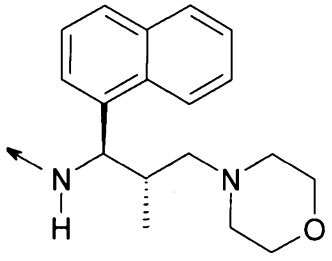
實例161

N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(4-嗎啉基)-1-(1-萘基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

表4

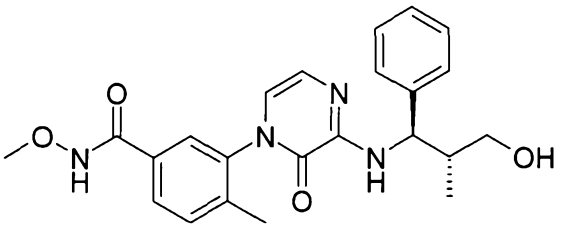


實例	**R**	**MS $[M+H]^+$ m/z**	**^{1}H NMR δ(DMSO-d_6)**
159		476	11.84 及 11.76 (1H, 2 × s), 9.46 - 9.29 (1H, m), 7.79 (1H, d), 7.69 及 7.64 (1H, 2 × s), 7.60 - 7.22 (5H, m), 6.84 及 6.83 (1H, 2 × d), 6.76 及 6.75 (1H, 2 × d), 5.23 - 5.09 (1H, m), 3.71 及 3.68 (3H, 2 × s), 3.64 - 3.48 (2H, m), 3.19 - 2.77 (3H, m), 2.65 - 2.54 (1H, m), 2.16 及 2.08 (3H, 2 × s), 2.01 - 1.78 (5H, m), 1.06 及 1.05 (3H, 2 × d)

160		492	9.24 及 9.09 (1H, 2 × d), 7.79 (1H, d), 7.65 及 7.61 (1H, 2 × d), 7.52 及 7.51 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.21 (6H, m), 6.73 (1H, d), 6.643 及 6.639 (1H, 2 × d), 5.07 (1H, dd), 3.81 - 3.59 (4H, m), 3.71 及 3.69 (3H, 2 × s), 2.35 - 2.22 (3H, m), 2.21 - 2.09 (1H, m), 2.12 及 2.07 (3H, 2 × s), 1.98 (1H, dd), 0.79 及 0.78 (3H, 2 × d)
161		542	11.81 及 11.75 (1H, 2 × s), 8.49 - 8.18 (2H, m), 7.95 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.70 - 7.48 (6H, m), 6.72 及 6.70 (1H, 2 × d), 6.65 及 6.645 (1H, 2 × d), 6.21 - 6.13 (1H, m), 3.75 - 3.60 (4H, m), 3.71 及 (3H, 2 × s), 2.61 - 2.42 (4H, m), 2.42 - 2.26 (2H, m), 2.14 及 2.06 (3H, 2 × s), 2.07 (1H, m), 0.80 及 0.78 (3H, 2 × d)

實例162

3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-甲氧基-4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽



於0℃下，一滴滴添加氯化異-丙基鎂溶液(在四氫呋喃中2M，5.5毫升)至3-[3-((1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-苯基-丙胺基)-2-側氧基-2H-吡啡-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例136c，374毫克)、鄰-甲基羥胺鹽酸鹽(200毫克)及四氫呋喃(5毫升)之攪拌混合物內。15分鐘後，以飽和水性NH_4Cl中止該反應並經乙酸乙酯萃取。在Na_2SO_4上乾燥有機相，過

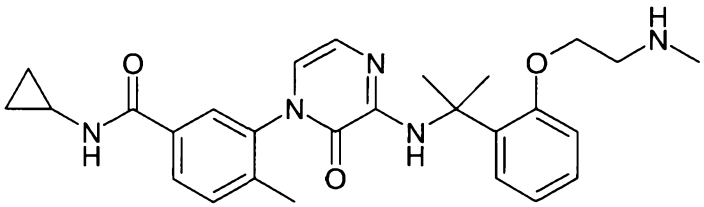
濾並真空濃縮以得到粗標題產物(392毫克)。藉製備HPLC(Gemini柱，0.1% TFA：乙腈溶離劑)而純化以得到標題化合物。

MS: APCI(+ve) 423 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6, 400MHz) 11.77 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.68及7.62 (1H, 2 × s), 7.51 (1H, t), 7.42 (2H, t), 7.33 (2H, t), 7.24 (1H, t), 6.80 - 6.75 (1H, m), 6.71 - 6.66 (1H, m), 5.04 - 4.97 (1H, m), 3.71及3.68 (3H, 2 × s), 3.23 - 3.12 (2H, m), 2.31 - 2.20 (1H, m), 2.14及2.07 (3H, 2 × s), 0.88 (3H, d)。

實例163

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



添加碳酸鉀(330毫克)及1-溴-2-氯乙烷(0.2毫升)至N-環丙基-3-(3-(2-(2-羥基苯基)丙-2-基胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例134，0.1克)在乙腈(5毫克)中之攪拌溶液內，於83℃在氮氣下攪拌該反應混合物，費時16小時，然後真空濃縮。以水處理殘留物並經二氯甲烷萃取。以鹽液清洗有機相，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並真空濃縮。以33%甲胺在乙醇(3毫升)中之溶液處理該殘留物(120毫克)並於100℃下在微波器內加熱60分鐘。真空濃縮該混合物。藉裝備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)

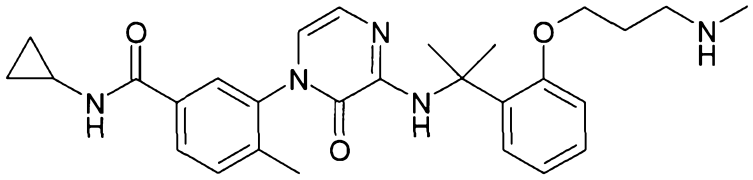
而純化以得到如固體之標題化合物(65毫克)。

MS: APCI(+ve) 476 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.22 - 7.17 (1H, m), 6.97 (1H, d), 6.94 - 6.85 (2H, m), 6.67 (1H, d), 6.63 (1H, d), 4.04 - 3.92 (2H, m), 2.89 - 2.80 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.83 (6H, s), 0.71 - 0.66 (2H, m), 0.57 - 0.52 (2H, m)。

實例164

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[3-(甲胺基)丙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



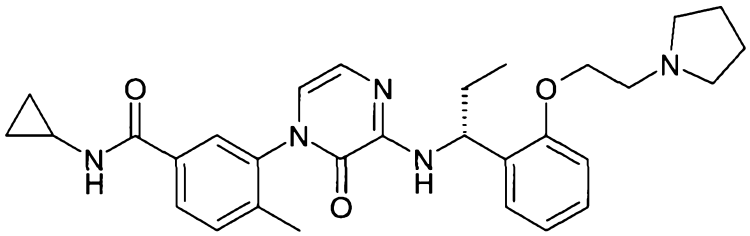
使用實例163所述之方法，自N-環丙基-3-(3-(2-(2-羥基苯基)丙-2-基胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例134)及1-溴-3-氯丙烷製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 490 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.23 - 7.17 (1H, m), 6.98 - 6.88 (3H, m), 6.67 (1H, d), 6.64 (1H, d), 4.05 - 3.93 (2H, m), 2.88 - 2.39 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.00 - 1.91 (2H, m), 1.85 (3H, s), 1.83 (3H, s), 0.72 - 0.67 (2H, m), 0.57 - 0.53 (2H, m)。

實例165

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(1R)-1-[2-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



a)(S)-2-甲基-N-[(1R)-1-[2-(2-羥基乙氧基)苯基]丙基]-2-丙亞磺醯胺及(S)-2-甲基-N-[(1S)-1-[2-(2-羥基乙氧基)苯基]丙基]-2-丙亞磺醯胺

添加(S)-2-甲基-2-丙亞磺醯胺(398毫克)及無水硫酸銅(II)(1.15克)至2-(2-羥基乙氧基)-苯甲醛(0.5克)在二氯甲烷15毫升)中之攪拌溶液內。攪拌該反應混合物，費時72小時，然後過濾並真空濃縮。以二氯甲烷(15毫升)處理殘留物並冷却至-78℃。一滴滴添加氯化乙基鎂在四氫呋喃之溶液(2M，4.5毫升)。於-78℃下攪拌該混合物。費時1小時並以2小時使其溫熱至10℃，然後經飽和NH_4Cl溶液中止反應。以二氯甲烷萃取混合物。以鹽液清洗所匯集有機化合物，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並真空濃縮。純化(SiO_2層析法，使用1:1乙酸乙酯/異-己烷進行溶析)以得到兩種副標題化合物。(S)-2-甲基-N-[(1R)-1-[2-(2-羥基乙氧基)苯基]丙基]-2-丙基磺醯胺(330 毫克)

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6, 400MHz) 7.29 (1H, dd), 7.20 - 7.15 (1H, m), 6.96 - 6.88 (2H, m), 5.17 (1H, d), 4.90 (1H, t), 4.53 (1H, d), 4.04 - 3.93 (2H, m), 3.73 (2H, q), 1.86 - 1.67 (2H,

m), 1.05 (9H, s), 0.82 (3H, t)。

(S)-2-甲基-N-[(1S)-1-[2-(2-羥基乙氧基)苯基]丙基]-2-丙亞磺醯胺(360 毫克)

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6, 400MHz) 7.32 (1H, dd), 7.21 - 7.16 (1H, m), 6.97 - 6.87 (2H, m), 5.35 (1H, d), 4.92 (1H, t), 4.43 - 4.37 (1H, m), 4.06 - 3.95 (2H, m), 3.73 (2H, q), 1.81 - 1.62 (2H, m), 1.11 (9H, s), 0.82 (3H, t)。

b)N-環丙基-3-[3-[[(1R)-1-[2-(2-羥基乙氧基)苯基]丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

於室溫下攪拌(S)-2-甲基-N-[(1R)-1-[2-(2-羥基乙氧基)苯基]丙基]-2-丙亞磺醯胺(實例165a，330毫克)、甲醇(10毫升)、及氯化氫在1,4-二噁烷中之溶液(4M，4毫升)的混合物，費時17小時。真空濃縮該混合物。以3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，400毫克)、三乙胺(0.92毫升)及四氫呋喃(5毫升)處理殘留物。於室溫下攪拌該混合物，費時5天，然後一滴滴添加環丙胺(0.5毫升)及溴化環戊基鎂(在二乙醚中之2M溶液，5毫升)。攪拌該混合物，費時15分鐘，經飽和NH_4Cl溶液中止反應並經乙酸乙酯萃取。以鹽液清洗所匯集有機化合物，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並真空濃縮。添加經乙醇(5毫升)處理過之殘留物，繼而添加甲酸銨(0.42克)及10%碳載鈀(60毫克)。於100℃下在微波器內加熱該反應混合物，費時2小時，然後冷却至室溫，過濾並經乙醇清洗。真空濃縮濾液。以二氯甲烷處理該殘留物並經鹽液清洗，在Na_2SO_4上乾燥，過濾

並真空濃縮以得到粗產物(410毫克)，其不需純化即可用於下一步驟。

c)N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(1R)-1-[2-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

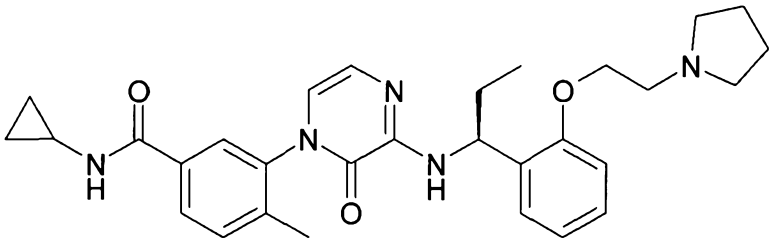
於0℃下添加甲磺醯氯(0.21毫升)至N-環丙基-3-[3-[[(1R)-1-[2-(2-羥基乙氧基)苯基]丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺(410毫克)及三乙胺(0.5毫升)在二氯甲烷(10毫升)中之攪拌溶液內。於0℃下攪拌該混合物，費時1小時並於室溫下攪拌1小時。添加水並分有機相，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並真空濃縮。以二氯甲烷(10毫升)及吡咯啶(0.73毫升)處理該殘留物並於室溫下攪拌該混合物，費時24小時。真空濃縮該混合物。藉製備性HPLC(Gemini柱，0.1%氨：乙腈溶離劑)而純化以得到如固體之標題化合物(147毫克)。

MS: APCI(+ve) 516 ($M+H^+$)。

^1H NMR δ (DMSO-d_6, 400MHz) 8.44 (0.5H, d), 8.40 (0.5H, d), 7.88 - 7.84 (1H, m), 7.77 (0.5H, d), 7.71 (0.5H, d), 7.51 - 7.46 (1H, m), 7.40 - 7.35 (1H, m), 7.31 - 7.25 (1H, m), 7.23 - 7.17 (1H, m), 7.03 - 6.98 (1H, m), 6.92 - 6.86 (1H, m), 6.81 - 6.78 (1H, m), 6.69 - 6.65 (1H, m), 5.26 - 5.19 (1H, m), 4.15 - 4.08 (2H, m), 2.88 - 2.80 (3H, m), 2.60 - 2.52 (4H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.07 (1.5H. s), 1.90 - 1.79 (2H, m), 1.71 - 1.65 (4H, m), 0.89 - 0.82 (3H, m), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.58 - 0.51 (2H, m)。

實例166

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[(1S)-1-[2-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



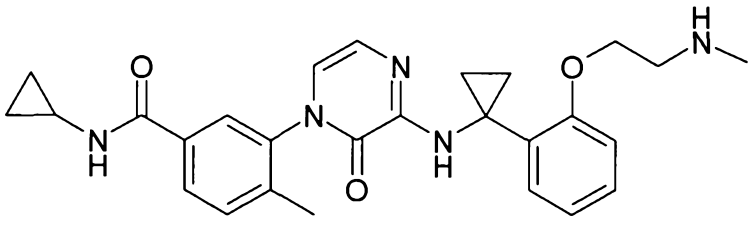
使用實例165v及165c所述之方法，自(S)-2-甲基-N-[(1S)-1-[2-(2-羥基乙氧基)苯基]丙基]-2-丙亞磺醯胺(實例165a)製備標題化合物

MS: APCI(+ve) 516 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6, 400MHz) 8.44 (0.5H, d), 8.40 (0.5H, d), 7.88 - 7.84 (1H, m), 7.77 (0.5H, d), 7.71 (0.5H, d), 7.51 - 7.46 (1H, m), 7.40 - 7.35 (1H, m), 7.31 - 7.25 (1H, m), 7.23 - 7.17 (1H, m), 7.03 - 6.98 (1H, m), 6.92 - 6.86 (1H, m), 6.80 (1H, t), 6.67 (1H, dd), 5.26 - 5.18 (1H, m), 4.16 - 4.08 (2H, m), 2.89 - 2.79 (3H, m), 2.61 - 2.52 (4H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.07 (1.5H, s), 1.90 - 1.78 (2H, m), 1.72 - 1.64 (4H, m), 0.89 - 0.82 (3H, m), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)。

實例167

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



a)1-(2-苄氧基)苯基)環丙胺

在N_2下添加異丙氧化鈦(IV)(1.62毫升)號至已冷却至-78℃之2-(苄氧基)苯甲腈(1.05克)在二乙醚(25毫升)中之攪拌溶液內，繼而一滴滴添加溴化乙基鎂(在二乙醚中之3M溶液，3.67毫升)。於-78℃下攪拌所形成混合物，費時10分鐘，然後以1小時溫熱至室溫。一滴滴添加三氟化硼二乙基醚合物(1.27毫升)並攪拌該混合物，費時1小時，以1M HCl(30毫升)中止該反應。添加二乙醚(30毫升)並分離有機層。添加水性10%NaOH(50毫升)及二乙醚至該水性層並使其經由賽力特矽藻土而過濾以移除固體(使其進一步經二乙醚清洗)。以二乙醚(2×70毫升)及二氯甲烷(70毫升)萃取該混合物。合併所有該等有機層，在Na_2SO_4上乾燥並真空移除溶劑。使殘留物溶解在二氯甲烷中並裝填至10克SCX藥筒內。經由甲醇(50毫升)清洗雜質並棄置。經7N甲醇系氨(25毫升)溶析並真空蒸發以得到如褐色油之副標題化(0.625克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.47 (d, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (td, 1H), 5.18 (s, 2H), 1.07 (dd, 2H), 0.89 (dd, 3H)。

b)3-(3-(1-(2-(苄氧基)苯基)環丙胺基)-5-溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯

添加1-(2-(苄氧基)苯基)環丙(實例167a，0.625克)及N,N-二異丙基胺(0.43毫升)至3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡咔-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，0.7克)在THF(3毫升)中之溶液內並於120℃下，在CEM Discover微波器所含之密

封10毫升微波小玻瓶內加熱80分鐘。冷却至室溫後，以水情洗有機化合物，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並純化(SiO_2層析法，以50-100%二氯甲烷在異-己烷中之溶液進行溶析)精產物以得到如橘色發泡體之副標題產物(0.62克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.94 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 5H), 7.35 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.20 (td, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (td, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.27 - 1.08 (m, 4H)。

c)3-(3-(1-(2-羥基苯基)環丙胺基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯

添加甲酸銨(855毫克)及10% Pd/C(103毫克)至3-(3-(1-(2-(苄氧基)苯基)環丙胺基)-5-溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯(實例167b，543毫克)在乙醇(15毫升)中之溶液內並於75℃下加熱該反應，費時1小時。經由賽力特矽藻土而過濾該混合物並以乙醇清洗固體。收集濾液並真空移除揮發物以得到淡黃色固體。添加二氯甲烷及水並分離有機層。進一步以二氯甲烷及乙酸乙酯萃取水性層。在Na_2SO_4上乾燥合併有機萃取物並真空移除溶劑以得到如近純白色發泡體之副標題產物(331毫克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 11.26 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.11 - 1.03 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H)。

d)N-環丙基-3-(3-(1-(2-羥基丙基)環丙胺基)-2-側氧基吡咔

-1(2H)-基)-4-甲基苯甲醯胺

於室溫下一滴滴添加氯化異丙基鎂(在THF中之2M溶液，0.85毫升)至環丙胺(0.60毫升，8.46毫莫耳)及3-(3-(1-(2-羥基苯基)環丙胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯(實例167c，0.331克)在THF(5毫升)中之溶液內。攪拌該反應，費時1小時，然後進一步添加氯化異丙基鎂(在THF中之2M溶液，0.85毫升)並攪拌該反應，費時16小時，小心添加及2M水性HCl並以二氯甲烷(2x)萃取水性層。在Na_2SO_4上乾燥合併有機化合物並真空移除溶劑以得到如黃色固體之副標題產物(0.342克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 11.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.11 (dt, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.55 - 0.51 (m, 2H)。

e)3-(3-(1-(2-(2-環乙氧基)苯基)環丙胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺

在氮氣下先後添加碳酸鉀(1.13克)及1-溴-2-氯乙烷(1.35毫升)至N-環丙基-3-(3-(1-(2-羥基苯基)環丙胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例167d，0.34克)在乙腈(5毫升)中之溶液內並於95℃下加熱該反應，費時15小時。冷却至室溫後，經由賽力特矽藻土而過濾該混合物，並進一步以乙腈清洗固體濾餅。收集濾液並真空移除溶劑以得到如褐-橘色固體之副標題化合物(0.373克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (dt, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.26 - 1.06 (m, 4H), 0.69 - 0.64 (m, 2H), 0.55 - 0.50 (m, 2H)。

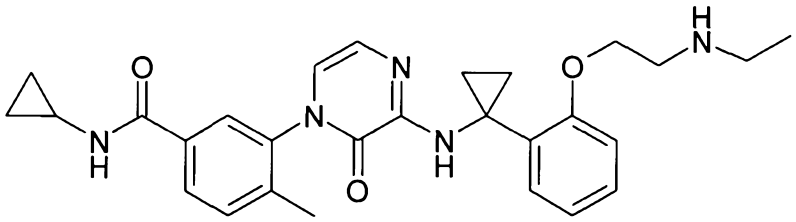
f)N-環丙基-4-甲基-3-(3-(1-(2-(2-(甲胺基)乙氧基)苯基)環丙胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)苯甲醯胺

添加甲胺(在乙醇中之33%溶液，2毫升)至10毫升微波小玻瓶所含之3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)環丙胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺(實例167e，100毫克)內。將該小玻瓶密封並於100℃下在CEM Discrorer微波器內加熱30分鐘。真空移除揮發物並使殘留物溶解在甲醇中且藉製備性HPLC(CACE柱，0.1% TFA：乙腈溶離劑)而純化以得到標題化合物。使其溶解在乙腈中並經由先後使用乙腈及甲醇、與7N NH_3在甲醇中之溶液溶析(並棄置甲醇)的SCX樹脂而過濾。收集鹼性溶離份並真空移除揮發性。經二乙醚濕磨以得到如白色固體之標題產物(46毫克)。MS: APCI(+ve) 474 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.19 (td, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.20 - 1.01 (m, 4H), 0.69 - 0.64 (m, 2H), 0.55 - 0.50 (m, 2H)。

實例168

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



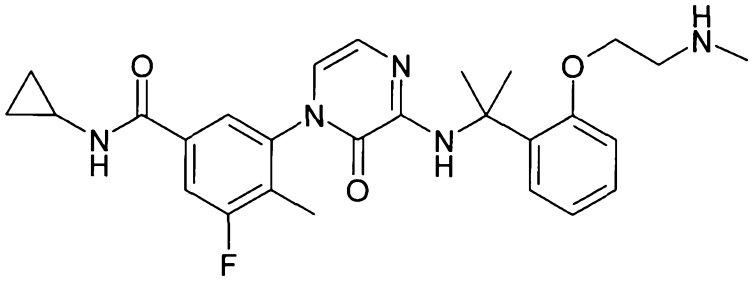
使用與實例167f所述類似之方法，自3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)環丙胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺(實例167e)及乙胺(在水中之70%溶液)在作為共溶劑之乙醇中之溶液製備標題產物。

MS: APCI(+ve) 488 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.35 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.19 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.62 (q, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.22 - 0.97 (m, 4H), 0.99 (t, 3H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.54 - 0.49 (m, 2H)。

實例169

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



a)3-氟4-甲基-5-硝基-苯甲酸乙酯

於0℃下，緩慢(放熱)添加冰冷48%水性四氟硼酸(35毫升)至3-丁胺基-4-甲基-5-硝基苯甲酸乙酯(J. Chem. Soc. 1960, 672-6；5克)固體內並攪拌該混合物，費時5分鐘。添加亞硝酸鈉(1.69克)並攪拌該混合物。費時5分鐘。添加亞硝酸鈉(1.69克)並攪拌該混合物，費時1小時，然後進一步添加四氟硼酸(15毫升)。1小時後，濾出沈澱物(小心：其具潛在爆炸性)，經水及二乙醚清洗以得到固體(12.7克)。以固體砂稀釋該固體並於130℃下加熱1小時(發現氣體釋出)。冷却至室溫後，添加二氯甲烷(30毫升)並濾出固體。收集濾液並真空移除溶劑以得到如油之粗產物。使其與得自以1/5規模進行之相同反應應的粗產物合併並純化(SiO_2層析法，以異-己烷進行溶析)以得到如黃色固體之副標題產物(1.43克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 8.37 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 4.43 (q, 2H), 2.53 (d, 3H), 1.42 (t, 3H)。

b)3-胺基-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯

在氫氣氛下小心地藉Pd/C藥筒而泵取3-氟-4-甲基-5-硝基-苯甲酸乙酯(實例169a，1.43克)在乙醇(30毫升)中之溶液，費時4小時。移除溶劑以得到如固體之副標題產物(1.20克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.15 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.34 (q, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.10 (d, 3H), 1.37 (t, 3H)。

c)3-[(氰基甲基)胺基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯

於室溫下，先後添加N-乙基二異丙胺(1.28毫升)及溴乙腈(0.51毫升)至3-胺基-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯(實例169b，1.2克)在THF(10毫升)中之攪拌溶液內並於回液下加

熱該反應，費時14小時。再添加溴乙腈(0.21毫升)並於回流下加熱該反應，費時6小時。再添加溴乙腈(0.21毫升)並再持續加熱，費時12小時。冷却至室溫後，濃縮該反應混合物。添加水性HCl(30毫升，1N)及乙酸乙酯(30毫升)。分離各該層並在Na_2SO_4上乾燥有機溶離份，過濾並濃縮以得到如固體之副標題產物(1.43克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.30 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.38 (q, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.40 (t, 3H)。

d)3-(3,5-二溴-2-側氧基-1(2H)-吡啡基)-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯

於室溫在氮氣下，以5分鐘一滴滴添加DMF(0.04毫升)及草醯溴(1.70毫升)至3-[(氧基甲基)胺基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯(實例169c，1.43克)在二氯甲烷(13毫升)中之攪拌懸浮液內。於室溫下攪拌6小時後，再添加草醯溴(0.85毫升)及DMF(0.04毫升)並攪拌該反應，費時14小時，真空濃縮該混合物(小心：揮發物含有草醯溴)。純化(SiO_2層析法，以二氯甲烷進行溶析)殘留物以得到副標題產物(1.23克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 4.34 (q, 2H), 2.10 (d, 3H), 1.32 (t, 3H)。

e)3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯

使3-(3,5-二溴-2-側氧基-1(2H)-吡啡基)-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯(實例169d，1.137克，2.62毫莫耳)溶解在二噁烷(10毫升)中。在氮氣下添加α,α-二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯甲

胺(實例134a，0.63克)及N-乙基二異丙胺(0.67毫升，3.93毫莫耳)並於100℃下攪拌所形成溶液，費時10小時。以水(50毫升)稀釋該反應混合物並經乙酸乙酯(100毫升×2)萃取取。在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物，過濾並蒸發以得到粗產物。使其藉使用二氯甲烷進行溶析之SiO_2層析法而純化以得到副標題產物(1.55克)。

MS: APCI(+ve) 595 $(M+H)^+$。

f)3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺

於室溫在氮氣下添加環丙胺(1.86毫升)至3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯(實例169e，1.6克)在THF(24毫升)中之溶液內並以10分鐘一滴滴添加氯化異丙基鎂(在THF中之2M溶液，5.28毫升)。於75℃下攪拌所形成溶液，費時16小時。冷却至室溫後，以2M HCl酸化該溶液並經二氯甲烷萃取。真空濃縮有機溶離份以得到副標題化合物(0.7克)。

^1H NMR δ (DMSO-d_6) 8.51 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (dd, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 1.97 (d, 3H), 1.84 (s, 6H), 0.76 - 0.67 (m, 2H), 0.58 - 0.53 (m, 2H)。

MS: APCI(+ve) 605 $(M+H)^+$。

g)N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-氫基苯基)-1-甲基乙基]胺

基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

使用與實例167c所述類似之氫化方法，自3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺(實例169f，0.7克)製備標題產物。

MS: APCI(+ve) 437 $(M+H)^+$。

h)3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺

使用與實例167e所述類似之方法，自N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺(實例169g，0.33克)及1-溴-2-氯乙烷製備標題產物。

MS: APCI(+ve) 500 $(M+H)^+$。

i)N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

使用與實例167f所述類似之方法，自3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺(實例169h)及伊胺製備標題產物。藉RPHPLC(在Phenominex柱上0.2%氨/MeCN梯度)而純化。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.52 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 3H), 6.68 (s, 2H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.99 (d, 3H), 1.83 (s, 6H), 0.73 - 0.67 (m, 2H),

0.58 - 0.52 (m, 2H)。

MS: APCI(+ve) 494 $(M+H)^+$。

使用實例138所述之方法，自對應醇(實例136d)及胺製備以下實例170-197(表5)

實例170

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(4-甲基-1-哌啶基)-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例171

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[4-(1-甲基乙基)-1-哌啡基]-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例172

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(1-哌啡基)丙基]胺其]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例173

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(六氫-4-甲基-1H-1,4-二氮呼-1-基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例174

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(4-氟-1-哌啶基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例175

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(4,4-二氟-1-哌啶基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例176

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[4-(二甲胺基)-1-哌啶基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例177

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例178

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(3-側氧基-1-哌啡基)-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例179

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(1,4-二噁-8-氮雜環[4.5]癸-8-基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例180

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(3R)-3-甲基-1-哌啡基]-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例181

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(3S)-3-甲基-1-哌啡基]-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-哌啡基]-苯甲醯胺

實例182

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(2-甲基丙基)胺基]-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例183

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(環丙胺基)-2-甲基-1-苯基丙基]

胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例184

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(2R)-2-甲基-1-吡咯啶基]-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例185

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(3S)-3-羥基-1-哌啶基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例186

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(3R)-3-羥基-1-哌啶基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例187

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(2R)-2-甲基-1-哌啡基]-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例188

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例189

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(4-硫嗎啉基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例190

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(3S)-3-羥基-1-吡咯啶基]-2-甲

基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例191

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-[4-(四氫-1,1-二氧離子基-3-噻吩基)-1-哌啡基]丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例192

1-[(2S,3R)-3-[[4-[5-[(環丙胺基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氫-3-側氧基吡啡基]胺基]-2-甲基-3-苯基丙基]-4-哌啶羧醯胺

實例193

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例194

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌啡基]-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例195

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(4-哌啶基胺基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

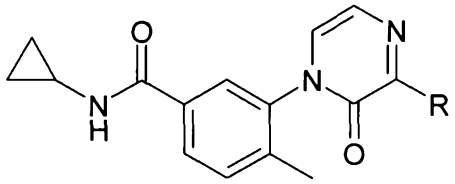
實例196

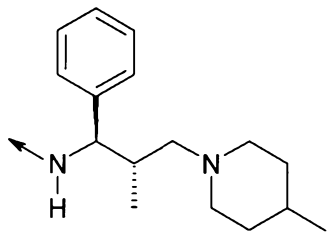
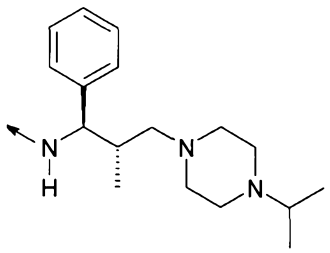
N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

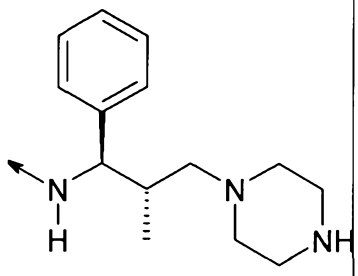
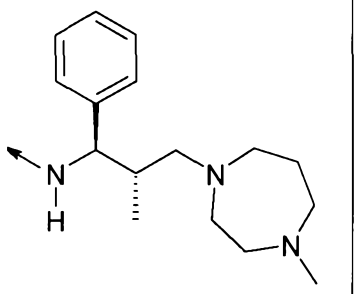
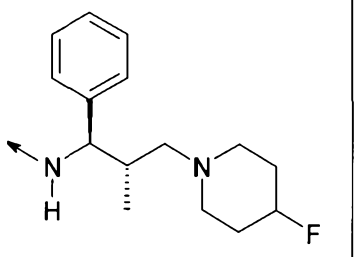
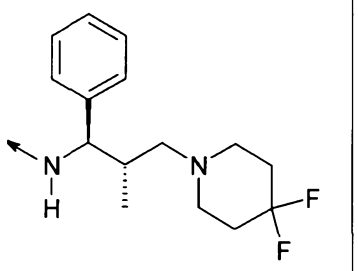
實例197

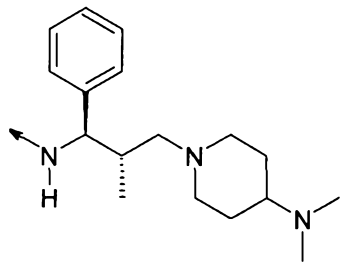
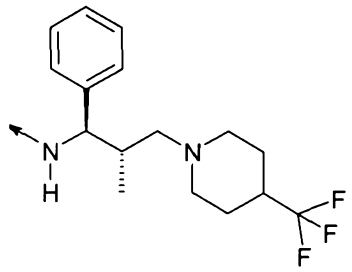
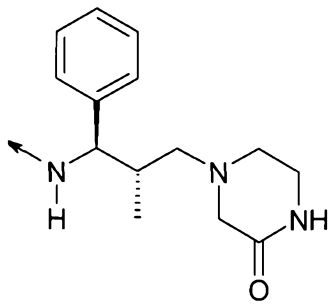
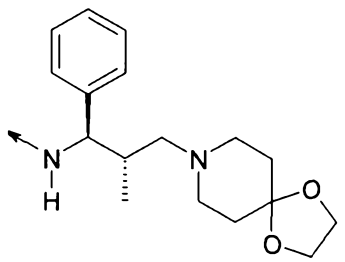
N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(2,2-二甲基-1-吡咯啶基)-2-甲基-1-苯基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

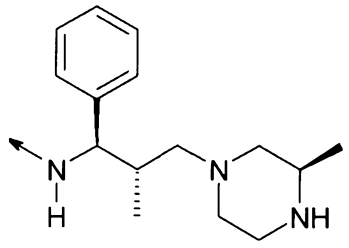
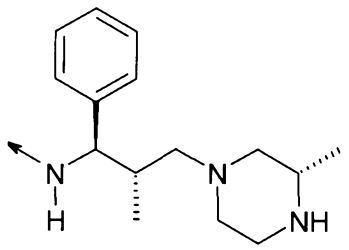
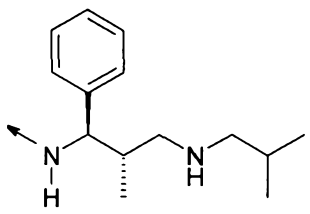
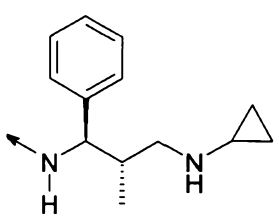
表5

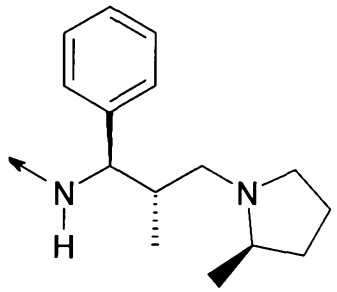
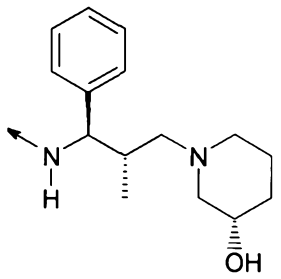
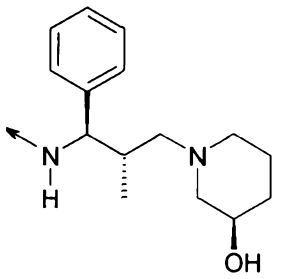
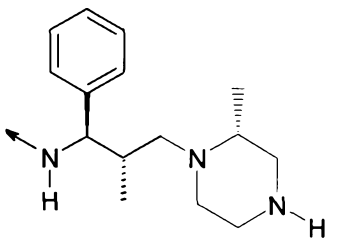


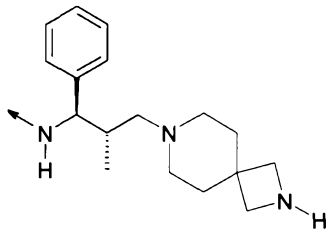
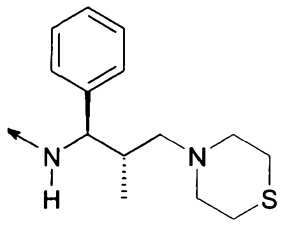
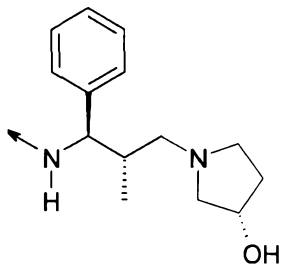
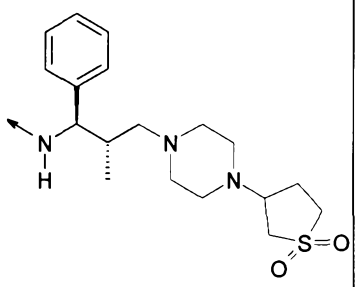
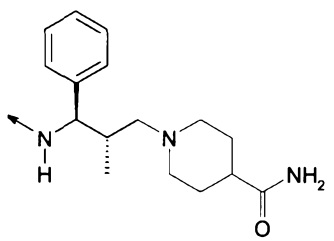
實例	R	MS [M+H]$^+$ m/z	^{1}H NMR δ (DMSO-d_6或如所指定)
170		514	9.09 及 8.87 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.88 - 7.84 (1H, m), 7.74 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.37 - 7.20 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.10 - 5.03 (1H, m), 3.10 - 2.96 (1H, m), 2.89 - 2.79 (1H, m), 2.75 - 2.66 (1H, m), 2.53 - 2.40 (1H, m), 2.16 - 2.02 (1H, m), 2.12 及 2.06 (3H, s), 1.96 - 1.84 (2H, m), 1.81 - 1.72 (1H, m), 1.63 - 1.42 (3H, m), 1.39 - 1.25 (2H, m), 0.85 (3H, d), 0.79 及 0.78 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
171		543	8.90 及 8.65 (1H, 2 × d), 8.44 及 8.39 (1H, 2 × d), 7.88 - 7.82 (1H, dt), 7.74 及 7.69 (1H, 2 × d), 7.48 及 7.47 (1H, 2 × d), 7.37 - 7.21 (5H, m), 6.73 (1H, d), 6.64 及 6.63 (1H, d), 5.10 - 5.02 (1H, m), 2.89 - 2.79 (1H, m), 2.64 - 2.19 (7H, m), 2.36-2.20 (2H, br m), 2.17 - 2.03 (1H, m), 2.13 及 2.06 (3H, 2 × s), 1.98 - 1.90 (1H,

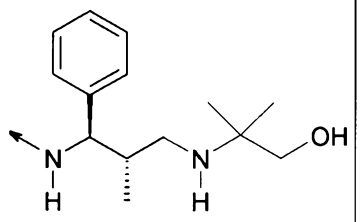
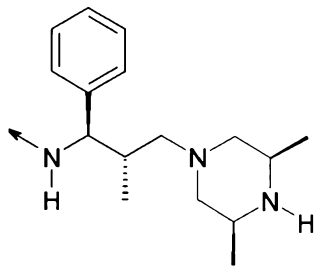
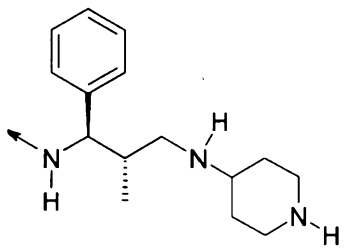
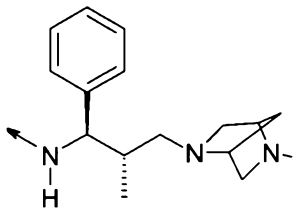
			m), 0.92 (6H, d), 0.81 及 0.79 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m)
172		501	9.32 及 9.19 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.41 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, dd), 7.74 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.39 - 7.20 (5H, m), 6.72 及 6.71 (1H, 2 × d), 6.62 (1H, d), 5.07 (1H, dd), 2.91 - 2.69 (m, 5H), 2.25 - 2.04 (3H, m), 2.11 及 2.05 (3H, 2 × s), 1.95 - 1.88 (1H, m), 0.78 及 0.76 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
173		506	8.89 及 8.72 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, dd), 7.74 及 7.71 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.20 (5H, m), 6.735 及 6.73 (1H, 2 × d), 6.63 (1H, d), 5.13 - 5.04 (1H, m), 2.90 - 2.79 (1H, m), 2.75 - 2.50 (7H, m), 2.43-2.31 (2H, m), 2.27 - 2.04 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.12 及 2.06 (3H, 2 × s), 1.84 - 1.71 (2H, m), 0.79 及 0.77 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.65 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
174		518	9.31 及 9.19 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, d), 7.74 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.39 - 7.21 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.10 - 5.04 (1H, m), 4.71 (1H, d), 2.91 - 2.78 (1H, m), 2.73 - 1.71 (11H, m), 2.11 及 2.05 (3H, s), 0.78 及 0.77 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
175		536	9.25 及 9.08 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, d), 7.74 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.39 - 7.22 (5H, m), 6.74 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.11 - 5.04 (1H, m), 2.89 - 2.79 (1H, m), 2.76 - 1.95 (11H, m), 2.11 及 2.05 (3H, 2 × s), 0.79 及 0.78 (3H, 2 × d), 0.73 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)

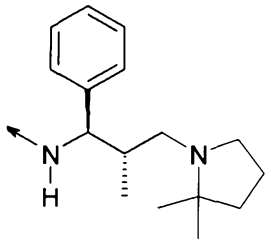
176		543	9.21 及 9.01 (1H, d), 8.44 及 8.39 (1H, 2 × d), 7.88 - 7.82 (1H, m), 7.74 及 7.69 (1H, 2 × d), 7.48 及 7.46 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.20 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.10 - 5.02 (1H, m), 3.16 - 3.01 (1H, m), 2.89 - 2.71 (m, 2H), 2.12, 2.10, 2.10 及 2.06 (9H, 4 × s), 2.19 - 1.49 (10H, m), 0.78 及 0.77 (3H, 2 × d), 0.71 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
177		568	8.95 及 8.67 (1H, 2 × d), 8.44 及 8.39 (1H, 2 × d), 7.85 (1H, dd), 7.74 及 7.69 (1H, 2 × d), 7.48 及 7.47 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.21 (5H, m), 6.73 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.11 - 5.01 (1H, m), 3.23 - 3.08 (1H, m), 2.89 - 2.78 (2H, m), 2.57 - 1.54 (10H, m), 2.12 及 2.06 (3H, 2 × s), 0.82 及 0.79 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m)
178		515	8.69 及 8.53 (1H, 2 × d), 8.46 及 8.40 (1H, 2 × d), 7.85 (1H, d), 7.75 - 7.68 (2H, m), 7.48 及 7.47 (1H, 2 × d), 7.39 - 7.22 (5H, m), 6.75 及 6.74 (1H, 2 × d), 6.65 及 6.64 (1H, 2 × d), 5.11 - 5.03 (1H, m), 3.46 - 3.34 (1H, m), 3.21 - 3.10 (1H, m), 3.00 - 2.70 (4H, m), 2.44 - 2.29 (1H, m), 2.22 - 2.09 (1H, m), 2.11 及 2.04 (3H, 2 × s), 2.08 - 2.00 (1H, m), 0.83 及 0.82 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)
179		558	9.34 及 9.22 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.41 (1H, 2 × d), 7.87 (1H, dd), 7.73 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.21 (5H, m), 6.715 及 6.713 (1H, 2 × d), 6.62 (1H, d), 5.07 (1H, dd), 3.82 (4H, d), 2.89 - 2.78 (1H, m), 2.71 - 2.54 (1H, m), 2.42 - 2.25 (2H, m), 2.23 - 2.08 (1H, m), 2.11 及 2.05 (3H, 2 × s), 1.98 - 1.91 (1H, m), 1.88 - 1.77 (3H, m), 1.75 - 1.64 (3H, m), 0.77 及 0.76 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.51 (2H, m)

180		515	9.30 及 9.20 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.41 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, dd), 7.74 及 7.69 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.20 (5H, m), 6.715 及 6.711 (1H, 2 × d), 6.62 (1H, d), 5.10 - 5.02 (1H, m), 3.08 - 2.71 (4H, m), 2.64 - 2.55 (1H, m), 2.19 - 2.08 (1H, m), 2.11 及 2.05 (3H, 2 × s), 1.94 - 1.78 (4H, m), 1.46 - 1.36 (1H, m), 0.88 及 0.87 (3H, 2 × d), 0.78 及 0.76 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.58 - 0.51 (2H, m)
181		515	9.30 及 9.20 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.41 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, dd), 7.74 及 7.69 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.38 - 7.20 (5H, m), 6.715 及 6.711 (1H, 2 × d), 6.62 (1H, d), 5.10 - 5.02 (1H, m), 3.08 - 2.71 (4H, m), 2.64 - 2.55 (1H, m), 2.19 - 2.08 (1H, m), 2.11 及 2.05 (3H, 2 × s), 1.94 - 1.8 (3H, m), 1.46 - 1.36 (1H, m), 1.46 - 1.36 (1H, m), 0.88 及 0.87 (3H, 2 × d), 0.78 及 0.76 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.58 - 0.51 (2H, m)
182		488	8.61 及 8.52 (1H, 2 × d), 8.45 及 8.39 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, dd), 7.74 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.47 (1H, 2 × d), 7.40 - 7.19 (5H, m), 6.74 及 6.73 (1H, 2 × d), 6.63 及 6.62 (1H, 2 × d), 5.09 - 5.02 (1H, m), 2.91 - 2.78 (1H, m), 2.35 - 2.13 (5H, m), 2.11 及 2.05 (3H, 2 × s), 1.81 - 1.59 (2H, m), 0.90 - 0.81 (9H, m), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m)
183		472	8.46 及 8.39 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, 2 × d), 7.75 及 7.70 (1H, 2 × d), 7.49 及 7.48 (1H, 2 × d), 7.46-7.21 (5H, m), 6.78 及 6.77 (1H, 2 × d), 6.68 及 6.67 (1H, 2 × d), 5.09 - 5.01 (1H, m), 2.90 - 2.79 (1H, m), 2.67 - 2.57 (1H, m), 2.53 - 2.2 (3H, m), 2.13 及 2.06 (3H, 2 × s), 0.99 - 0.89 (3H, m), 0.74 - 0.63 (2H, m), 0.61 - 0.41

			(6H, m)
184		500	8.46 - 8.36 (m, 1H), 8.29 - 8.07 (m, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 1H), 6.66 - 6.62 (m, 1H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.40 - 2.20 (m, 3H), 2.08 (d, 3H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 1H), 0.95 (t, 3H), 0.92 - 0.89 (m, 3H), 0.72 - 0.64 (m, 2H), 0.58 - 0.50 (m, 2H)
185		516	9.39 - 9.30 (m, 1H), 8.44 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 3H), 6.74 - 6.71 (m, 1H), 6.64 - 6.61 (m, 1H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.52 (t, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.08 - 2.91 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.08 (d, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.15 - 1.05 (m, 1H), 0.79 - 0.74 (m, 3H), 0.72 - 0.65 (m, 2H), 0.58 - 0.51 (m, 2H)
186		516	9.26 (dd, 1H), 8.47 - 8.39 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.89 - 2.73 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 4H), 1.61 - 1.49 (m, 1H), 1.10 - 0.97 (m, 1H), 0.80 - 0.73 (m, 3H), 0.72 - 0.64 (m, 2H), 0.60 - 0.51 (m, 2H)
187		515	8.47 - 8.38 (m, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.75 - 6.72 (m, 1H), 6.65 - 6.62 (m, 1H), 5.05 - 4.98 (m, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 3H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 4H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.06 (d, 3H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 0.92 - 0.87 (m, 3H), 0.86 - 0.80 (m, 3H), 0.72 - 0.64 (m, 2H), 0.59 - 0.51 (m, 2H)

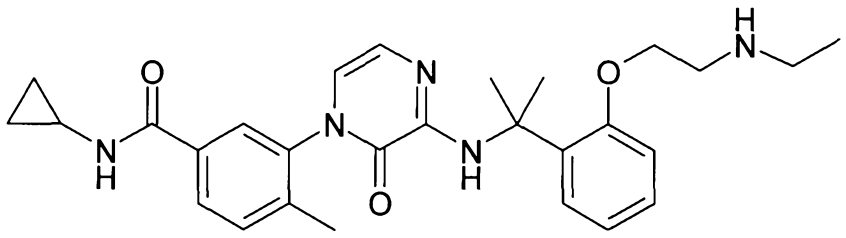
188		541	9.05 - 8.57 (m, 2H), 8.51 - 8.36 (m, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.20 (m, 7H), 7.11 - 6.94 (m, 1H), 6.86 - 6.72 (m, 2H), 5.20 - 5.04 (m, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.05 - 2.60 (m, 4H), 2.18 - 2.04 (m, 5H), 2.03 - 1.79 (m, 3H), 1.10 - 0.97 (m, 2H), 0.75 - 0.63 (m, 2H), 0.59 - 0.49 (m, 2H)
189		518	δ (CD_3OD) 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 5H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 3.72 - 3.34 (m, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.09 - 2.89 (m, 4H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.19 (d, 3H), 1.08 - 0.99 (m, 3H), 0.83 - 0.75 (m, 2H), 0.65 - 0.55 (m, 2H)
190		502	9.18 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 5H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 0.78 (d, 3H), 0.72 - 0.64 (m, 2H), 0.59 - 0.51 (m, 2H)
191		619	δ (CD_3OD) 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 4H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.76 - 6.73 (m, 1H), 6.54 - 6.51 (m, 1H), 5.12 - 5.07 (m, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.87 - 2.60 (m, 7H), 2.59 - 2.24 (m, 6H), 2.22 - 2.12 (m, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 0.87 - 0.82 (m, 3H), 0.81 - 0.74 (m, 2H), 0.64 - 0.57 (m, 2H)
192		543	8.78 - 8.56 (m, 1H), 8.45 - 8.36 (m, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.72 - 6.70 (m, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 2H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 5H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 3H), 0.82 - 0.74 (m, 3H), 0.69 - 0.61 (m,

			2H), 0.56 - 0.48 (m, 2H)
193		504	9.09 - 8.94 (m, 1H), 8.45 - 8.36 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.71 - 6.68 (m, 1H), 6.60 - 6.57 (m, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 3.30 - 3.29 (m, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 3H), 0.91 - 0.89 (m, 3H), 0.89 - 0.87 (m, 3H), 0.82 - 0.78 (m, 3H), 0.70 - 0.62 (m, 2H), 0.56 - 0.49 (m, 2H)
194		529	9.44 - 8.84 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.39 - 7.22 (m, 4H), 7.03 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.12 - 5.06 (m, 1H), 3.46 - 3.26 (m, 3H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.26 - 1.12 (m, 6H), 0.79 - 0.74 (m, 3H), 0.73 - 0.65 (m, 2H), 0.58 - 0.51 (m, 2H)
195		515	δ (CD_3OD) 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.72 (d, J = 26.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.69 - 6.64 (m, 1H), 5.32 - 5.21 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.23 - 2.99 (m, 3H), 2.92 - 2.78 (m, 3H), 2.59 - 2.44 (m, 1H), 2.31 - 2.13 (m, 5H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.04 - 0.96 (m, 3H), 0.83 - 0.74 (m, 2H), 0.66 - 0.57 (m, 2H)
196		527	9.61 - 9.15 (m, 1H), 8.46 - 8.39 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.36 - 7.15 (m, 5H), 6.70 - 6.67 (m, 1H), 6.61 - 6.56 (m, 1H), 5.06 - 4.86 (m, 1H), 3.19 - 3.16 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.90 - 2.56 (m, 5H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 2.19 (m, 3H), 2.05 (d, J = 20.5 Hz, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 0.98 - 0.92 (m, 1H), 0.77 - 0.73 (m, 2H), 0.70 - 0.62 (m, 2H), 0.57 - 0.49 (m, 2H)

197		514	9.06 - 8.52 (m, 1H), 8.46 - 8.33 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 5.15 - 4.50 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 4H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.03 - 0.62 (m, 11H), 0.57 - 0.48 (m, 2H)

實例198

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



a)3,3-二甲基-2(3H)-苯并呋喃酮

於0℃下以碘甲烷(33.4毫升)處理苯并呋喃-2(3H)、酮(20克)在DMF(250毫升)中之溶液，然後在氮氣下以10分鐘一份一份地添加碳酸鉀(134克)。於25℃下攪拌所形成懸浮液，費時3天。過濾該混合物並經乙酸乙酯清洗固體。在$MgSO_4$上乾燥該有機化合物，過濾並蒸發以得到粗產物。純化(SiO_2層析法，以30%二氯甲烷在異-己烷中之溶液進行溶析)該粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到副標題化合物(19.70克)。

^1H NMR δ ($CDCl_3$) 7.32 - 7.08 (m, 4H), 1.53 (s, 6H)。

b)2-羥基-α,α-二甲基-苯乙醯胺

在氮氣下，使3,3-二甲基苯并喚喃-2(3H)-酮(實例198a，19.7克)溶解在7N氨之甲醇(50毫升)溶液中。於25℃下攪拌所形成溶液，費時16小時。蒸發該反應混合物以得到副標題化合物(15.34克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.18 (d, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 1.43 (s, 6H)。

c) α,α-二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯乙醯胺

在氮氣下以碳酸鉀(11.83克)及苄基溴(10.18毫升)處理2-羥基-α,α-二甲基-苯乙醯胺(實例198b，15.34克)在DMF(150毫升)中之溶液。於25℃下攪拌所形成混合物，費時16小時。以水(500毫升)稀釋反應混合物並攪拌30分鐘。濾出固體並經水清洗且真空乾燥得到副標題化合物(19.45克)。

MS: APCI(+ve) 270 $(M+H)^+$。

d) α,α-二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺

在氮氣下以(雙(三氟乙醯氧基)碘)苯(31.1克)處理α,α-二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯乙醯胺(實例198c，19.45克)在乙腈(200毫升)及水(200毫升)中之溶液。於20℃下攪拌所形成溶液，費時60小時。以水(300毫升)稀釋該反應混合物並經二乙醚萃取。於0℃下以2M NaOH鹼化水性層並經乙酸乙酯萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機化合物，過濾並蒸發以得到副標題化合物(13.26克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.54 - 7.29 (m, 6H), 7.22 - 7.13 (m,

1H), 7.07 (d, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.46 (s, 6H)。

e)3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

藉使用實例134所述製備N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺之方法，使用α,α-二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯甲基(實例198d)，如實例167e所述之方法使實例134之產物經1-溴-2-氯乙烷烷化以得到副標題產物。

MS: APCI(+ve) 481 $(M+H)^+$。

(f)N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

使用實例167f之方法，自3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺(實例198e)及70%乙胺在水中之溶液製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 490 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.42 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 3H), 6.69 - 6.59 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 3H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.80 (s, 6H), 0.92 - 0.78 (m, 3H), 0.73 - 0.64 (m, 2H), 0.59 - 0.50 (m, 2H)。

以類似實例198之方法製備以下實例199-213(表6)。

實例199

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(1-哌啡基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例200

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(二乙胺基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例201

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例202

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(4-甲基-1-哌啡基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例203

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例204

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[4-(甲胺基)丁氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例205

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]丁氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例206

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[4-(4-甲基-1-哌啡基)丁氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例207

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[3-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例208

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[3-(4-甲基-1-哌啡基)丙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例209

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[1-甲基-2-(4-甲基-1-哌啡基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例210

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧基乙基)胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例211

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥基乙基)胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例212

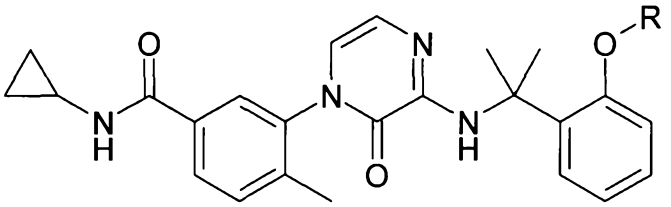
N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[(1-甲基乙基)胺基]乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

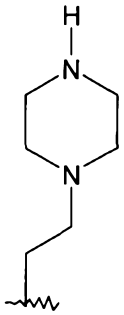
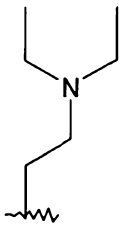
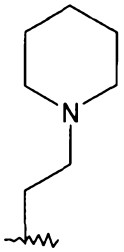
實例213

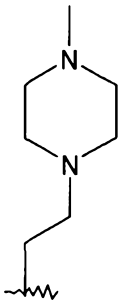
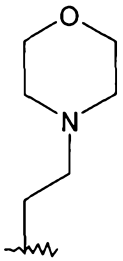
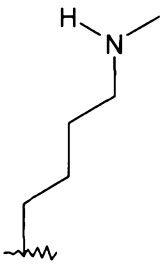
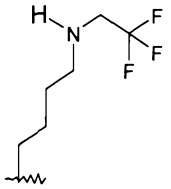
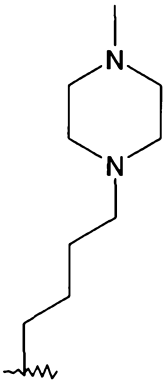
N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[[(2S)-2-羥基丙基]胺基]乙氧基]苯

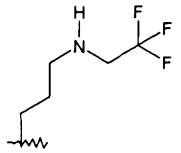
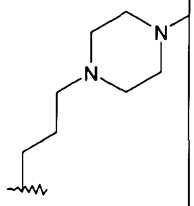
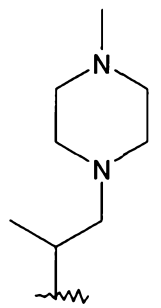
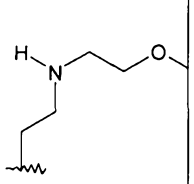
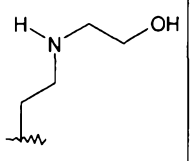
基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-6-苯甲醯胺

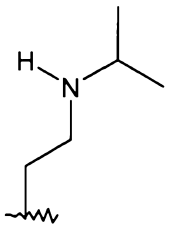
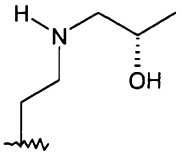
表6



實例	R	MS $[M+H]^+$ m/z	^{1}H NMR δ (DMSO-d_6)
199		531	8.43 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 3H), 6.68 - 6.58 (m, 2H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 6H), 2.39 - 2.28 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.73 - 0.63 (m, 2H), 0.60 - 0.50 (m, 2H)
200		517	8.47 - 8.38 (m, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 6.68 - 6.58 (m, 2H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 2.86 - 2.70 (m, 3H), 2.53 - 2.46 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.92 (t, 6H), 0.72 - 0.65 (m, 2H), 0.59 - 0.52 (m, 2H)
201		530	8.43 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.00 - 6.84 (m, 3H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 4.06 - 3.90 (m, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.52 - 1.28 (m, 6H), 0.74 - 0.64 (m, 2H), 0.60 - 0.51 (m, 2H)

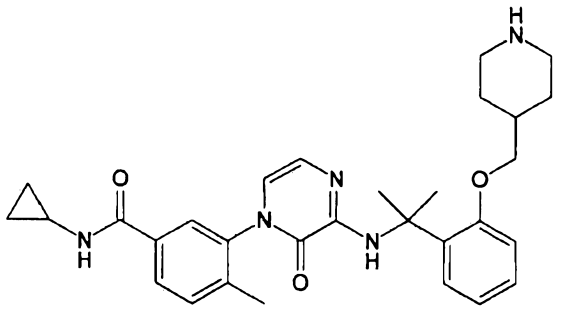
202		545	8.44 - 8.36 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.97 - 6.84 (m, 3H), 6.67 - 6.56 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.45 - 2.17 (m, 8H), 2.13 - 2.03 (m, 6H), 1.76 (s, 6H), 0.68 - 0.62 (m, 2H), 0.56 - 0.49 (m, 2H)
203		532	8.44 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.01 - 6.85 (m, 3H), 6.69 - 6.60 (m, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 4H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.73 - 0.66 (m, 2H), 0.60 - 0.53 (m, 2H)
204		504	8.53 - 8.44 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.01 - 6.86 (m, 3H), 6.74 - 6.59 (m, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 0.75 - 0.65 (m, 2H), 0.61 - 0.51 (m, 2H)
205		572	8.48 - 8.39 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 6.99 - 6.85 (m, 3H), 6.71 - 6.57 (m, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 0.74 - 0.64 (m, 2H), 0.58 - 0.48 (m, 2H)
206		573	8.50 - 8.42 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 3H), 6.75 - 6.60 (m, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 10H), 2.17 - 2.09 (m, 6H), 1.89 - 1.82 (m, 6H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 0.75 - 0.65 (m, 2H), 0.62 - 0.53 (m, 2H)

207		558	8.48 - 8.38 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 3H), 6.71 - 6.60 (m, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.89 - 2.70 (m, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.79 (s, 7H), 0.74 - 0.63 (m, 2H), 0.58 - 0.47 (m, 2H)
208		559	8.44 - 8.37 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 3H), 6.73 - 6.59 (m, 2H), 4.02 - 3.85 (m, 2H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.45 - 2.16 (m, 10H), 2.15 - 2.05 (m, 6H), 1.91 - 1.81 (m, 8H), 0.73 - 0.63 (m, 2H), 0.58 - 0.48 (m, 2H)
209		559	8.45 - 8.40 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.16 - 7.16 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.87 - 6.85 (m, 2H), 6.64 (ddd, 2H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 2.84 (d, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 6H), 2.11 (t, 6H), 2.08 (s, 2H), 1.86 (d, 3H), 1.79 (d, 3H), 1.12 (dd, 3H), 0.69 (dd, 2H), 0.56 - 0.54 (m, 2H)
210		520	8.47 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 4.04 - 3.89 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.92 - 2.82 (m, 3H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 0.74 - 0.63 (m, 2H), 0.60 - 0.49 (m, 2H)
211		506	8.45 - 8.39 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 3H), 6.69 - 6.59 (m, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.83 (d, 6H), 0.74 - 0.63 (m, 2H), 0.61 - 0.50 (m, 2H)

212		504	8.44 - 8.40 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 3H), 6.69 - 6.60 (m, 2H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 3H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.87 - 1.80 (m, 6H), 0.89 (d, 6H), 0.72 - 0.66 (m, 2H), 0.57 - 0.52 (m, 2H)
213		520	8.48 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 3H), 6.64 (d, 2H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.67 - 3.53 (m, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.97 (d, 3H), 0.73 - 0.64 (m, 2H), 0.59 - 0.51 (m, 2H)

實例214

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(4-哌啶基甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



於回流下在乙腈(10毫升)內一起攪拌N-環丙基-3-(3-(2-(2-羥基苯基)丙-2-基胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例134，0.172克)、碳酸鉀(0.114克)及4-(溴甲基)哌啶-1-羧酸第三-丁酯(0.114克)。將該冷反應混合物蒸發至乾燥並在乙酸乙酯(20毫升)與水(20毫升)之間分溶殘留物。進一步在乙酸乙酯(2×20毫升)內萃取所分離

水性層，在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物並蒸發。使該殘留物溶解在二氯甲烷(10毫升)內並經三氟乙酸(1毫升)處理，於室溫下攪拌1小時後，蒸發該溶劑以留下粗產物。藉製備性HPLC (Gemini柱：乙腈/0.2%氨流動相)而純化以得到如固體之標題化合物((50毫克)。

MS: APCI(+ve) 516 $(M+H)^+$ 。

^1H NMR δ (DMSO-d_6) 8.44 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.64 (q, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.25 - 1.01 (m, 4H), 0.76 - 0.45 (m, 4H)。

以類似實例214之方法製備以下實例215-219(表7)

實例215

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-(3-氮呾基氧基)苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-苯甲醯胺

實例216

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(3-吡咯啶基氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-苯甲醯胺

實例217

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(4-哌啶基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-苯甲醯胺

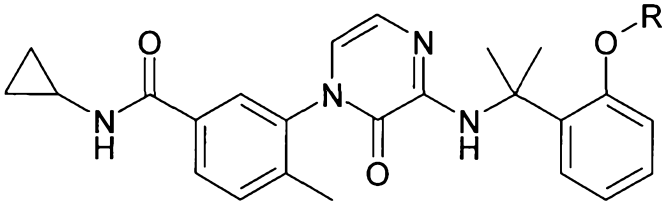
實例218

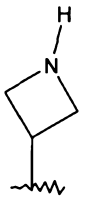
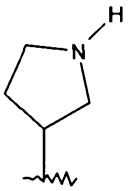
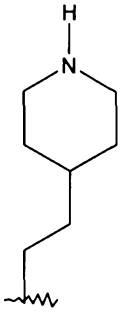
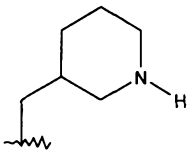
N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(3-哌啶基甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-苯甲醯胺

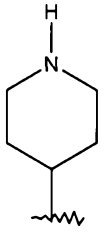
實例219

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(4-哌啶基氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

表7

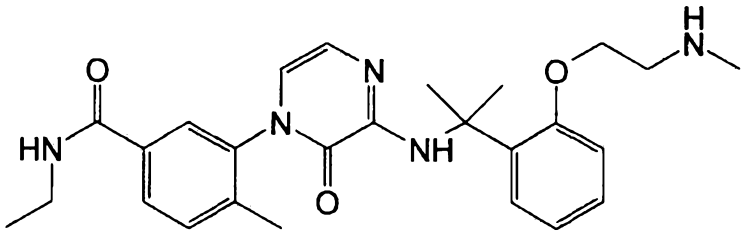


實例	R	MS $[M+H]^+$ m/z	^{1}H NMR δ (DMSO-d_6)
215		474	8.49 - 8.41 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.67 - 6.61 (m, 3H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.50 - 3.36 (m, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.73 - 0.64 (m, 2H), 0.59 - 0.50 (m, 2H)
216		488	8.55 - 8.42 (m, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 3H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 3.03 - 2.59 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.57 (m, 8H), 0.74 - 0.64 (m, 2H), 0.58 - 0.48 (m, 2H)
217		530	8.49 - 8.42 (m, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 6.67 - 6.56 (m, 2H), 3.98 - 3.87 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.65 - 1.47 (m, 6H), 1.05 - 0.88 (m, 2H), 0.70 - 0.61 (m, 2H), 0.57 - 0.48 (m, 2H)
218		516	8.48 - 8.40 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 6.71 - 6.59 (m, 2H), 3.85 -

			3.69 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.89 - 2.73 (m, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.86 (s, 6H), 1.56 - 1.50 (m, 1H), 1.37 - 1.14 (m, 2H), 0.72 - 0.65 (m, 2H), 0.58 - 0.51 (m, 2H)
219		502	8.46 - 8.41 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 2H), 6.69 - 6.60 (m, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 2.94 - 2.80 (m, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.87 (s, 8H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 0.72 - 0.65 (m, 2H), 0.58 - 0.51 (m, 2H)

實例220

N-乙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



a)3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

在氮氣下以3-(3,5-二溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯(實例1b，2.499克)及N-乙基二異丙胺(1.083毫升)處理α,α-二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺(實例198d，1.5克)在二噁烷(52.2毫升)中之溶液。於100℃下攪拌所形成溶液，費時10小時。冷却至室溫後，以水(50毫升)稀釋所形成溶液並經乙酸乙酯(100毫升×2)萃取。在$MgSO_4$

上乾燥有機化合物，過濾並蒸發，以50%二乙醚在異-己烷中之溶液濕磨粗產物，費時3小時。濾出固體以得到副標題化合物(2.405克)。

MS: APCI(+ve) 563 $(M+H)^+$。

b)3-[3-[[1-(2-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

添加甲酸銨(3.14)及10% Pd/C(0.378克)至3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例220a，2克)在乙醇(50毫升)中之溶液內並於75℃下加熱該反應，費時1小時。經由賽力特矽藻土而過濾該反應並真空濃縮。以水(250毫升)稀釋反應混合物並經二氯甲烷(250毫升)萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機層，過濾並真空濃縮以得到副標題化合物(1.410克)。

MS: APCI(+ve) 394 $(M+H)^+$。

c)4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[甲基[(苯基甲氧基)羰基]胺基]乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲酸甲酯

先後添加碳酸鉀(1.753克)及2-氯乙基(甲基)胺基甲酸苄酯(J. Med Chem., 1992, 35 (17), 3246, 1.660克)至(3-[3-[[1-(2-羥苯基)-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例220b，2.495克)在乙腈(150毫升)中之溶液內並於85℃在氮氣下加熱該反應，費時72小時。再添加2-氯乙基(甲基)胺基甲酸苄基(0.58克)及碳酸鉀(0.35克)且攪拌該反應，費時2天。冷却反應混合物，蒸發

至乾燥並在水與二氯甲烷之間分溶殘留物且分離有機層。進一步以二氯甲烷(2×)萃取水性層且在Na_2SO_4上乾燥合併有機化合物並蒸發。純化SiO_2層析法，以40-100%乙酸乙酯進行溶析)以得到副標題產物(1.97克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.96 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.32 (s, 5H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.91 (t, 3H), 6.65 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.92 (d, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.99 (d, 2H), 1.80 (s, 6H)。

d)4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[甲基[(苯基甲氧基)羰基]胺基]乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-苯甲酸

添加氫氧化鋰單水合物(0.424克)在水(5.5毫克)中之溶液(經超音波處理過之懸浮液)至4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[甲基[(苯基甲氧基)羰基]胺基]乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-苯甲酸甲酯(實例220c，1.97克)在THF(11毫升)中之溶液內並於室溫下攪拌該反應。費時16小時，添加水並以2M鹽酸鹽化該溶液，然後經乙酸萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機層並蒸發。使用二乙醚/異-己烷進行濕磨以得到副標題化合物(1.790克)。

MS: APCI(+ve) 571 (M+H)+。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.95 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.32 (s, 6H), 7.19 (d, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 3H), 6.66 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.06 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.92 (d, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.80 (s, 6H)。

e)[2-[2-[1-[[4-[5-[(乙胺基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氫-3-側氧基吡啡基]胺基]-1-甲基乙基]苯氧基]乙基]甲基-胺甲酸苯基甲酯

先後添加鄰-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鏻四氟硼酸酯(0.158克)及N-乙基二異丙胺(0.212毫升)至4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[甲基[(苯基甲氧基)羰基]胺基]乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲酸(實例220d，0.14克)在DMF(3毫升)中之溶液內並攪拌該反應，費時15分鐘，然後添加乙胺(0.032毫升)並攪拌該反應，費時3小時。以水稀釋該反應並以乙酸乙酯萃取水性層。在Na_2SO_4上乾燥合併有機化合物並真空移除溶劑以得到副標題產物(1.10克)。

MS: APCI(+ve) 598 $(M+H)^+$。

f)N-乙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

添加乙醇(10毫升)至[2-[2-[1-[[4-[5-[(乙胺基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氫-3-側氧基吡啡基]胺基]-1-甲基乙基]苯氧基]乙基]甲基-胺甲酸苯基甲酯(實例220d，1.10克)並於50℃在最大H_2下在H-Cube氫化器上藉Pd/C藥筒而泵取該混合物。真空除溶劑並使殘留物溶解在乙腈中。藉製備性HPLCCACE柱，0.2% TFA：乙腈溶離劑)而純化，繼而經SCX樹脂處理(先後以甲醇、及7N NH_3在甲醇中之溶液進行溶析(棄置甲醇)並收集鹼性溶離份)並經二乙醚濕磨以得到標題產物(2毫克)。

MS: APCI(+ve) 464 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.49 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.67 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.96 (d, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.11 (t, 3H)。

以類似實例220之方法製備以下實例221-229(表8)：

實例221

1-[4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]苯甲醯基]-氮咀

實例222

N-乙氧基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯基

實例223

4-甲基-N-(1-甲基乙基)-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例224

N-環丁基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例225

N-(2-氟乙基)-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例226

4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺

基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-(2-甲基丙基)-苯甲醯胺

實例227

4-甲基-N-(1-甲基環丙基)-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

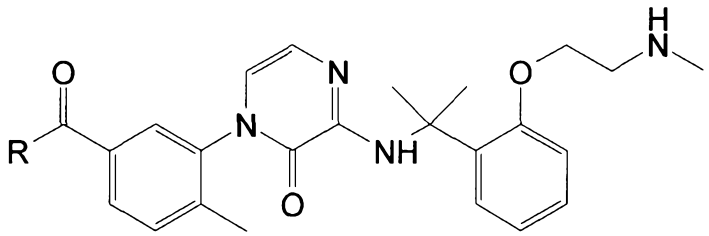
實例228

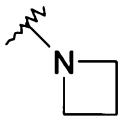
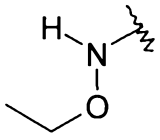
N-(2-羥基乙基)-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

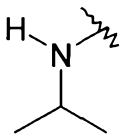
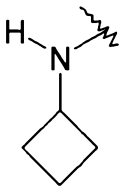
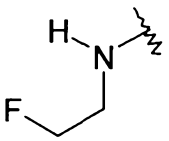
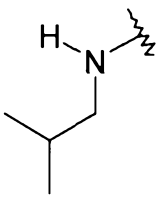
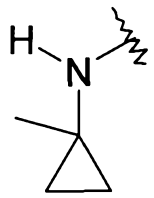
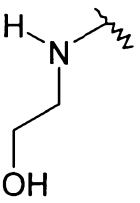
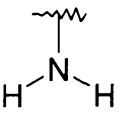
實例229

4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

表8



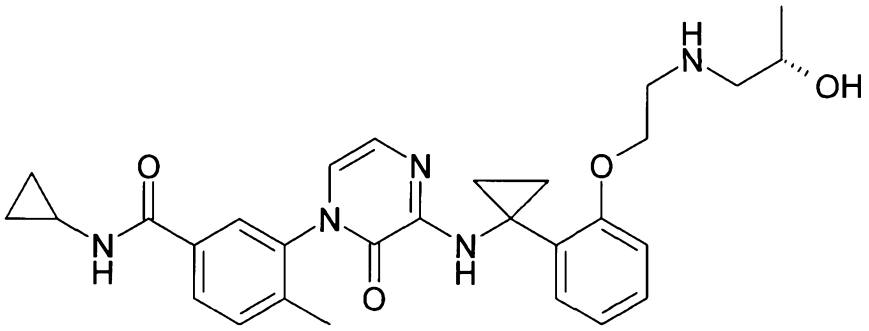
實例	R	MS $[M+H]^+$ m/z	^{1}H NMR δ (DMSO-d_6)
221		476	7.64 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 3H), 6.62 (ddd, 2H), 4.33 (d, 2H), 4.06 - 3.93 (m, 3H), 3.44 (q, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.27 - 2.25 (m, 3H), 2.11 - 2.06 (m, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.06 (td, 2H)
222		480	7.78 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 2H), 3.92 (q, 2H), 3.40 - 3.23 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.21 (t, 3H)

223		478	8.23 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 3H), 6.67 (dd, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.84 (d, 6H), 1.15 (d, 6H)
224		490	8.64 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.23 (dd, 2H), 6.98 (q, 2H), 6.67 (dd, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 3.40 - 3.26 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (t, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.72 - 1.61 (m, 2H)
225		482	8.73 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.53 - 7.37 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.84 (d, 6H)
226		492	8.47 (s, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 3H), 6.68 - 6.63 (m, 2H), 4.09 - 3.91 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.84 - 2.82 (m, 2H), 2.09 (d, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.20 - 1.09 (m, 6H)
227		490	8.66 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 3H), 6.64 (dd, 2H), 3.96 (dtd, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.35 (s, 3H), 0.73 - 0.70 (m, 2H), 0.61 - 0.57 (m, 2H)
228		480	8.47 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.90 (s, 3H), 6.64 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.31 - 3.31 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (s, 6H)
229		436	7.98 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.90 (t, 2H), 6.65 (q, 2H), 3.96 (ddd, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H),

			1.83 (d, 6H)

實例230

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[[(2S)-2-羥基丙基]胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



於100℃下在密封管所含之二噁烷(3毫升)內一起攪拌3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)環丙胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺(實例167e，100毫克)及(S)-(+)-1-胺基-2-丙醇(0.247毫升)，費時24小時。藉製備性HPLC(Xbridge柱-乙腈/0.2%氨流動相)而純化該冷溶液以得到標題化合物(60毫克)。

MS: APCI(+ve) 518 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.36 (d,1H), 7.85 (d,1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.20 (t,1H), 6.96 (d,1H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 6.70 (d,1H), 4.41 (s, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.69 (s, 1H), 2.96 (t, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.24 - 1.12 (m, 4H), 1.02 (d, 3H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.56 - 0.48 (m, 2H)。

以類似實例230之方法製備以下實例231-249(表9)：

實例231

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧基乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例232

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[4-(2-羥基乙基)-1-哌啡基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例233

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥基乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例234

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例235

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(六氫-4-甲基-1H-1,4-二氮呼-1-基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯基

實例236

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(3R)-3-羥基-1-吡咯啶基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例237

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(二甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例238

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[1-[2-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例239

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-(羥基甲基)-1-吡咯啶基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例240

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[1-[2-[2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例241

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例242

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例243

N-環丙基-4-甲基-3-[2-側氧基-3-[[1-[2-[2-(1-哌啡基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例244

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(3,3-二氟-1-吡咯啶基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例245

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-氟乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例246

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基丙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例247

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-甲基-1-吡咯啶基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

實例248

3-[3-[[1-[2-[2-(環丁胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

實例249

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

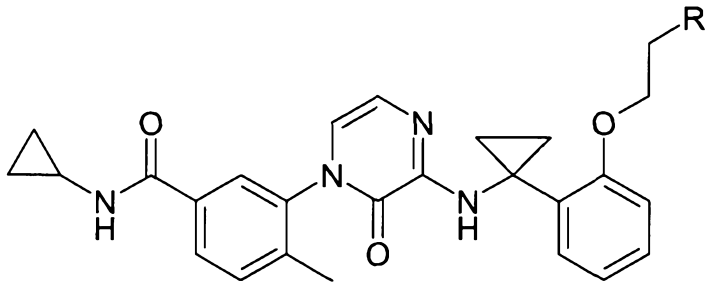
實例250

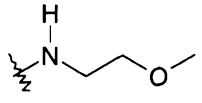
N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-羥基丙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

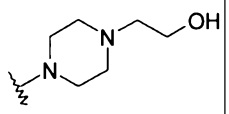
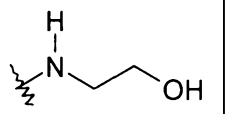
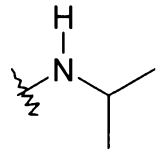
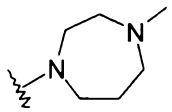
實例251

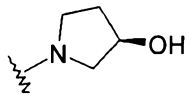
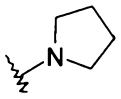
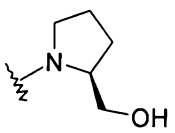
3-[3-[[1-[2-(2-胺基乙氧基)苯基]胺基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

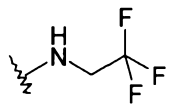
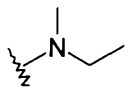
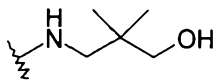
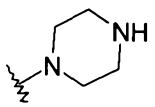
表9

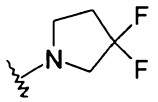
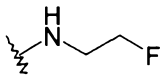
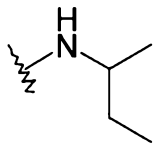
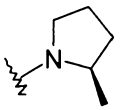


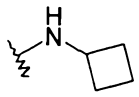
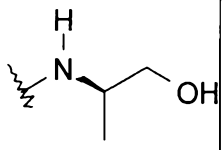
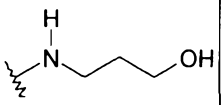
實例	R	MS $[M+H]^+$ m/z	^{1}H NMR δ (DMSO-d_6 unless indicated)
231		518	8.37 - 8.32 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.47 (2H, t), 7.36 (1H, s), 7.19 (1H, t), 6.95

			6.70 (1H, d), 4.06 (2H, t), 3.38 (2H, t), 3.18 (3H, s), 2.99 - 2.91 (1H, m), 2.87 - 2.69 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.27 - 1.10 (6H, m), 0.73 - 0.61 (2H, m), 0.56 - 0.46 (2H, m)
232		573	δ (CD_3OD) 7.81 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 4H), 2.63 - 2.52 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.29 - 1.15 (m, 3H), 1.14 - 1.08 (m, 1H), 0.79 - 0.72 (m, 2H), 0.61 - 0.55 (m, 2H).
233		504	8.35 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.52 - 7.43 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.23 - 7.15 (1H, m), 6.96 (1H, d), 6.89 - 6.82 (2H, m), 6.70 (1H, d), 4.42 (1H, t), 4.06 (2H, t), 2.96 (2H, t), 2.88 - 2.75 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.06 (3H, s), 1.22 - 0.98 (6H, m), 0.71 - 0.61 (2H, m), 0.57 - 0.47 (2H, m)
234		502	8.35 (d, 1H), 7.84 (d,1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 3H), 6.71 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.29 - 1.11 (m, 2H), 0.98 (d, 6H), 0.88 - 0.79 (m, 2H), 0.71 - 0.61 (m, 2H), 0.56 - 0.46 (m, 2H)
235		557	δ (CD_3OD) 7.79 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 4H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.32 - 1.05 (m, 5H), 0.89 - 0.81 (m, 1H), 0.77 - 0.70 (m, 2H), 0.59 - 0.52 (m, 2H)

236		530	δ (CD_3OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 6.55 (dd, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.04 - 2.85 (m, 4H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 4H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.26 - 1.15 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 1H), 0.95 - 0.81 (m, 1H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.59 - 0.54 (m, 2H)
237		488	δ (CD_3OD) 7.80 (d, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 2H), 6.57 - 6.50 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 6H), 2.12 - 2.05 (m, 3H), 1.32 - 1.07 (m, 4H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.60 - 0.52 (m, 2H)
238		514	δ (CD_3OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.83 - 1.77 (m, 4H), 1.25 - 1.15 (m, 3H), 1.15 - 1.08 (m, 1H), 0.90 - 0.81 (m, 1H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.59 - 0.54 (m, 2H)
239		544	δ (CD_3OD) 7.83 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.32 - 1.08 (m, 4H), 0.92 - 0.84 (m, 1H), 0.81 - 0.74 (m, 2H), 0.63 - 0.57 (m, 2H)

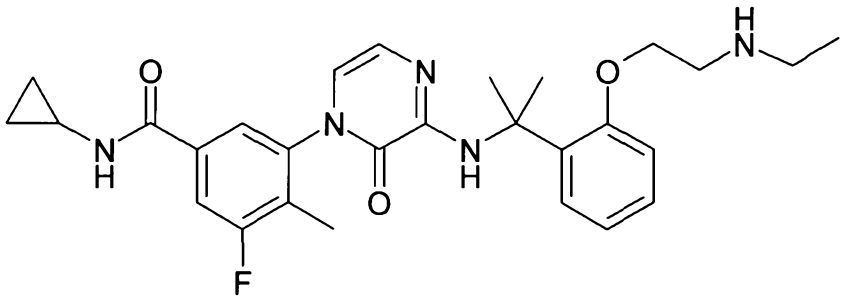
240		542	δ (CD_3OD) 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 1H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 0.89 - 0.83 (m, 2H), 0.70 - 0.64 (m, 2H)
241		502	δ (CD_3OD) 7.81 (d, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 3.77 - 3.59 (m, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.53 - 1.11 (m, 9H), 0.78 (d, 2H), 0.62 - 0.55 (m, 2H)
242		546	δ (CD_3OD) 7.90 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.58 - 3.55 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.05 (s, 6H), 0.86 (d, 2H), 0.72 - 0.66 (m, 2H)
243		529	δ (CD_3OD) 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.85 (t, 3H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.25 - 1.08 (m, 6H), 0.90 - 0.81 (m, 2H), 0.79 - 0.72 (m, 2H), 0.60 - 0.55 (m, 2H)

244		550	δ (CD_3OD) 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.91 (q, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.70 (t, 3H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.45 - 1.31 (m, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 1H), 0.80 - 0.71 (m, 2H), 0.61 - 0.55 (m, 2H)
245		506	δ (CD_3OD) 7.80 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.69 - 4.64 (m, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.40 - 1.24 (m, 3H), 1.19 - 1.10 (m, 2H), 0.77 (d, 2H), 0.63 - 0.54 (m, 2H)
246		516	9.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.94 - 6.77 (m, 2H), 4.36 - 4.15 (m, 2H), 3.57 - 3.33 (m, 2H), 2.91 - 2.74 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.51 - 1.19 (m, 4H), 1.06 - 0.87 (m, 2H), 0.80 - 0.71 (m, 3H), 0.68 - 0.50 (m, 4H)
247		528	8.37 (d, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 3.88 - 3.29 (m, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.03 - 1.77 (m, 5H), 1.72 - 1.46 (m, 2H), 1.31 (d, 3H), 1.14 - 0.99 (m, 2H), 0.73 - 0.60 (m, 2H), 0.55 - 0.48 (m, 2H)

248		514	δ (CD_3OD) 7.78 (d, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.64 - 6.60 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 5H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 1.33 - 1.18 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 1H), 1.05 - 0.97 (m, 1H), 0.88 - 0.81 (m, 1H), 0.79 - 0.72 (m, 2H), 0.60 - 0.53 (m, 2H)
249		518	8.34 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.17 (1H, t), 6.93 (1H, d), 6.86 - 6.81 (2H, m), 6.67 (1H, d), 4.52 - 4.43 (1H, m), 4.11 - 3.95 (2H, m), 3.41 - 3.13 (4H, m), 3.03 - 2.86 (2H, m), 2.85 - 2.77 (1H, m), 2.73 - 2.63 (1H, m), 2.03 (3H, s), 1.24 - 0.96 (2H, m), 0.92 (3H, d), 0.68 - 0.61 (2H, m), 0.54 - 0.47 (2H, m)
250		518	8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (td, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.82 (octet, 1H), 2.66 (t, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.56 (quintet, 2H), 1.23 - 1.13 (m, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 1H), 0.69 - 0.64 (m, 2H), 0.54 - 0.50 (m, 2H)
251		460	8.33 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 2H), 7.17 (td, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.84 - 6.81 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 3.94 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.80 (octet, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.21 - 1.14 (m, 3H), 1.03 - 1.00 (m, 1H), 0.66 - 0.62 (m, 2H), 0.52 - 0.48 (m, 2H)

實例252

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺



a)2-氯-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯

添加N,N-二氯丙基乙胺(161毫升)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(5.15克)及甲醇(120毫升)至1-溴-2-氯-5-氟-4-甲基苯(70克)在乙酸乙酯(400毫升)中之溶液內。於90℃在一氧化碳(4巴)下，在1.5升高壓釜內攪拌所形成混合物。再添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(2.57克)且再於90℃下加熱該反應，費時3小時。將該冷反應混合物蒸發至乾燥並藉矽石層析法(以50%二氯甲烷在異-己烷中之溶液進行溶析)而純化殘留物以得到副標題化合物(57.7克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.64 - 7.50 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

b)2-氯-5-氟-4-甲基-苯甲酸

在氮氣下以氫氧化鈉2M溶液(285毫升)處理2-氯-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例252a，57.77克)在甲醇(400毫升)中之溶液。於25℃下攪拌所形成混合物，費時1小時。以二乙醚萃取反應混合物並棄置該二乙醚，然後以2M鹽酸(250

毫升)稀釋水性層。以乙酸乙酯(500毫升)萃取該反應混合物。在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物，過濾並蒸發以得到副標題化合物(51.6克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 13.66 (s, 1H), 7.68 - 7.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)。

c)2-氯-5-氟-4-甲基-3-硝基-苯甲酸

於0℃在氮氣下，一份一份地以硝酸鉀(32.4克)處理2-氯-5-氟-4-甲基苯甲酸(實例252b，51.57克)在濃硫酸(143毫升)中之溶液，費時10分鐘。使所形成混合物溫熱至室溫，然後於50℃下攪拌1小時。以水中止該反應混合物之反應並收集沈澱物，且真空乾燥以得到副標題化合物(65.5克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.94 (d, 1H), 2.26 (s, 3H)。

d)2-氯-5-氟-4-甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯

在氮氣下，一份一份地以2-氯-5-氟-4-甲基-3-硝基苯甲酸(實例252c，65.5克)處理氯三甲基矽烷(200毫升)在甲醇(300毫升)中之溶液。於20℃下攪拌所形成溶液，費時16小時。再添加氯三甲基矽烷(100毫升)並於50℃下加熱該反應，費時16小時。蒸發該反應混合物以得到粗產物，使其經水稀釋並經乙酸乙酯(300毫升)萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機萃取物，過濾並蒸發以得到副標題化合物(53.4克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.99 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

e)3-胺基-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯

於75℃下，在乙醇(500毫升)中一起攪拌2-氯-5-氟-4-

甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯(實例252d，53克)、5% Pd/C(9克)及甲酸銨(80克)，費時32小時。經由賽力特矽藻土而過濾該反應並使濾液蒸發成固體。使該固體殘留物溶解在二氯甲烷中，經水清洗。進一步以二氯甲烷(3×100毫升)萃取經分離水性層並在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物且蒸發。分析顯示大量未經反應之起始物質。藉在乙醇(500毫升)內一起攪拌新5% P/C(9克)及甲酸銨(80克)並於75℃下加熱20小時而重複該反應。再添加5% Pd/C(9克)及甲酸銨(80克)並持續加熱10小時。經由賽力特矽藻土而過濾該混合物並進一步以乙醇清洗濾餅。蒸發合併濾液，使殘留物溶解在二氯甲烷中，經水清洗。進一步以二氯甲烷(3×100毫升)萃取經分離水性層並在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物，然後蒸發以得到副標題化合物(34.7克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.15 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.10 (d, 3H)。

f)3-[(氰基甲基)胺基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯

於室溫下，先後添加N,N-二異丙基乙胺(61.2毫升)及溴乙腈(24.41毫升)至3-胺基-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例252e，34.7克)在THF(300毫升)中之攪拌溶液內。於回流下加熱該混合物，費時16小時，再添加溴乙腈(4.8毫升)及N,N-二異丙基乙胺(12.5毫升)並持續加熱6小時。使該反應冷却至室溫並濃縮。添加1N HCl(600毫升)及二氯甲烷(800毫升)。其可產生部份並未溶解之固體沈澱物。添加水(300毫升)以幫助鑑別各層。分離含固體及少量水之下有機層且以

1M HCl/鹽液(1：1混合物，400毫升)清洗該有機溶離份，然後在$MgSO_4$上乾燥。需要在Na_2SO_4上進行第二次乾燥。濾出(經由400毫升二氯甲烷清洗)該乾燥劑後，濃縮濾液(～60克)。使其與甲苯(400毫升)共沸並移除最終溶劑以得到副標題化合物(39.4克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.30 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.24 (d, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

g)3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡咔-1-基)-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯

於0℃在氮氣下以15分鐘添加3-[(氰基甲基)胺基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例252f，39.4克)至草醯溴(49.9毫升)在二氯甲烷(600毫升)中之攪拌溶液內。使該混合物溫熱至室溫並攪拌30分鐘，然後添加DMF(0.275毫升)並於回流下加熱該混合物，費時16小時。冷却至0℃後，以15分鐘小心地添加水(200毫升)，然後分離有機層，在$MgSO_4$上乾燥並蒸發。純化(SiO_2層析法，以二氯甲烷進行溶析)殘留物以得到副標題產物(48.5克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (dd, 1.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.11 (d, 3H)。

h)3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡咔基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯

在氮氣下以3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡咔基-1-基)-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例252g，9.14克)及N,N-二異丙基乙胺(5.59毫升)處理α,α-二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺

(實例198d，5.25克)在二噁烷(40毫升)中之溶液。於100℃下攪拌所形成溶液，費時10小時。以水(50毫升)稀釋反應混合物並經乙酸乙酯(100毫升×2)萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機化合物，過濾並蒸發。純化(SiO_2層析法，以20%乙酸乙酯在異-己烷中之溶液進行溶析)該粗產物以得到副標題產物(10.50克)。

MS: APCI(+ve) 580 $(M+H)^+$。

i)3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺

以環丙胺(7.61毫升)處理3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例252h，10.50克)在THF(100毫升)中之溶液。在氮氣下以10分鐘一滴滴添加氯化異丙基鎂(在THF中之2.0M溶液，45.2毫升)。於25℃下攪拌所形成溶液，費時1小時。以飽和氯化銨溶液(300毫升)稀釋該反應混合物並經乙酸乙酯(×3)萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機化合物，過濾並蒸發。以二乙醚濕磨粗產物並過濾以得到副標題化合物(9.86克)。

^1H NMR δ (DMSO-d_6) 8.54 - 8.47 (m, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 7.46 - 6.91 (m, 10H), 5.15 (s, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.74 - 0.67 (m, 2H), 0.59 - 0.52 (m, 2H)。

j)N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

添加10% Pd/C(1.729克)及甲酸銨(14.35克)至3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺(實例252i，9.84克)內。於75℃下加熱該反應，費時2小時，然後經由賽力特矽藻土而過濾並經乙酸清洗。收集濾液並真空移除揮發物且使所形成粗產物溶解在二氯甲烷中，並經水清洗。在$MgSO_4$上乾燥有機層並真空移除溶劑且以二乙醚濕磨殘留以得到副標題產物(7.08克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 9.56 - 9.46 (m, H), 8.58 - 8.48 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.81 - 6.65 (m, 4H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.87 - 1.80 (m, 6H), 0.74 - 0.67 (m, 2H), 0.63 - 0.53 (m, 2H)。

k)3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺

在氮氣下以碳酸鉀(22.42克)及1-溴-2-氯乙烷(13.50毫升)處理N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺(實例252j，7.08克)在乙腈(150毫升)中之溶液。於83℃下攪拌所形成懸浮液，費時10小時。將該反應混合物蒸發至乾燥，經水(300毫升)稀釋並經二氯甲烷萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機層並蒸發。使用50%二乙醚在異-己烷中之溶液濕磨粗產物以得到副標題化合物(7.58克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) d 8.57 - 8.48 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 3H), 6.70 (s, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 4.01 - 3.90

(m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.90 (s, 6H), 0.74 - 0.66 (m, 2H), 0.60 - 0.52 (m, 2H)。

l)N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺

在密封瓶內以70%乙胺(2毫升)處理3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺(實例252k，0.5克)在1,4-二噁烷(2毫升)中之懸浮液。於100℃下在微波器(100克)攪拌所形成混合物，費時1小時。蒸發並藉製備性HPLC(Waters X-Terra柱，使用95.5%梯度之水性0.2%氨在乙腈中之溶液作為溶離劑)而純化以得到標題化合物(0.255克)。

MS: APCI(+ve) 508 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.57 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 3H), 6.73 - 6.62 (m, 2H), 4.10 - 3.88 (m, 2H), 3.42 - 3.24 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 0.92 - 0.80 (m, 5H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.61 - 0.48 (m, 2H)。

以類似實例252之方法製備以下實例253-258(表10)。

實例253

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥基乙基)胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例254

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[(1-甲基乙基)胺基]乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯

甲醯胺

實例255

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧基乙基)胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例256

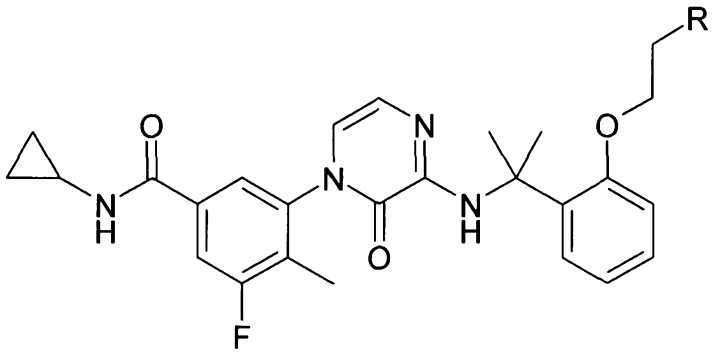
N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[[(2R)-2-羥基丙基]胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例257

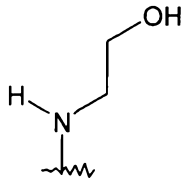
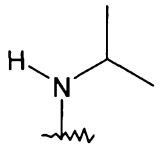
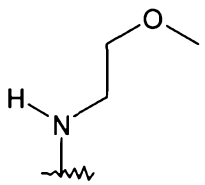
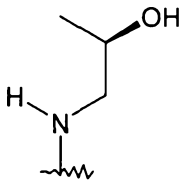
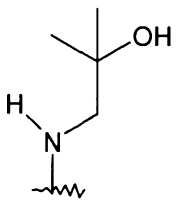
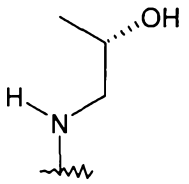
N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例258

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[[(2S)-2-羥基丙基]胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



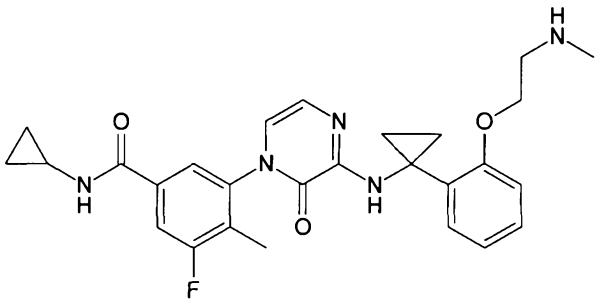
實例	R	MS [M+H]$^+$ m/z	^{1}H NMR δ (DMSO-d$_6$)

253		524	8.57 - 8.44 (m, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.00 - 6.83 (m, 3H), 6.71 - 6.59 (m, 2H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 3H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.60 - 0.48 (m, 2H)
254		522	8.57 - 8.48 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.02 - 6.86 (m, 3H), 6.74 - 6.64 (m, 2H), 4.03 - 3.87 (m, 2H), 2.95 - 2.79 (m, 3H), 2.77 - 2.61 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 6H), 0.96 - 0.85 (m, 6H), 0.77 - 0.65 (m, 2H), 0.61 - 0.50 (m, 2H)
255		538	8.54 - 8.45 (m, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 3H), 6.72 - 6.60 (m, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.76 - 0.66 (m, 2H), 0.59 - 0.49 (m, 2H)
256		538	8.55 - 8.49 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 3H), 6.71 - 6.64 (m, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 3H), 2.43 (d, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.87 - 1.81 (m, 6H), 0.97 (d, 3H), 0.72 - 0.66 (m, 2H), 0.59 - 0.53 (m, 2H)
257		552	8.55 - 8.48 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 3H), 6.72 - 6.62 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 3H), 2.39 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 0.73 - 0.67 (m, 2H), 0.58 - 0.53 (m, 2H)
258		538	8.56 - 8.46 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 3H), 6.70 - 6.65 (m, 2H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 3H),

			2.43 (d, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.85 - 1.80 (m, 6H), 0.97 (d, 3H), 0.72 - 0.66 (m, 2H), 0.58 - 0.53 (m, 2H)

實例259

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



a)3-[5-溴-2-側氧基-3-[[1-[2-(苯基甲氧基)苯基]環丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯

在氮氣下以3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例252g，7.5克)及N-乙基二異丙胺(5.36毫升)處理1-(2-(苄氧基)苯基)環丙胺(實例167a，5克)在二噁烷(200毫升)中之溶液。於100℃下攪拌所形成溶液，費時8小時。以2M HCl(300毫升)稀釋該冷反應混合物並經醚(3×300毫升)萃取。在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物，過濾並蒸發以獲得粗產物。純化(SiO_2層析法，以20%乙酸乙酯在異-己烷中之溶液進行溶析)以得到副標題化合物(9.20克)。^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.89 (t, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.03 (d, 3H), 1.25 - 1.07 (m, 4H)。

b)3-氟-5-[3-[[1-(2-羥基苯基)環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

添加甲酸銨(14.04克)及10% Pd/C(1.693克)至3-[5-溴-2-側氧基-3-[[1-[2-(苯基甲氧基)苯基]環丙基]胺基]-1(2H)-吡啡基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例259a，9.2克)在乙醇(400毫升)中之溶液內，於75℃下加熱該反應，費時1小時，經由賽力特矽藻土而過濾，進一步先後以溫乙醇(100毫升)及二氯甲烷(2000毫升)清洗該賽力特矽藻土並蒸發合併濾液，經二氯甲烷(1000毫升)稀釋並經水清洗，在$MgSO_4$上乾燥並蒸發以得到副標題化合物(6.16克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 11.23 (s, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.83 - 6.67 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.32 - 1.16 (m, 2H), 1.12 - 1.01 (m, 2H)。

c)N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-羥基苯基)環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

以20分鐘添加氯化異丙基鎂(在THF中之2M溶液，30.1毫升)至環丙胺(10.61毫升)及3-氟-5-[3-[[1-(2-羥基苯基)環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例256b，61.6克)在四氫呋喃(200毫升)中之溶液內並於室溫在氮氣下攪拌該反應，費時1小時，小心添加水(100毫升)及2M HCl(200毫升)並以二氯甲烷(3×200毫升)萃取水性層且在$MgSO_4$上乾燥合併有效萃取物，且移除溶劑以得到副標題化合物(5.00克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 11.14 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.82 - 6.72 (m, 3H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 1.99 (d, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 0.88 - 0.79 (m, 2H), 0.70 - 0.63 (m, 2H), 0.55 - 0.50 (m, 2H)。

d)3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺

於80℃在氮氣下，在乙腈(200毫升)中一起攪拌N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-羥基苯基)環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺(實例259c，5克)、1-溴-2-氯乙烷(9.58毫升)及碳酸銫(37.5克)，費時16小時。將該冷反應混合物蒸發至乾燥，經水(500毫升)稀釋並經二氯甲烷(3×300毫升)萃取，在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物，過濾並蒸發。使用1：1異-己烷：二乙醚濕磨殘留物以得到副標題化合物(4.60克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.45 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.00 - 6.84 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.31 - 1.02 (m, 4H), 0.75 - 0.62 (m, 2H), 0.58 - 0.47 (m, 2H)。

e)N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

於100℃下在密封瓶所含之二噁烷(8毫升)內加熱3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基

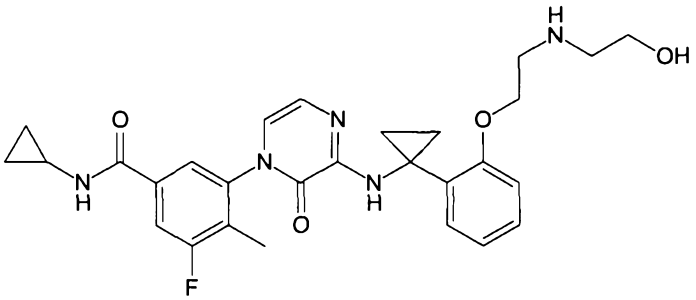
-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺(實例259d，0.5克)、及40%甲胺在水(0.697毫升)中之溶液，費時24小時。藉製備性HPLC(Xbridge柱，乙腈/0.2%氨流動相)而純化該冷溶液以得到標題化合物(270毫克)。

MS: APCI(+ve) 492 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.45 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.52 - 7.47 (2H, m), 7.23 - 7.15 (1H, m), 6.95 (1H, d), 6.89 - 6.82 (2H, m), 6.73 (1H, d), 4.05 (2H, t), 2.89 (2H, t), 2.85 - 2.77 (1H, m), 2.35 (3H, s), 1.96 (3H, d), 1.25 - 0.97 (4H, m), 0.73 - 0.62 (2H, m), 0.57 - 0.48 (2H, m)。

實例260

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥基乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



於100℃下，在密封瓶所含之二噁烷(20毫升)內加熱3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺(實例259d，5克)及乙醇胺(6.1毫升)，費時16小時。移除溶劑並經異己烷/二乙醚(1：1，80毫升)濕磨後，藉製備性HPLC(Xterra柱，以乙腈在0.2%(v/v)氨水中之溶液的梯度進

行溶析)而純化該冷溶液以得到標題產物(2.95克)。

MS: APCI(+ve) 522 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.46 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.19 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.92 - 6.80 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.44 (1H, s), 4.06 (2H, t), 3.51 - 3.43 (2H, m), 3.42 - 3.30 (1H, m), 2.97 (2H, t), 2.90 - 2.77 (1H, m), 2.69 (2H, t), 1.97 (3H, s), 1.27 - 1.01 (4H, m), 0.75 - 0.63 (2H, m), 0.57 - 0.50 (2H, m)。

以類似實例259及260之方法製備以下實例261-265(表11)：

實例261

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧基乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例262

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺

實例263

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[[(2S)-2-羥基丙基]胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

實例264

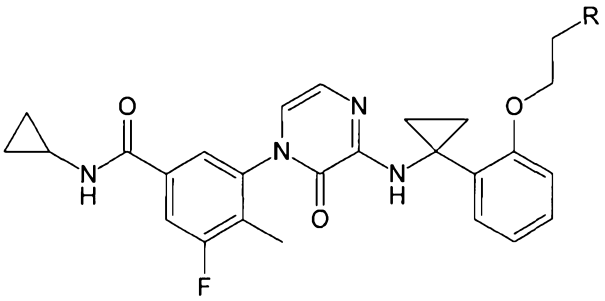
N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

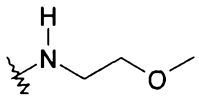
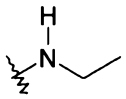
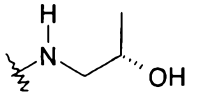
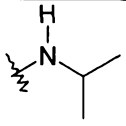
實例265

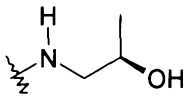
N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[[(2R)-2-羥基丙基]胺基]乙氧

基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

表11

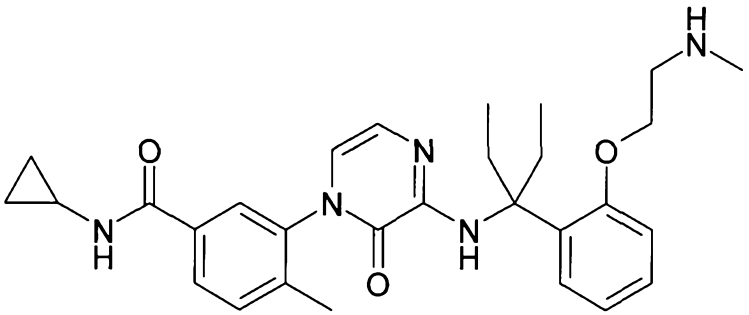


實例	R	MS [M+H]$^+$ m/z	^{1}H NMR δ (DMSO-d_6)
261		536	8.47 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.20 (1H, t), 6.96 (1H, d), 6.92 - 6.83 (2H, m), 6.75 (1H, d), 4.07 (2H, t), 3.40 (3H, t), 3.00 - 2.94 (2H, m), 2.90 - 2.81 (1H, m), 2.76 (2H, t), 1.98 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.13 - 0.78 (4H, m), 0.74 - 0.64 (2H, m), 0.60 - 0.49 (2H, m)
262		506	8.45 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.52 - 7.42 (2H, m), 7.19 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.91 - 6.81 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.05 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.89 - 2.78 (1H, m), 2.63 (2H, q), 1.97 (3H, s), 1.25 - 1.08 (4H, m), 1.00 (3H, t), 0.72 - 0.63 (2H, m), 0.57 - 0.51 (2H, m)
263		536	8.44 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 7.22 - 7.17 (1H, m), 6.96 (1H, d), 6.89 - 6.83 (2H, m), 6.73 (1H, d), 4.41 - 4.38 (1H, m), 4.10 - 4.02 (2H, m), 3.72 - 3.63 (1H, m), 2.98 - 2.91 (2H, m), 2.86 - 2.76 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.25 - 1.13 (4H, m), 1.02 (3H, dd), 0.88 - 0.80 (2H, m), 0.71 - 0.64 (2H, m), 0.56 - 0.49 (2H, m)
264		520	8.44 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.37 (1H, s), 7.23 - 7.15 (1H, m), 6.95 (1H, d),

			6.89 - 6.82 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.04 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.88 - 2.73 (2H, m), 1.96 (3H, d), 1.20 - 1.16 (2H, m), 0.98 (6H, d), 0.87 - 0.80 (2H, m), 0.72 - 0.63 (2H, m), 0.57 - 0.49 (2H, m)
265		536	8.42 (1H, s), 7.74 - 7.63 (1H, m), 7.61 - 7.54 (1H, m), 7.51 - 7.34 (2H, m), 7.20 - 7.07 (1H, m), 6.96 - 6.76 (2H, m), 6.74 - 6.66 (1H, m), 4.45 - 4.32 (1H, m), 4.08 - 3.95 (2H, m), 3.72 - 3.56 (1H, m), 3.41 - 3.21 (1H, m), 3.02 - 2.71 (6H, m), 1.93 (3H, s), 1.27 - 0.88 (6H, m), 0.73 - 0.36 (4H, m)

實例266

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



a)3,3-二乙基-2(3H)-苯并呋喃酮

於0℃下一滴滴添加苯并呋喃-2(3H)-酮(2克)在DMF(3.5毫升)中之溶液至60%氫化鈉(1.252克)在DMF(10毫升)中之溶液內，且20分鐘後，一滴滴添加乙基碘(5.18毫升)並使該反應溫熱至室溫並攪拌20小時。濾出固體並經乙酸乙酯清洗。以2M鹽酸化濾液，然後經乙酸乙酯萃取。在$MgSO_4$上乾燥合併有機層並真空濃縮。純化(SiO_2層析法，以20%二乙醚在異-己烷中之溶液進行溶析)粗產物以得到

副標題產物(1.14克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 1.90 (雙七重峰, 4H), 0.58 (t, 6H)。

b) α,α-二乙基-2-羥基-苯乙醯胺

添加7N氨在甲醇(10毫升)中之溶液至3,3-二乙基-2(3H)-苯并呋喃酮(實例266a，1.14克)內並於室溫下攪拌該反應，費時16小時。添加880氨(20毫升)並攪拌該混合物，費時5小時。以水稀釋該反應混合物並經乙酸乙酯萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機層，過濾並蒸發以得到粗產物(1.21克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.19 (dt, 2H), 1.93 (dt, 2H), 0.73 (t, 6H)。

c) α,α-二乙基-2-(苯基甲氧基)-苯乙醯胺

在氮氣下以碳酸鉀(0.807克)及苄基溴(0.694毫升處理α,α-二乙基-2-羥基-苯乙醯胺(實例266b，1.21克)在DMF中之溶液。於室溫下攪拌所形成混合物，費時16小時。以水稀釋反應混合物並經乙酸乙酯萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機層，過濾並蒸發。純化(SiO_2層析法，以30-100%乙酸乙酯在異-己烷中之溶液進行溶析)粗產物以得到副標題產物(0.77克)。

MS: APCI(+ve) 298 $(M+H)^+$。

d) α,α-二乙基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺

在氮氣下以(雙(三氧乙醯氧)碘)苯(1.113克)處理α,α-二乙基-2-(苯基甲氧基)-苯乙醯胺(實例266c，0.77克)在乙腈

(6毫升)及水(6毫升)中之溶液並於室溫下攪拌該反應，費時3小時。以水稀釋反應混合物並經乙酸乙酯萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機層，過濾且蒸發，在SCX樹脂上先後以甲醇、及7N NH_3在甲醇中之溶液進行溶析並棄置該甲醇以純化粗產物。收集鹼性溶離份並真空移除揮發物以得到副標題化合物(0.83克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.43 - 7.34 (m, 7H), 6.98 - 6.94 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 2.13 (dt, 4H), 0.74 (t, 6H)。

e)3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-乙基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

使用實例134所述之方法使α,α-二乙基-2-(苯基甲氧基)-基甲胺(實例266d)轉化成N-環丙基-3-[3-[[1-乙基-1-(2-羥基苯基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺。如實例167e所述使該酚經1-溴-2-氯乙烷烷化以得到副標題產物。

MS: APCI(+ve) 509 $(M+H)^+$。

f)N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

使用實例167f之方法，自3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-乙基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺(實例266e)。

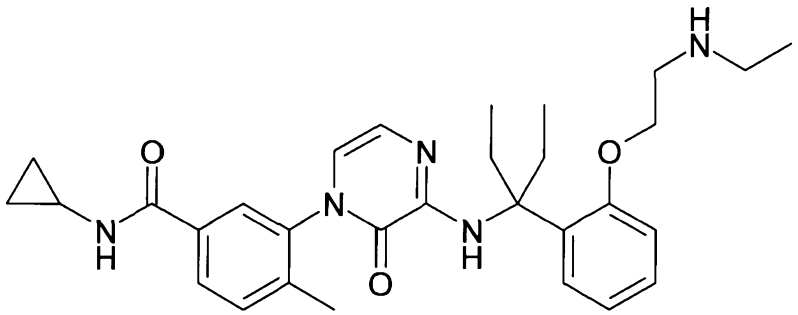
MS: APCI(+ve) 504 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.48 - 8.42 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H),

7.01 - 6.88 (m, 3H), 6.67 - 6.61 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 3H), 2.47 - 2.27 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.71 - 0.61 (m, 8H), 0.57 - 0.52 (m, 2H)。

實例 267

N-環丙基-3-[3-[[1-乙基-1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



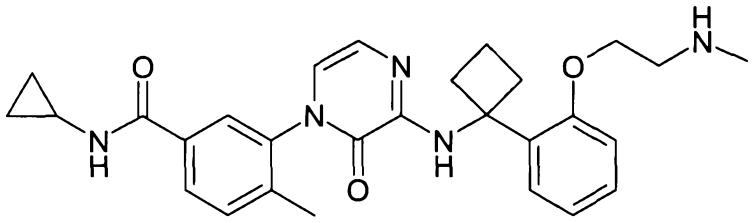
使用實例167f所述之方法，利用70%乙胺在水中之溶液，自3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-乙基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺(實例266e)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 518 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.44 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 3H), 6.70 - 6.58 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 3H), 2.54 - 2.25 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 0.89 (t, 3H), 0.70 - 0.62 (m, 8H), 0.59 - 0.51 (m, 2H)。

實例268

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丁基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



a)1-(2-甲氧基苯基)環丁烷羧醯胺

添加硫酸(20毫升，95-98%)/水(20毫升)至1-(2-甲氧基苯基)環丁烷甲腈(4.29克)並使該反應溫熱至60℃。1小時後，使該溶液溫熱至80℃並持續加熱3小時。使該反應冷卻至室溫並攪拌16小時。再恢復加熱並於1小時後添加乙酸(10毫升)。使溫度上升至90℃並持續加熱1.75小時。使該反應冷卻至室溫，然後倒入～300毫升冰中並經乙酸乙酯萃取。在Na_2SO_4上乾燥有機層且真空移除溶劑以得到副標題產物(4.19克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 8.44 (s, 2H), 7.27 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.99 (td, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.51 - 2.41 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H)。

b)1-(2-苄氧基)苯基)環丁烷羧醯胺

於0℃下添加三溴化硼(40.8毫升，在二氯甲烷中1 1M)至1-(2-甲氧基苯基)環丁烷羧醯胺(實例268a，4.19克)二氯甲烷(20毫升)中之溶液內並以3小時使該反應溫熱至室溫。將其倒入冰中，經二氯甲烷(×3)萃取並在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物且真空移除溶劑以得到粗1-(2-羥基苯基)環丁烷羧醯胺(2.96克)。使其溶解在DMF(20毫升)中添加磺酸鉀(2.14克)及苄基溴(1.84毫升)且攪拌該反應。費時16小時。添加水及乙酸乙酯並分離有機層。進一步以乙酸乙酯萃取

水性層。以水(×3)、鹽液清洗合併有機化合物，在Na_2SO_4上乾燥並真空移除溶劑。純化(SiO_2層析法，以5-50%之乙酸乙酯在異-己烷中之溶液進行溶析)殘留物以得到副標題產物(1.98克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.43 - 7.21 (m, 7H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.55 - 2.44 (m, 2H), 2.16 (sextet, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H)。

c)1-(2-(苄氧基)苯基)環丁胺

在氮氣下以[雙(二氟乙醯氧基)碘]苯(4.55克)處理1-(2-(苄氧基)苯基)環丁烷羧醯胺(實例268b，1.984克)在乙腈(16毫升)及水(16毫升)中之溶液。於室溫下攪拌所形成溶液，費時16小時。以水稀釋反應混合物，經二乙醚萃取。分離水性層，經水性1N NaOH鹼化至pH 13且經乙酸乙酯萃取。在$MgSO_4$上乾燥合併二乙醚/乙酸乙酯有機萃取物，過濾並真空移除溶劑。使殘留物溶解在二氯甲烷中並裝填至SCX藥筒內。先後經由乙酸乙酯及甲醇清洗雜質並棄置。經7N甲醇系氨溶析並真空蒸發以得到副標題產物(1.164克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.46 - 7.29 (m, 5H), 7.19 (t, 2H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.62 - 2.42 (m, 2H), 2.28 - 2.06 (m, 3H), 1.85 - 1.63 (m, 1H)。

d)3-(3-(1-(2-(苄氧基)苯基)環丁胺基)-5-溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯

添加1-(2-(苄氧基)苯基)環丁胺(實例268c，1.16克)及N,N-二異丙基乙胺(0.76毫升)至3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-

吡咔-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，1.083克二噁烷(6毫升)中之溶液並於100℃下加熱該反應，費時16小時。冷却至室溫後，以乙酸乙酯及水稀釋反應混合物，並分離有機層，在$MgSO_4$上乾燥，過濾並純化(SiO_2層析法，以20-50%乙酸乙酯在異-己烷中之溶液進行溶析)粗產物以得到副標題產物(1.46克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.95 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 4H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.20 (td, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.73 - 2.57 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 1H)。

e)3-(3-(1-(2-(苄氧基)苯基)環丁胺基)-5-溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺

在氮氣下以10分鐘先後一滴滴添加環丙胺(0.88毫升)及氯化異丙基鎂(3.81毫克，在THF中2.0M)以處理3-(3-(1-(2-(苄氧基)苯基)環丁胺)-5-溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯(實例268d，1.46克)在THF(40毫升)中之溶液。於室溫下攪拌該反應，費時1小時，然後經飽和水性氯化銨溶液(300毫升)稀釋並經乙酸乙酯(×3)萃取。在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物，過濾並蒸發以得到副標題產物(1.537克)。

MS: APCI(+ve) 599 $(M+H)^+$。

f)N-環丙基-3-(3-(1-(2-羥基苯基)環丁胺基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-4-甲基苯甲醯胺

添加甲酸銨(2.263克)及5% Pd/C(0.546克)至3-(3-(1-(2-(苄氧基)苯基)環丁胺基)-5-溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺(實例268e，1.537克)在乙醇(16毫升)中之溶液內並於75℃下加熱該反應，費時1小時。經由賽力特矽藻土而過濾該混合物並以乙醇及二氯甲烷清洗固體。收集濾液並真空移除揮發物。純化(SiO_2層析法，以0-30%二乙醚在二氯甲烷中之溶液進行溶析)殘留物以得到副標題產物(0.874克)。

MS: APCI(+ve) 431 $(M+H)^+$。

g)3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)環丁胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺

添加1-溴-2-氯乙烷(1.68毫升)及碳酸銫(6.61克)至N-環丙基-3-(3-(1-(2-羥基苯基)環丁胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例268f，0874克)在乙腈(17毫升)中之溶液內並於90℃下加熱該反應，費時18小時。添加乙酸乙酯及水並分離有機層，經水、鹽液清洗，在$MgSO_4$上乾燥，過濾並真空移除溶劑。純化(SiO_2層析法，以50-70%乙酸乙酯/異-己烷進行溶析)以得到副標題產物(304毫克)。以二氯甲烷(2×50毫升)再清洗該乾燥劑並移除溶劑以得到另外的副標題產物(472毫克)。

MS: APCI(+ve) 493 $(M+H)^+$。

h)N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丁基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

使用類似實例167f所述之方法，自3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧

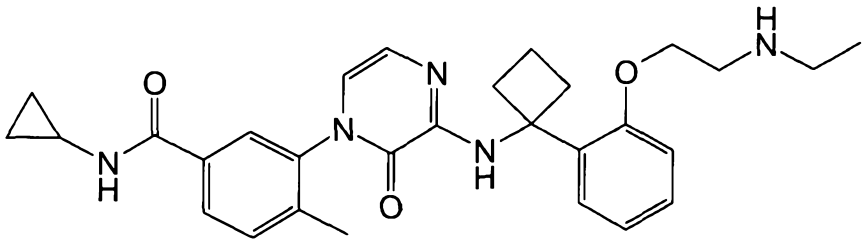
基)苯基)環丁胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺(實例268g)及甲胺製備標題產物。

MS: APCI(+ve) 488 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.37 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.99 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.86 - 1.64 (m, 1H), 0.72 - 0.62 (m, 2H), 0.57 - 0.48 (m, 2H)。

實例269

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基]環丁基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



使用類似實例167f所述之方法，自3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)環丁胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺(實例268g)及乙胺製備標題產物。

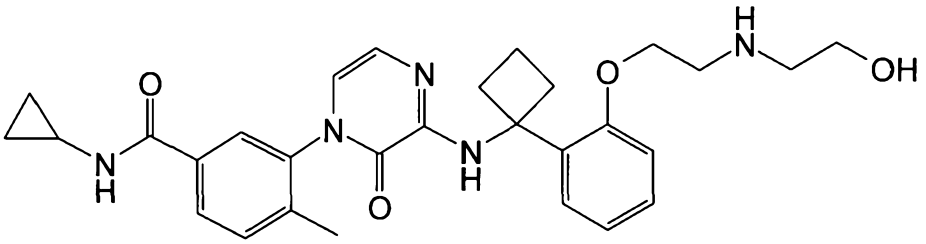
MS: APCI(+ve) 502 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.36 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.69 (t, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.50 (d,

2H), 2.06 (s, 4H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 0.96 (t, 3H), 0.69 - 0.64 (m, 2H), 0.54 - 0.51 (m, 2H)。

實例270

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥基乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丁基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



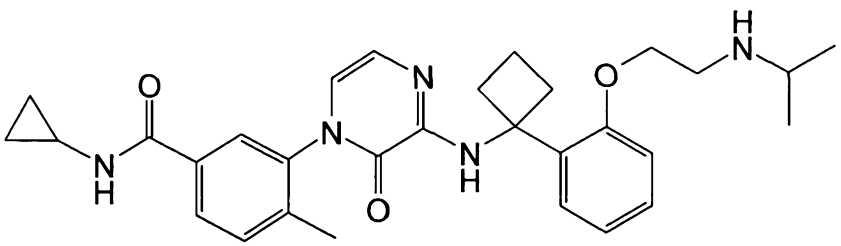
使用類似實例167f所述之方法，自3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)環丁胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺(實例268g)及乙醇胺製備標題產物。

MS: APCI(+ve) 518 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.37 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (q, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.93 (q, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.70 (s, 7H), 2.08 (s, 5H), 0.67 (d, 2H), 0.53 (d, 2H)。

實例271

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丁基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺



使用類似實例167f之方法，自3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)

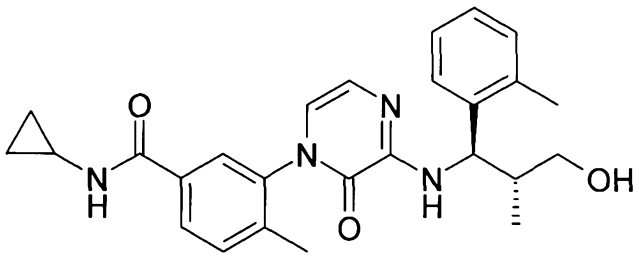
苯基)環丁胺基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺(實例268g)及異丙胺製備標題產物。

MS: APCI(+ve) 516 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.37 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (q, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 3H), 2.83 - 2.83 (m, 1H), 2.71 (s, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 0.67 (d, 2H), 0.53 (d, 2H)。

實例272

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-1-(2-甲基苯基)-2-甲基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡咔基]-4-甲基苯甲醯胺



a)N-[(1R,2R)-3-[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲矽烷基]氧基]-2-甲基-1-(2-甲基苯基)丙基]-2-甲基-2-丙亞磺醯胺

使用實例136b所述之方法，自(2S)-3-[[(1,1-甲基乙基)二苯基甲矽烷基]氧基]-N-甲氧基-N,2-二甲基-丙醯胺(實例136a)及氯化鄰-甲苯基鎂製備標題化合物。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.63 - 7.58 (2H, m), 7.53 - 7.48 (2H, m), 7.42 - 7.27 (6H, m), 7.19 - 7.10 (4H, m), 4.86 (1H, dd), 3.59 (1H, d), 3.53 (1H, dd), 3.42 (1H, dd), 2.38 (3H, s), 2.14 - 2.04 (1H, m), 1.14 (9H, s), 1.03 (9H, s), 0.91 (3H, d)。

b)3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-(2-甲基苯基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

使用實例136c所述之方法，自N-[(1R,2R)-3-[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲矽烷基]氧基]-2-甲基-1-(2-甲基苯基)丙基]-2-甲基-2-丙亞磺醯胺(實例272a)製備標題化合物。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.96 (2H, d), 7.85 (s, 1H), 7.80 (1H, s), 7.61 - 7.48 (3H, m), 7.30 (2H, d), 7.23 (2H, t), 7.01 (2H, d), 6.91 (2H, t), 6.79 (2H, d), 6.68 及 6.67 (2H, 2 × d), 5.37 (1H, q), 4.66 - 4.59 (1H, m), 3.88 - 3.76 (4H, m), 3.29 - 3.12 (2H, m), 2.24 - 2.10 (1H, m), 2.16及2.09 (3H, 2 × s), 0.86 (3H, d)。

c)N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-1-(2-甲基苯基)-2-甲基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

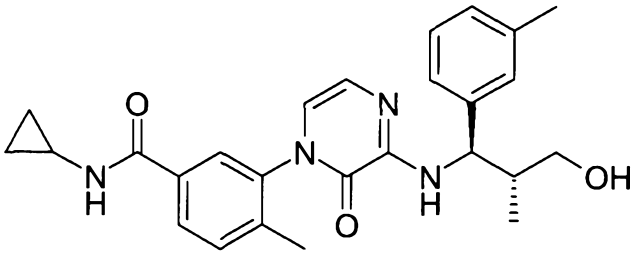
使用實例136d所述之方法，自3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-(2-甲基苯基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例272b)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 447 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.45 及 8.36 (1H, 2 × d), 7.89 - 7.82 (1H, m), 7.78 - 7.61 (2H, m), 7.55 - 7.44 (2H, m), 7.20 - 7.05 (3H, m), 6.82 - 6.76 (1H, m), 6.67 - 6.61 (1H, m), 5.26 (1H, t), 4.71 - 4.60 (1H, 2 × t), 3.29 - 3.05 (2H, m), 2.93 - 2.76 (1H, m), 2.56-2.46 (3H,與DMSO重疊), 2.28 - 2.13 (1H, m), 2.13及2.04 (3H, 2 × s), 0.98 - 0.91 (3H, m), 0.74 - 0.48 (4H, m)。

實例273

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-1-(3-甲基苯基)-2-甲基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



a)N-[(1R,2R)-3-[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲矽烷基]氧基]-2-甲基-1-(3-甲基苯基)丙基]-2-甲基-2-丙亞磺醯胺

使用實例136b所述之方法，自(2S)-3-[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲矽烷基]氧基]-N-甲氧基-N,2-二甲基-丙醯胺(實例136a)及氯化間-甲苯基鎂製備標題化合物。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.67-7.61 (2H, m), 7.59-7.53 (2H, m), 7.46-7.30 (6H, m), 7.20 (1H, t), 7.11-7.02 (3H, m), 4.53 (1H, dd), 3.83 (1H, d), 3.54(1H, dd), 3.39 (1H, dd), 2.33 (3H, s), 2.26-2.14 (1H, m), 1.17 (9H, s), 1.06 (9H, s), 0.90 (3H, d)。

b)N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-1-(3-甲基苯基)-2-甲基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

使用實例136c及136d所述之方法自N-[(1R,2R)-3-[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲矽烷基]氧基]-2-甲基-1-(3-甲基苯乙基)丙基]-2-甲基-2-丙亞磺醯胺(實例273a)製備標題化合物。

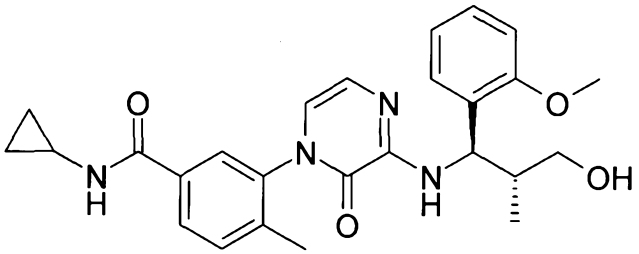
MS: APCI(+ve) 447 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.44及8.38 (1H, 2 × d), 7.91 - 7.79 (2H, m), 7.75及7.69 (1H, 2 × d), 7.49及7.47 (1H, 2 × d),

7.24 - 7.13 (3H, m), 7.07 - 7.00 (1H, m), 6.78及6.77 (1H, 2 × d), 6.65及6.64 (1H, 2 × d), 5.03 - 4.95 (1H, m), 4.78及4.72 (1H, 2 × t), 3.23 - 3.11 (2H, m), 2.90 - 2.78 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.26 - 2.14 (1H, m), 2.12及2.06 (3H, 2 × s), 0.86 (3H, d), 0.72 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m)。

實例274

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-1-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



a)N-[(1R,2R)-3-[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲矽烷基]氧基]-1-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙基]-2-甲基-2-丙亞磺醯胺

使用實例136b所述之方法，自(2S)-3-[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲矽烷基]氧基]-N-甲氧基-N,2-二甲基-丙醯胺(實例136a)及溴化2-甲氧基苯基鎂製備標題化合物。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.62 - 7.58 (2H, m), 7.53 - 7.49 (2H, m), 7.41 - 7.25 (6H, m), 7.20 - 7.16 (2H, m), 6.88 (1H, dt), 6.82 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.34 (1H, d), 3.76 (3H, s), 3.45 (1H, dd), 3.33 (1H, dd), 2.25 - 2.13 (1H, m), 1.17 (9H, s), 1.03 (9H, s), 0.96 (3H, d)。

b)3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-(2-甲氧基苯基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

使用實例136c所述之方法，自N-[(1R,2R)-3-[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲矽烷基]氧基]-2-甲基-1-(2-甲氧基苯基)丙基]-2-甲基-2-丙亞磺醯胺(實例274a)製備標題化合物。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.96 (1H, d), 7.85及7.80 (1H, s), 7.61 - 7.48 (2H, m), 7.30 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.01 (1H, d), 6.91 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.68及6.67 (1H, 2 × d), 5.37 (1H, q), 4.63(1H, q), 3.90 - 3.80 (6H, m), 3.29 - 3.12 (2H, m), 2.24 - 2.10 (1H, m), 2.16及2.09 (3H, 2 × s), 0.86 (3H, d)。

c)N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-1-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

使用實例136d所述之方法，自3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-(2-甲氧基苯基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例274b)製備標題化合物。

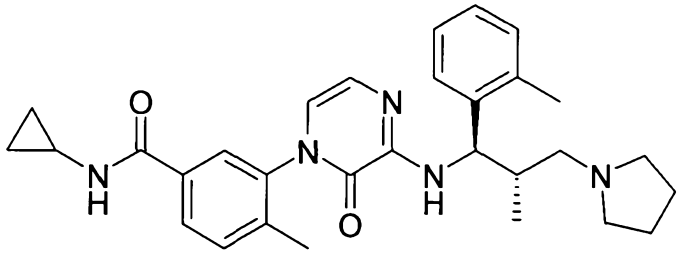
MS: APCI(+ve) 463 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.44及8.38 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, m), 7.76及7.69 (1H, 2 × d), 7.56 - 7.45 (2H, m), 7.31及7.27 (1H, 2 × dd), 7.23 (1H, m), 7.03 - 6.99 (1H, m), 6.94 - 6.87 (1H, m), 6.80及6.80 (1H, 2 × d), 6.67及6.66 (1H, 2 × d), 5.41 - 5.32 (1H, m), 4.67 - 4.59 (1H, m), 3.830及3.825 (3H, 2 × s), 3.27 - 3.22 (1H, m), 3.21 - 3.12 (1H, m), 2.90 - 2.78 (1H, m), 2.25 - 2.14 (1H, m), 2.13及2.05 (3H, 2 × s), 0.87及0.85 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m)。

實例275

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-1-(2-甲基苯基)-2-甲基-3-(1-吡咯

啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



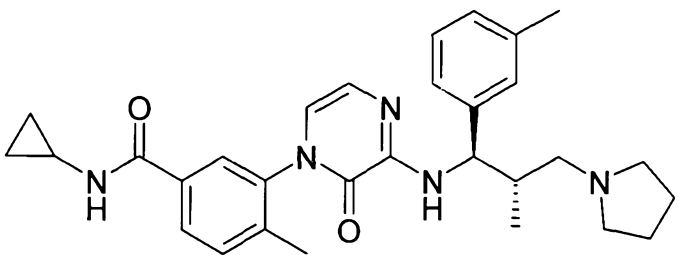
使用實例138a及138b所述之方法，自N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-1-(2-甲基苯基)-2-甲基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺(實例272)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 500 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.57及8.39 (1H, 2 × d), 8.45及8.37 (1H, 2 × d), 7.88 - 7.83 (1H, m), 7.74及7.67 (1H, 2 × d), 7.48 (1H, t), 7.41及7.37 (1H, 2 × d), 7.22 - 7.08 (3H, m), 6.77及6.76 (1H, 2 × d), 6.62及6.61 (1H, 2 × d), 5.34 - 5.26 (1H, m), 2.89 - 2.77 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.49 - 2.33 (6H, m), 2.21 - 2.12 (1H, m), 2.11及2.02 (3H, 2 × s), 1.75 - 1.64 (4H, m), 0.85及0.84 (3H, 2 × d), 0.72 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.49 (2H, m)。

實例276

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-1-(3-甲基苯基)-2-甲基-3-(1-吡咯啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



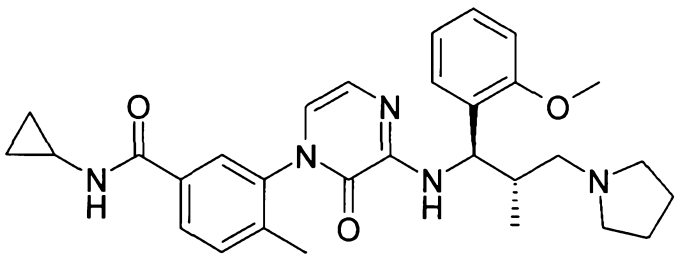
使用如實例138a及138b所述之方法，自N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-1-(3-甲基苯基)-2-甲基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺(實例273)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 500 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 9.11及8.93 (1H, 2 × d), 8.45及8.41 (1H, 2 × d), 7.89 - 7.83 (1H, m), 7.74及7.69 (1H, 2 × d), 7.48及7.47 (1H, 2 × d), 7.22 (1H, t), 7.14 - 7.02 (3H, m), 6.74及6.73 (1H, 2 × d), 6.62 (1H, d), 5.07 - 4.99 (1H, m), 2.89 - 2.79 (1H, m), 2.61 - 2.28 (6H, m), 2.31 (3H, s), 2.11及2.05 (3H, s), 2.06 - 1.97 (1H, m), 1.82 - 1.65 (4H, m), 0.79及0.78 (3H, 2 × d), 0.73 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m)。

實例277

N-環丙基-3-[3-[[(1R,2S)-1-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-3-(1-吡咯啶基)丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



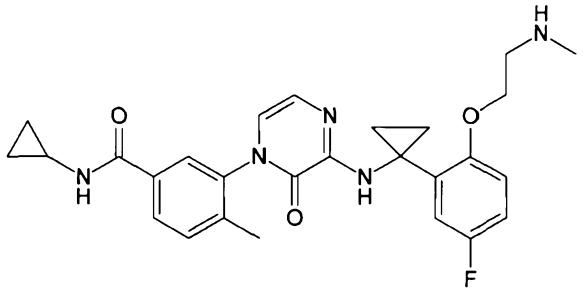
使用實例138a及138b所述之方法，自N-環丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羥基-1-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺(實例274)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 516 ($M+H^+$)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.49及8.31 (1H, 2 × d), 8.45及8.40 (1H, 2 × d), 7.86 (1H, dt), 7.75及7.69 (1H, 2 × d), 7.48及7.47 (1H, 2 × d), 7.23 (2H, t), 7.01 (1H, d), 6.93 (1H, t), 6.77及6.76 (1H, 2 × d), 6.632及6.628 (1H, 2 × d), 5.59 - 5.50 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.90 - 2.78 (1H, m), 2.59 - 2.31 (6H, m), 2.11及2.04 (3H, 2 × s), 2.14 - 2.03 (1H, m), 1.79 - 1.61 (4H, m), 0.78 (3H, d), 0.74 - 0.63 (2H, m), 0.60 - 0.49 (2H, m)。

實例278

N-環丙基-3-[3-[[1-[5-氟-2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺



a)1-[5-氟-2-(苯基甲氧基)苯基]-環丙胺

以慢物料流之形式添加溴化乙基鎂(在二乙醚中之3M溶液，35.2毫升)至已冷却至-78℃之正鈦酸四異丙酯(16.37毫升)及2-(苄氧基)-5-氟苯甲腈(12克)在二乙醚(400毫升)中之機械攪拌混合物內。於-78℃下攪拌所形成溶液，費時15分鐘，然後以1.5小時溫熱至室溫。添加三氟化硼醚合物(13.38毫升)並攪拌該混合物，費時30分鐘。以1M HCl(400毫升)中止該反應分離水性層。進一步以1M HCl(2×200毫升)萃取該二乙醚層。在冰浴內冷却該等合併水性層並經1M水

性NaOH溶液鹼化。經由賽力特矽藻土而過濾所形成沈澱物並先後以水(200毫升)、二氯甲烷(4×200毫升)及二氯甲烷/MeOH(90：10，300毫升)廣泛地清洗該墊。分離合併濾液並進一步以二氯甲烷(2×200毫升)萃取該水性層。在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物並蒸發且藉SCX樹脂(先後以甲醇、及10% 880氨在甲醇中之溶液進行溶析)而純化殘留物。蒸發鹼性溶離份以得到副標題化合物(3.4克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.49 - 7.44 (2H, m), 7.42 - 7.36 (2H, m), 7.36 - 7.29 (1H, m), 6.99 - 6.92 (1H, m), 6.88 - 6.82 (2H, m), 5.13 (2H, s), 2.13 (2H, s), 1.00 - 0.95 (2H, m), 0.86 - 0.82 (2H, m)。

b)3-[5-溴-3-[[1-[5-氟-2-(苯基甲氧基)苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

在氮氣下以3-(3,5-二溴-2-側氧基-2H-吡啡-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例1b，1.99克)及N-乙基二異丙胺(1.7毫升)處理1-[5-氟-2-(苯基甲氧基)苯基]-環丙胺(實例278a，1.7克)在二噁烷(200毫升)中之溶液。於100℃下攪拌所形成溶液，費時8小時。以2M HCl(300毫升)稀釋該冷反應混合物並經二乙醚(3×300毫升)萃取。在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物，過濾並蒸發以得到粗產物。經異-己烷濕磨以得到副標題化合物(2.89克)。

^{1}H NMR δ ($DMSO-d_6$) 7.98 - 7.91 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.56 - 7.24 (6H, m), 7.05 - 6.98 (3H, m), 3.85 (3H, s), 3.58 - 3.55 (2H, m), 2.13 (3H, s), 1.32 - 1.05 (4H, m)。

c)3-[3-[[1-(5-氟-2-羥基苯基)環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

添加甲酸銨(5.0克10% Pd/C(1.0克)至3-[5-溴-3-[[1-[5-氟-2-(苯基甲氧基)苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例278b，2.8克)在乙醇(200毫升)中之溶液內。於75℃下加熱該反應，費時1小時，經由賽力特矽藻土而過濾並先後以乙醇(100毫升)及二氯甲烷(2000毫升)清洗該墊。蒸發合併濾液，經二氯甲烷(1000毫升)稀釋並經水清洗，在$MgSO_4$上乾燥並蒸發以得副標題化合物(1.2克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 11.12 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.96 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 6.98 - 6.91 (1H, m), 6.83 (2H, dd), 6.77 - 6.72 (1H, m), 3.84 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.28 - 1.24 (2H, m), 1.18 - 1.07 (2H, m)。

d)N-環丙基-3-[3-[[1-(5-氟-2-羥基苯基)環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

於室溫在氮氣下以20分鐘添加氯化異丙基鎂(在THF中之2M溶液，5.86毫升)至環丙胺(2.066毫升)及3-[3-[[1-(5-氟-2-羥基苯基)環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例278c，1.2克)在THF(200毫升)中之溶液內。攪拌反應混合物，費時1小時。小心添加水及2M HCl並以二氯甲烷(3×200毫升)萃取水性層，在$MgSO_4$上乾燥並移除溶劑以得到副標題化合物(1.22克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.58 - 8.48 (1H, m), 8.41 - 8.35 (1H,

m), 7.86 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.28 - 7.21 (1H, m), 7.05 - 6.86 (2H, m), 6.83 - 6.72 (2H, m), 3.65 - 3.57 (2H, m), 2.89 - 2.78 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.80 - 1.72 (2H, m), 0.73 - 0.63 (2H, m), 0.58 - 0.49 (2H, m)。

e)3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)-5-氟苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺

於80℃在氮氣下，在乙腈(100毫升)內一起攪拌N-環丙基-3-[3-[[1-(5-氟-2-羥基苯基)環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺(實例278d，1.22克)、1-溴-2-氯乙烷(2.4毫升)及碳酸銫(9.15克)，費時16小時。將該冷反應混合物蒸發至乾燥，經水(200毫升)稀釋並經二氯甲烷(3×100毫升)萃取。在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物，過濾並蒸發。使用1：1異-己烷：二乙醚濕磨殘留物以得到副標題化合物(1.13克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.37 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.33 - 7.27 (2H, m), 7.08 - 6.95 (2H, m), 6.89 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.29 (2H, t), 3.99 (2H, t), 2.89 - 2.76 (1H, m), 2.06 (3H, s), 0.71 - 0.60 (2H, m), 0.57 - 0.48 (2H, m)。

f)N-環丙基-3-[3-[[1-[5-氟-2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

於100℃下，在密封瓶所含之二噁烷(8毫升)內一起攪拌3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)-5-氟苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺(實例278e，

0.25克)、及40%甲胺在水(1毫升)中之溶液，費時24小時。藉製備性HPLC(Xbridge柱-乙腈/0.2%氨流動相)而純化該冷溶液以得到標題化合物(110毫克)。

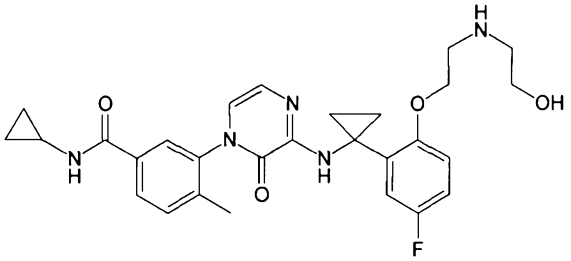
MS: APCI(+ve) 492 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.37 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.06 - 6.91 (2H, m), 6.88 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.03 (2H, t), 2.90 - 2.79 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.25 - 1.06 (4H, m), 0.70 - 0.62 (2H, m), 0.57 - 0.50 (2H, m)。

以類似實例278之方法製備以下實例279-280：

實例279

N-環丙基-3-[3-[[1-[5-氟-2-[2-[(2-羥基乙基)胺基]羥基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

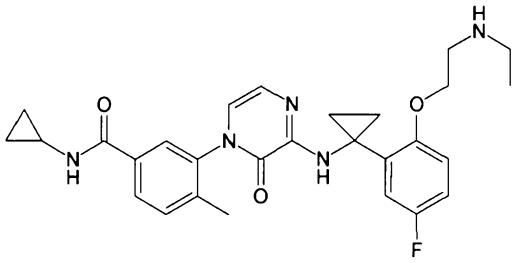


MS: APCI(+ve) 522 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.37 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.05 - 6.93 (2H, m), 6.89 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.45 - 4.40 (1H, m), 4.03 (2H, t), 3.46 (2H, q), 2.94 (2H, t), 2.88 - 2.78 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.06 (3H, s), 1.26 - 1.07 (4H, m), 0.71 - 0.62 (2H, m), 0.56 - 0.49 (2H, m)。

實例280

N-環丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙胺基)乙氧基]-5-氟苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

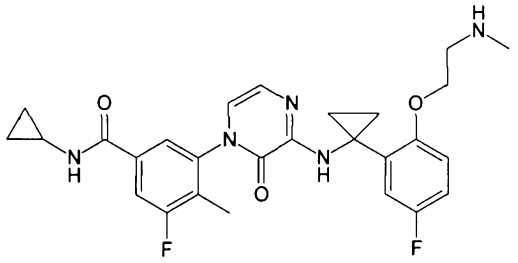


MS: APCI(+ve) 506 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.37 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.05 - 6.93 (2H, m), 6.88 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.03 (2H, t), 2.92 (2H, t), 2.88 - 2.79 (1H, m), 2.61 (2H, q), 2.06 (3H, s), 1.26 - 1.06 (4H, m), 0.99 (3H, t), 0.70 - 0.63 (2H, m), 0.55 - 0.49 (2H, m)。

實例281

N-環丙基-3-氟-5-{3-[(1-{5-氟-2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺



a)3-[3-({1-[2-(苄氧基)-5-氟苯基]環丙基}胺基)-5-溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯

使用類似實例268d所述之方法，自1-(2-苄氧基)-5-氟苯基)環丙胺(實例278a)及3-(3,5-二溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-

基)-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(實例252g)製備副標題化合物。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.83 - 7.76 (2H, m), 7.66 - 7.63 (1H, m), 7.55 - 7.49 (2H, m), 7.41 - 7.28 (4H, m), 7.08 - 7.00 (3H, m), 5.20 (2H, s), 3.85 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.29 - 1.10 (4H, m)。

b)N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(5-氟-2-羥基苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

使用類似實例259b及259c所述之方法，自3-[3-({1-[2-(苄氧基)-5-氟苯基]環丙基}胺基)-5-溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(實例281a)製備副標題化合物。

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6) 8.58 (1H, s), 8.48 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.65 (1H, s), 7.24 (1H, dd), 6.99 - 6.73 (4H, m), 2.90 - 2.77 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.31 - 1.13 (4H, m), 0.75 - 0.63 (2H, m), 0.59 - 0.50 (2H, m)。

c)3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)-5-氟苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺

使用類似實例例259d所述之方法，自N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(5-氟-2-羥基苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺(實例281b)製備副標題化合物。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.46 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.35 - 7.26 (2H, m), 7.10 - 6.94 (2H, m), 6.90 (1H, d), 6.77 (1H, d), 4.32 - 4.24 (2H, m), 4.02 - 3.94 (2H, m), 2.88 - 2.78 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.41 - 1.09 (4H, m), 0.76 - 0.46 (4H, m)。

d)N-環丙基-3-氟-5-{3-[(1-{5-氟-2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺

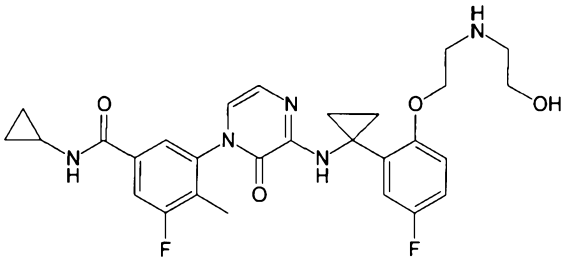
使用類似實例259c所述之方法，自3-[3-({1-[2-(2-氟乙氧基)-5-氟苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例281c)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 510.2 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.47 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.65 - 7.61 (2H, m), 7.30 (1H, dd), 7.06 - 6.92 (2H, m), 6.90 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.03 (2H, t), 2.91 - 2.77 (3H, m), 2.35 (3H, s), 1.97 (3H, d), 1.28 - 1.05 (4H, m), 0.73 - 0.64 (2H, m), 0.59 - 0.47 (2H, m)。

實例282

N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(5-氟-2-{2-[(2-羥基乙基)胺基]乙氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺



使用類似實例167f所述之方法，自3-[3-({1-[2-(2-氟乙氧基)-5-氟苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例281c)及乙醇胺製備標題化合物。

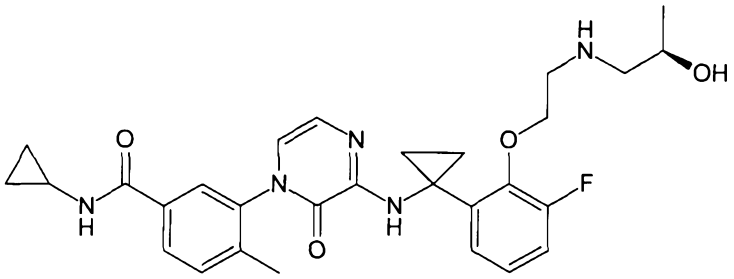
MS: APCI(+ve) 540 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.46 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H,

s), 7.53 (1H, s), 7.29 (1H, dd), 7.06 - 6.92 (2H, m), 6.90 (1H, d), 6.76 (1H, d), 4.42 (1H, t), 4.03 (2H, t), 3.46 (2H, q), 2.94 (2H, t), 2.89 - 2.78 (1H, m), 2.67 (2H, t), 1.97 (3H, d), 1.28 - 1.04 (4H, m), 0.72 - 0.61 (2H, m), 0.58 - 0.45 (2H, m)。

實例283

N-環丙基-3-[3-({1-[3-氟-2-(2-{[(2R)-2-羥基丙基]胺基}乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺



a)2-(苄氧基)-3-氟苯甲腈

以20分鐘添加苄醇(5.51毫升)至氫化鈉(在礦物油中60%分散液，2.128克)及2,3-二氟苯甲腈(7.4克)在THF(100毫升)中之攪拌懸浮液內並經外冰浴冷却以維持溫度在約25℃下。完成添加後，於室溫下攪拌反應混合物，費時24小時，經水(200毫升)中止反應並經乙酸乙酯(3×120毫升)萃取，在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物並蒸發。純化(SiO_2層析法，以20%醚在異己烷中之溶液進行溶析)殘留油以得到如油之副標題化合物(9.70克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.54 - 7.44 (2H, m), 7.40 - 7.26 (5H, m), 7.10 - 7.01 (1H, m), 5.33 (2H, s)。

b)1-[2-(苄氧基)-3-氟苯基]環丙胺

以慢物料流之形式添加溴化乙基鎂在二乙醚(28.2公升)中之3M溶液至已冷却至-78℃之正鈦酸四異丙酯(13.09毫升)及2(苄氧基)-3-氟苯甲腈(實例283a，9.6克)在二乙醚(400毫升)中之機械攪拌混合物內。於-78℃下攪拌所形成溶液，然後以1小時30分將該溶液溫熱至室溫。將冰浴放在該反應物周圍並以慢物料流之形式(小心放熱反應)添加三氟化硼醚合物(10.71毫升)並攪拌該混合物，費時30分鐘。冷却(冰浴)該反應並經1M水性HCl(一份一份地添加400毫升)中止反應。分離水性層並進一步以1M HCl(2×200毫升)萃取該二乙醚層(添加乙酸乙酯以幫助溶解)。在冰浴內冷却水性層並在攪拌下經10M水性NaOH溶液鹼化。經由賽力特矽藻土而過濾所形成沈澱物，先後以水(200毫升)及DCM(4×200毫升)與DCM/MeOH(90：10，300毫升)清洗該墊。分離合併濾液並進一步以DCM(2×200毫升)萃取水性層。在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物，在SCX樹脂(50克)上以DCM及甲醇進行溶析(棄置甲醇)並經20%氨在甲醇中之溶液沖洗而純化殘留物以得到如油之副標題化合物(2.54克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.54 - 7.50 (1H, m), 7.43 - 7.31 (2H, m), 7.06 - 6.89 (5H, m), 5.22 (2H, s), 0.96 - 0.93 (2H, m), 0.84 - 0.80 (2H, m)。

c)3-[3-({1-[2-(苄氧基)-3-氟苯基]環丙基}胺基)-5-溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

使用類似實例252h之方法，自1-(2-苄氧基)-3-氟苯基)

環丙胺(實例283b)及3-(3,5-二溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯(實例252g)製備副標題化合物。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.94 (1H, dd), 7.86 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.58 - 7.51 (3H, m), 7.44 - 7.32 (5H, m), 7.23 - 7.16 (1H, m), 7.11 - 7.03 (1H, m), 5.19 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.26 - 1.14 (4H, m)。

d)3-[3-{[1-(3-氟-2-羥基苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯

使用類似實例252j之方法，自3-[3-({1-[2-(苄氧基)-3-氟苯基]環丙基}胺基)-5-溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯(實例283c)製備副標題化合物。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6)) 8.63 (1H, s), 7.96 (1H, dd), 7.86 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.09 - 7.02 (1H, m), 6.90 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.79 - 6.74 (1H, m), 3.84 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.32 - 1.26 (2H, m), 1.12 - 1.09 (2H, m)。

e)N-環丙基-3-[3-{[1-(3-氟-2-羥基苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

使用類似實例252i所述之方法，自3-[3-{[1-(3-氟-2-羥基苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯(實例283d)製備副標題化合物。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.75 (1H, s), 8.39 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.10 - 7.03 (1H, m), 6.92 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.80 - 6.74 (1H, m), 2.88 - 2.79 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.32 - 1.09 (4H, m), 0.72 - 0.65

(2H, m), 0.58 - 0.50 (2H, m)。

f)3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)-3-氟苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺

使用類似實例259d所述之方法，自N-環丙基-3-[3-{[1-(3-氟-2-羥基苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺(實例283e)製備副標題化合物。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.41 - 8.36 (1H, m), 7.88 - 7.82 (1H, m), 7.71 - 7.67 (1H, m), 7.51 - 7.38 (2H, m), 7.24 - 6.99 (2H, m), 6.87 - 6.82 (1H, m), 6.74 - 6.70 (1H, m), 4.40 - 4.32 (2H, m), 4.07 - 4.00 (2H, m), 2.89 - 2.78 (1H, m), 2.07 (3H, s), 1.29 - 1.16 (4H, m), 0.71 - 0.63 (2H, m), 0.57 - 0.51 (2H, m)。

g)N-環丙基-3-[3-({1-[3-氟-2-(2-{[(2R)-2-羥基丙基]胺基}乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

於100℃下，在密封瓶所含之二噁烷(8毫升)內一起攪拌3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)-3-氟苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺(實例283f)(0.3克)及2-胺基乙醇(1.147克)，費時24小時。藉製備性HPLC(Xterra柱：0.2%氨/MeCN溶離劑)而純化以得到標題化合物(0.094克)。

MS: APCI(+ve) 536 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.38 (1H, s), 8.30 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.49 - 7.35 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.07 - 6.94 (1H, m), 6.89 - 6.83 (1H, m), 6.73 - 6.67 (1H, m), 4.49 - 4.42 (1H, m), 4.19 - 4.03 (2H, m), 3.80 - 3.66 (1H, m), 3.33 (2H,

s), 2.95 (2H, s), 2.88 - 2.78 (1H, m), 2.58 - 2.54 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.32 - 1.08 (2H, m), 1.07 - 0.99 (2H, m), 0.89 - 0.78 (2H, m), 0.70 - 0.64 (2H, m), 0.58 - 0.48 (2H, m)。

使用類似實例283所述之方法，製備以下實例284-287(表12)：

實例284

3-[3-({1-[2-(2-胺基乙氧基)-3-氟苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺

實例285

N-環丙基-3-[3-{[1-(3-氟-2-{2-[(2-羥基乙基)胺基]乙氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

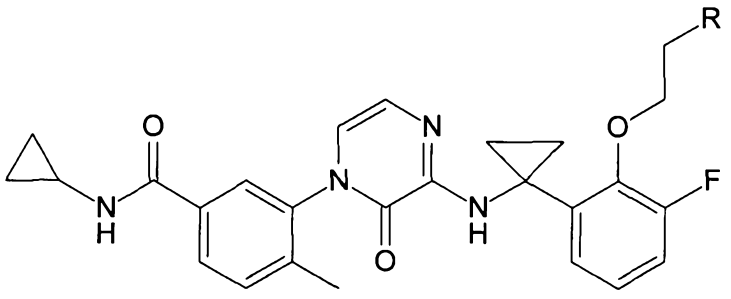
實例286

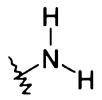
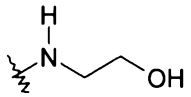
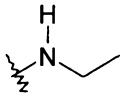
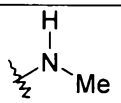
N-環丙基-3-{3-[(1-{2-[2-(乙胺基)乙氧基]-3-氟苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺

實例287

N-環丙基-3-{3-[(1-{3-氟-2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺

表12

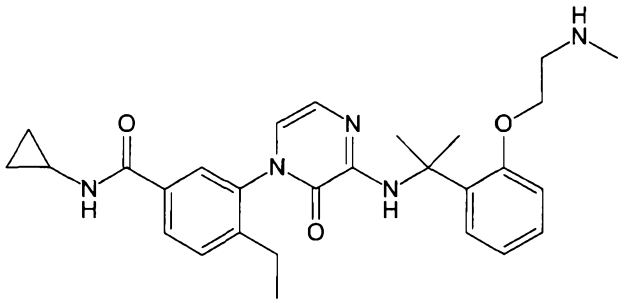


實例	R	MS [M+H]$^+$ m/z	^{1}H NMR δ (DMSO-d$_6$)
284		478	8.54 - 8.30 (2H, m), 7.84 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.12 (1H, t), 6.99 (1H, q), 6.85 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.07 - 3.99 (2H, m), 2.96 (2H, t), 2.88 - 2.77 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.27 - 1.06 (4H, m), 0.73 - 0.46 (4H, m)
285		522	8.38 (2H, s), 7.88 - 7.81 (1H, m), 7.71 - 7.67 (1H, m), 7.50 - 7.37 (2H, m), 7.20 - 7.08 (1H, m), 7.05 - 6.96 (1H, m), 6.86 (1H, t), 6.70 (1H, t), 4.49 - 4.41 (1H, m), 4.16 - 4.06 (2H, m), 3.55 - 3.45 (2H, m), 3.00 - 2.90 (2H, m), 2.88 - 2.79 (1H, m), 2.76 - 2.65 (2H, m), 2.06 (3H, d), 1.29 - 1.04 (4H, m), 0.75 - 0.59 (2H, m), 0.58 - 0.50 (2H, m)
286		506	8.45 - 8.34 (2H, m), 7.85 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.13 (1H, t), 7.06 - 6.95 (1H, m), 6.84 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.17 - 4.02 (2H, m), 2.97 - 2.88 (2H, m), 2.86 - 2.81 (1H, m), 2.73 - 2.58 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.28 - 1.10 (4H, m), 1.09 - 0.99 (3H, m), 0.74 - 0.61 (2H, m), 0.56 - 0.48 (2H, m)
287		492	8.45 (1H, s), 8.37 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.46 (1H,

			d), 7.39 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.04 - 6.93 (1H, m), 6.85 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.18 - 4.02 (2H, m), 2.95 - 2.78 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.26 - 1.07 (4H, m), 0.70 - 0.63 (2H, m), 0.57 - 0.50 (2H, m)

實例288

N-環丙基-4-乙基-3-{3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺



a)3-[(氰基甲基)胺基]-4-乙基苯甲酸甲酯

於室溫下先後添加胡尼格氏鹼(Hunig's Base)(11.89毫升)及溴乙腈(4.74毫升)至3-胺基-4-乙基苯甲酸甲酯(6.0克)在THF(56.7毫升)中之攪拌溶液內。於回流下加熱該混合物，費時16小時。使該反應冷却至室溫並真空濃縮。添加1N水性HCl及DCM。分離有機層，在$MgSO_4$上乾燥並濃縮以得到如油之副標題化合物(7.46克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.35 (d, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 5.97 (t, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.84 (d, 2H), 3.32 (d, 3H), 1.15 (t, 3H)。

b)3-(3,5-二溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-4-乙基苯甲酸甲酯

使用類似實例259g所述之方法，自3-[(氰基甲基)胺基]-4-乙基苯甲酸甲酯(實例288a)製備副標題化合物。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.14 (d, 1H), 8.06 (s, 2H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.11 (t, 3H)。在溶劑波峰(2.4ppm)下其它共振變得模糊。

c)3-[3-({1-[2-(苄氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-5-溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-4-乙基苯甲酸甲酯

使用類似實例252h所述之方法，自3-(3,5-二溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-4-乙基苯甲酸甲酯(實例288b)及α,α-二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺(實例198d)製備副標題化合物。

MS: APCI(+ve) 576 $(M+H)^+$。

d)3-[3-({1-[2-(苄氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-5-溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-N-環丙基-4-乙基苯甲醯胺

使用類似實例252i所述之方法，自3-[3-({1-[2-(苄氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-5-溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-4-乙基苯甲酸甲酯(實例288c)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 601 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.42 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.45 - 7.21 (m, 9H), 7.10 (t, 2H), 6.96 (t, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.39 (q, 2H), 1.84 (d, 6H), 1.06 (t, 3H), 0.74 - 0.67 (m, 2H), 0.58 - 0.53 (m, 2H)。

e)N-環丙基-4-乙基-3-[3-{[1-(2-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]苯甲醯胺

使用類似實例252j所述之方法，自3-[3-({1-[2-(苄氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-5-溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-4-乙基苯甲醯胺(實例288d)製備副標題化合物。

MS: APCI(+ve) 433 $(M+H)^+$。

f)3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-4-乙基苯甲醯胺

使用類似實例252k所述之方法，自N-環丙基-4-乙基-3-[3-{[1-(2-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺(實例288e)製備副標題化合物。

MS: APCI(+ve) 495 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.43 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 3H), 6.65 (q, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 3.93 (t, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.70 - 0.67 (m, 2H), 0.57 - 0.54 (m, 2H)。

g)N-環丙基-4-乙基-3-{3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺

使用類似實例252l所述之方法，自3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-4-乙基苯甲醯胺(實例288f)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 490.4 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.43 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 3H), 6.67 - 6.62 (m, 2H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m,

3H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.82 (s, 6H), 1.06 (t, 3H), 0.70 - 0.66 (m, 2H), 0.55 - 0.53 (m, 2H)。

使用類似實例288所述之方法自3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-4-乙基苯甲醯胺(實例288f)及合適胺製備以下實例289至292(表13)。

實例289

N-環丙基-4-乙基-3-[3-({1-[2-(2-{[(2S)-2-羥基丙基]胺基}乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺

實例290

N-環丙基-4-乙基-3-{3-[(1-{2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺

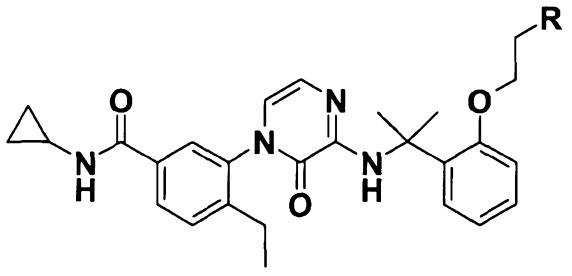
實例291

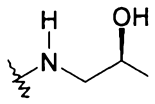
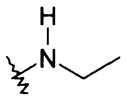
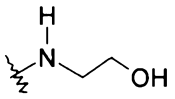
N-環丙基-4-乙基-3-[3-{[1-(2-{2-[(2-羥基乙基)胺基]乙氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺

實例292

3-[3-({1-[2-(2-胺基乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-4-乙基苯甲醯胺

表13



實例	R	MS $[M+H]^+$ m/z	^{1}H NMR δ (DMSO-d_6)
289		534	8.44 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 4H), 2.45 (d, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.06 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.69 (d, 2H), 0.56 (s, 2H)
290		504	8.43 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 3H), 6.65 (q, 2H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 3H), 2.54 - 2.51 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.90 (t, 3H), 0.70 - 0.66 (m, 2H), 0.56 - 0.54 (m, 2H)
291		520.4	8.43 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 3H), 6.64 (q, 2H), 4.38 (t, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.39 (q, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.70 - 0.67 (m, 2H), 0.56 - 0.54 (m, 2H)
292		476	8.44 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 3H), 6.67 - 6.62 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 2.89 - 2.83

			(m, 3H), 2.42 - 2.38 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.70 - 0.66 (m, 2H), 0.57 - 0.54 (m, 2H)

使用類似實例230所述之方法，利用3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)環丙胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺(實例167e)及合適胺製備以下實例293至298(表14)。

實例293

N-環丙基-3-[3-({1-[2-(2-{[(1R)-1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]胺基}乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

實例294

N-環丙基-3-[3-({1-[2-(2-{[2-羥基-1-(羥甲基)乙基]胺基}乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

實例295

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{2-[(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基]乙氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

實例296

N-環丙基-3-{3-[(1-{2-[2-(5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡啡-7(8H)-基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺

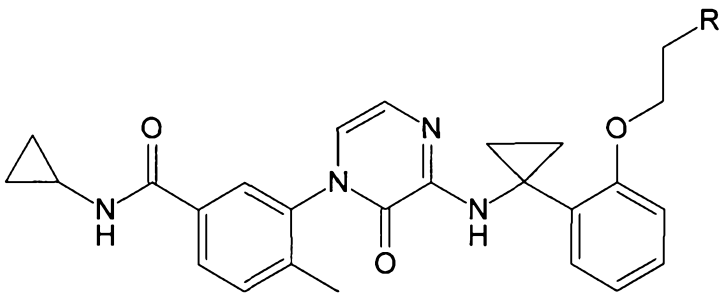
實例297

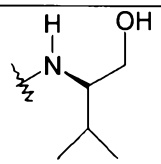
N-環丙基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[2-(1-甲基-1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺

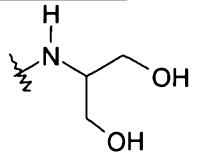
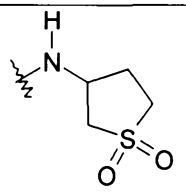
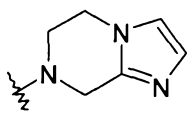
實例298

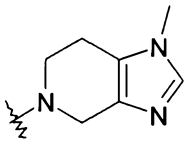
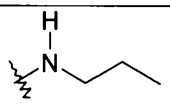
N-環丙基-4-甲基-3-{2-側氧基-3-[(1-{2-[2-(丙胺基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺

表14



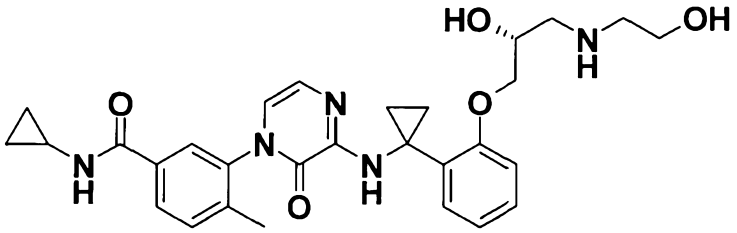
實例	R	MS $[M+H]^+$ m/z	^{1}H NMR δ (DMSO-d_6)
293		546	8.02 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.52 - 1.26 (m, 4H), 1.21 - 1.07 (m, 6H), 0.97 (d, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H).

294		534	8.37 - 8.32 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 5H), 1.25 - 1.13 (m, 4H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.70 - 0.62 (m, 2H), 0.56 - 0.49 (m, 2H).
295		578	7.81 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 6.60 - 6.55 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.46 (q, 2H), 3.16 - 2.97 (m, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.11 (d, 2H), 2.05 - 1.86 (m, 1H), 1.39 - 1.20 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.10 - 0.96 (m, 1H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.63 - 0.55 (m, 2H).
296		566	8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (td, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.79 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.01 (d, 4H), 2.87

			- 2.78 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.25 - 1.03 (m, 4H), 0.69 - 0.64 (m, 2H), 0.54 - 0.50 (m, 2H)
297		580	8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (dt, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.86 (dt, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.85 - 2.79 (m, 1H), 2.56 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.27 - 1.03 (m, 4H), 0.69 - 0.63 (m, 2H), 0.55 - 0.49 (m, 2H).
298		502	d 7.81 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 6.57 (d, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.66 - 1.32 (m, 3H), 1.31 - 1.05 (m, 5H), 0.86 (t, 4H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.60 - 0.54 (m, 2H).

實例299

N-環丙基-3-[3-({1-[2-({(2R)-2-羥基-3-[(2-羥基乙基)胺基]丙基}氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺



a)N-環丙基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[(2R)-環氧乙-2-基甲氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡咔-1(2H)-基}苯甲醯胺

添加碳酸鉀(216毫克)及氟化銫(36.5毫克)至N-環丙基-3-(3-(1-(2-羥基苯基)環丙胺基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例167d，500毫克)在DMF(9毫升)中之溶液內並攪拌1小時。添加3-硝基苯磺酸-環氧乙-2-基甲酯(311毫克)並攪拌該反應，費時3天。不需要離析/純化即可使用該反應混合物。

MS: APCI(+ve) 473 $(M+H)^+$。

b)N-環丙基-3-[3-({1-[2-({(2R)-2-羥基-3-[(2-羥基乙基)胺基]丙基}氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

添加乙醯胺(1毫升)至N-環丙基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[(2R)-環氧乙-2-基甲氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡咔-1(2H)-基}苯甲醯胺(實例299a，7.81克)在DMF(3毫升)中之溶液內。於50℃下加熱該反應，費時一夜。在水與DCM之間分溶反應混合物。在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物，過濾並蒸發。在溶劑移除及經二乙醚濕磨後，藉製備性HPLC(Xbridge柱，以乙腈在0.2%(v/v)氨水中之溶液的梯度進行溶析)而純化以得到標題產物(0.102克)。

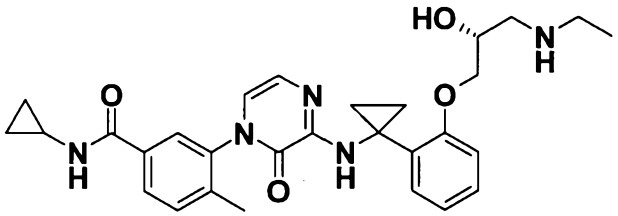
^1H NMR δ (CD_3OD) 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H),

7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 3H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.85 - 2.68 (m, 4H), 2.11 - 2.07 (m, 3H), 1.28 - 1.07 (m, 4H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.60 - 0.53 (m, 2H)。

MS: APCI(+ve) 534 $(M+H)^+$。

實例300

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(乙胺基)-2-羥基丙基]氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

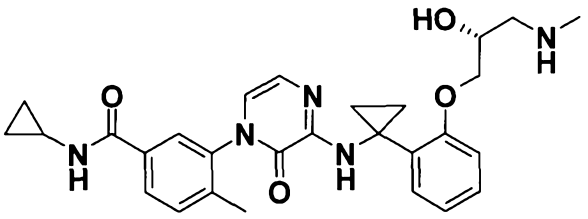


以類似實例299b所述之方法，自(R)-N-環丙基-4-甲基-3-(3-(1-(2-(環氧基-2-基甲氧基)苯基)環丙胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)苯甲醯胺(實例299a)及乙胺製備標題化合物。
MS: APCI(+ve) 518 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (CD_3OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 3H), 6.55 (d, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.00 (d, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 4H), 1.14 - 1.04 (m, 4H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.60 - 0.53 (m, 2H)。

實例301

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-羥基-3-(甲胺基)丙基]氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基-1(2H)-基]-4-甲基苯醯胺

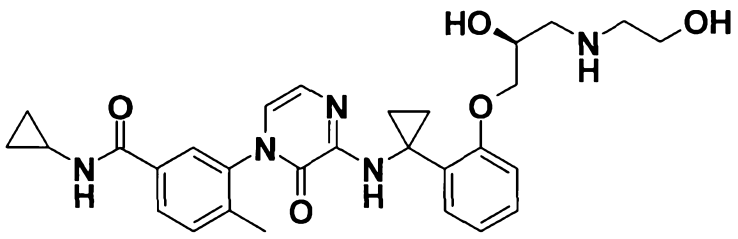


使用類似實例299b所述之方法，自(R)-N-環丙基-甲基-3-(3-(1-(2-(環氧乙-2-基甲氧基)苯基)環丙胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)苯甲醯胺(實例299a)及甲胺製備標題化合物。MS: APCI(+ve) 504 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (CD_3OD) 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 3H), 6.57 (d, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.40 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.28 - 1.13 (m, 4H), 1.14 - 1.09 (m, 1H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.61 - 0.54 (m, 2H)。

實例302

N-環丙基-3-[3-({1-[2-({(2S)-2-羥基-3-[(2-羥基乙基)胺基]丙基}氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺



a)N-環丙基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[(2S)-環氧乙-2-基甲氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺

使用類似實例299a所述之方法，自N-環丙基

-3-(3-(1-(2-羥基苯基)環丙胺基)-2-側氧基吡咔-1-(2H)-基)4-甲基苯甲醯胺(實例167d)及3-硝基苯磺酸(S)-環氧乙-2-基甲酯製備副標題化合物。

MS: APCI(+ve) 473 $(M+H)^+$。

b)N-環丙基-3-[3-({1-[2-({(2S)-2-羥基-3-[(2-羥基乙基)胺基]丙基}氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

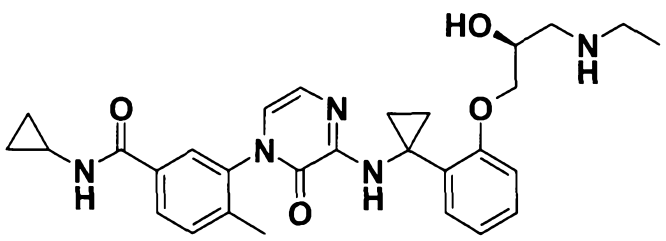
使用類似實例299b所述之方法，自N-環丙基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[(2S)-環氧基-2-基甲氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡咔-1(2H)-基}苯甲醯胺(實例302a)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 534 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (CD_3OD) 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.27 - 1.07 (m, 4H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.60 - 0.54 (m, 2H)。

實例303

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-3-(乙胺基)-2-羥基丙基]氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺



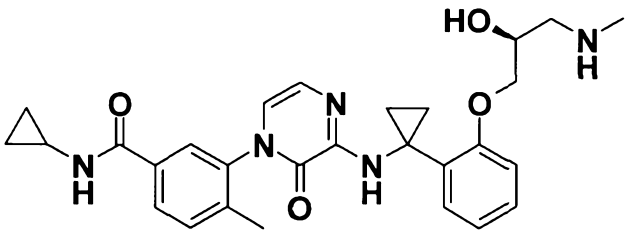
使用類似實例299b所述之方法，自N-環丙基-3-[3-({1-[2-({(2S)-2-羥基-3-[(2-羥基乙基)胺基]丙基}氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺(實例302a)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 518 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (CD_3OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.46 (q, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.28 - 1.19 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.08 (td, 3H), 0.78 - 0.72 (m, 2H), 0.59 - 0.54 (m, 2H)。

實例304

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-2-羥基-3-(甲胺基)丙基]氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺



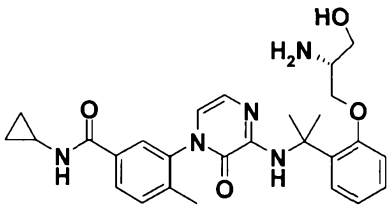
使用類似實例299b所述之方法，自N-環丙基-3-[3-({1-[2-({(2S)-2-羥基-3-[(2-羥基乙基)胺基]丙基}氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺(實例302a)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 504 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (CD_3OD) 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.40 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 3H), 1.18 - 1.09 (m, 2H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.60 - 0.54 (m, 2H)。

實例305

3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-胺基-3-羥基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺



a)N-環丙基-4-甲基-3-[3-{[1-甲基-1-(2-{[(4S)-2-側氧基-1,3-噁唑啶-4-基]甲氧基}苯基)乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺

在氮氣下，以碳酸鉀(0.495克)及4-甲基苯磺酸(S)-(2-側氧基噁唑啶-4-基)甲酯(0.324克)處理N-環丙基-3-(3-(2-(2-羥基苯基)丙-2-基胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例134，0.5克)在乙腈(10毫升)中之溶液。於80℃下攪拌所形成混合物，費時16小時。以水稀釋反應混合物，並經DCM萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機層，過濾並蒸發以得到如固體之副標題化合物(0.6克)。

MS: APCI(+ve) 518 $(M+H)^+$。

b)3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-胺基-3-羥基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺

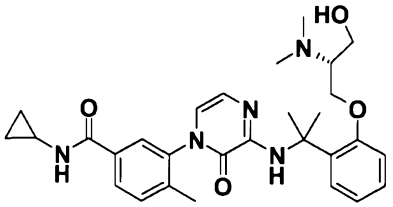
在氮氣下以氫氧化鉀(0.130克)處理N-環丙基-4-甲基-3-[3-{[1-甲基-1-(2-{[(4S)-2-側氧基-1,3-噁唑啶-4-基]甲氧基}苯基)乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺(實例305a)(0.6克)在水(10毫升)及MeOH(10毫升)中之溶液。於50℃下攪拌所形成混合物，費時16小時。以水(200毫升)稀釋反應混合物並經乙酸乙酯(250毫升)萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機相，過濾並蒸發。藉製備性HPLC(Phenomenex Gemini柱，以乙腈在0.2%(v/v)氨水中之溶液的梯度進行溶析)而純化以得到如固體之標題化合物。

MS: APCI(+ve) 492 $(M+H)^+$。

^1H NMR δ ($DMSO-d_6$) 8.49 (s, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 7.03 - 6.86 (m, 3H), 6.73 - 6.59 (m, 2H), 4.74 - 4.53 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 1H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.74 - 1.52 (m, 2H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.63 - 0.51 (m, 2H)。

實例306

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-(二甲胺基)-3-羥基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺



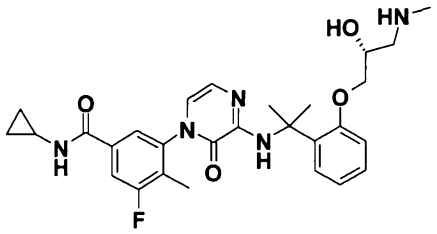
在氮氣下以37%水性甲醛(0.021毫升)處理3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-胺基-3-羥氧丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺(實例305，0.25克)在二氯乙烷(10毫升)中之溶液。於20℃下攪拌所形成混合物，費時10分鐘，然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.323克)。於20℃下攪拌所形成混合物。費時16小時。以水(125毫升)稀釋反應混合物並經DCM(250毫升)萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機相過濾並蒸發。藉製備性HPLC(Phenomenex Gemini柱，以乙腈在0.2%(v/v)氨水中之溶液的梯度進行溶析)而純化以得到如固體之標題化合物(0.069克)。

MS: APCI(+ve) 520 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.45 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 2.90 - 2.74 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 0.74 - 0.64 (m, 2H), 0.60 - 0.50 (m, 2H)。

實例307

N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-羥基-3-(甲胺基)丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺



a)N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-({1-甲基-1-[2-(2R)-(環氧乙-2-基甲氧基)苯基]乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺

使用類似實例299a所述之方法，自N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺(實例252j)及3-硝基苯磺酸(R)環氧乙-2-基甲酯製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 493 $(M+H)^+$。

b)N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-羥基-3-(甲胺基)丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

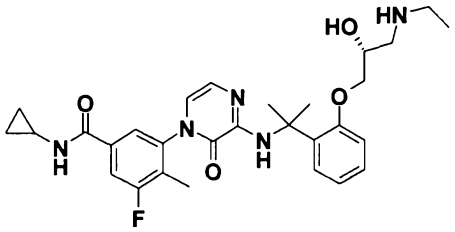
使用類似實例299b所述之方法，自N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-({1-甲基-1-[2-(2R)-(環氧乙-2-基甲氧基)苯基]乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺(實例307a)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 524 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.53 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 3H), 6.68 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 3H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.59 - 2.57 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 0.64 (m, 4H)。

實例308

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(乙胺基)-2-羥基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲醯胺



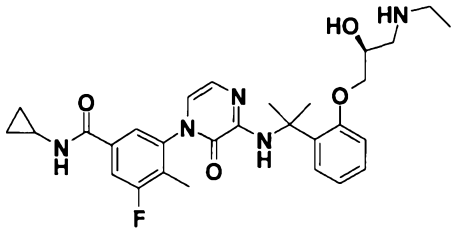
使用類似實例300所述之方法，自N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-({1-甲基-1-[2-(2R)-(環氧乙-2-基甲氧基)苯基]乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺(實例307a)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 538 $(M+H)^+$。

^1H NMR δ (DMSO-d_6) 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 3H), 6.68 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.63 (m, 4H)。

實例309

N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-3-(乙胺基)-2-羥基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲醯胺



a)N-環丙基-3-氟-4-日號基-5-[3-({1-甲基-1-[2-(2S)-(環氧乙-2-基甲氧基)苯基]乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺

使用類似實例299a之方法，自N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺(實例252j)及3-硝基苯磺酸(S)-環氧乙-2-基甲酯製備副標題化合物。

MS: APCI(+ve) 493 $(M+H)^+$。

b)N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-3-(乙胺基)-2-羥基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲醯胺

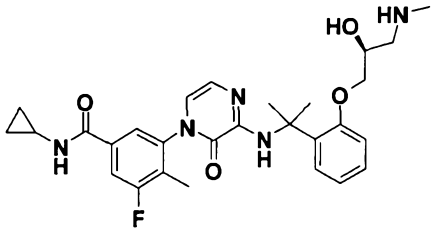
使用類似實例300所述之方法，自N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-({1-甲基-1-[2-(2S)-(環氧乙-2-基甲氧基)苯基]乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺(實例309a)。

MS: APCI(+ve) 538 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 3H), 6.68 (q, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 3H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 0.97 - 0.92 (m, 3H), 0.70 (m, 2H), 0.55 (m, 2H)。

實例310

N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{[(2S)-2-羥基-3-(甲胺基)丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺



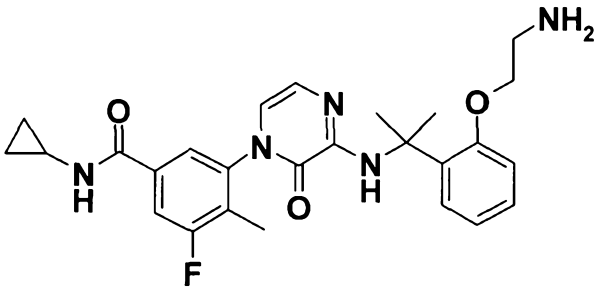
使用類似實例300所述之方法，自N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-({1-甲基-1-[2-(2S)-(環氧乙-2-基甲氧基)苯基]乙基}胺基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]苯甲醯胺(實例309a)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 524 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 3H), 6.70 - 6.66 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 3H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.23 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 0.70 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。

實例311

3-[3-({1-[2-(2-胺基乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺



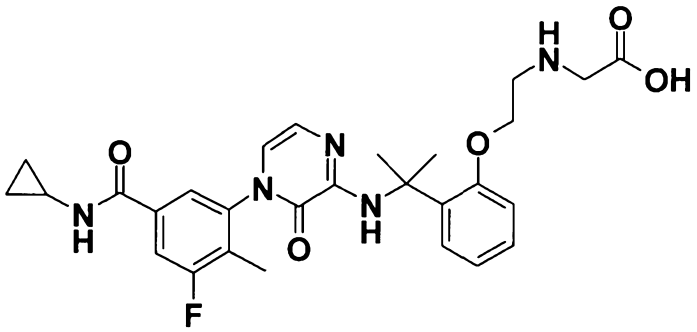
使用類似實例259e所述之方法，自3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡咔基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺(實例252k)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 480.2 $(M+H)^+$。

^1H NMR δ (DMSO-d_6) 8.61 - 8.44 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 3H), 6.73 - 6.61 (m, 2H), 3.96 - 3.80 (m, 2H), 2.93 - 2.77 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.76 - 0.64 (m, 2H), 0.62 - 0.50 (m, 2H)。

實例312

N-(2-{2-[1-({4-[5-(環丙基胺甲醯胺)-3-氟-2-甲基苯基]-3-側氧基-3,4-二氫吡啡-2-基}胺基)-1-甲基乙基]苯氧基}乙基)甘胺酸



在氮氣下以三乙胺(0.049毫升)及溴乙酸甲酯(0.034毫升)處理3-(3-(2-(2-(2-胺基乙氧基)苯基)丙-2-基胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例311，0.17克)在THF(10毫升)中之溶液)。於20℃下攪拌所形成混合物，費時16小時。以2M水性NaOH(2毫升)及甲醇(2毫升)稀釋該反應混合物。於室溫下攪拌該溶液，費時1小時，經乙酸酸化並經乙酸乙酯(50毫升)萃取。

在$MgSO_4$上乾燥有機層並蒸發。藉製備性HPLC(Phenomenex Gemini柱，使用95.5%梯度之0.2%氨水

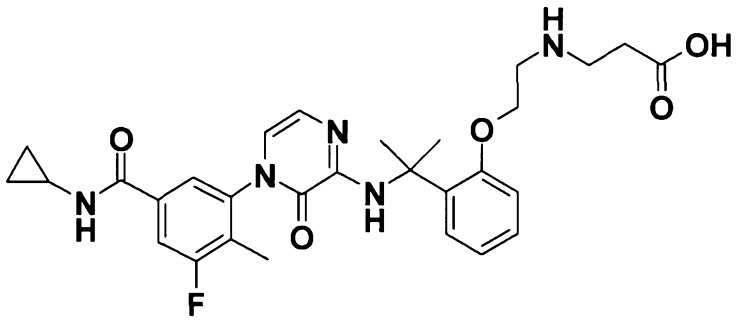
在乙腈中之溶液作為溶離劑)而純化以得到標題化合物(0.03克)。

MS: APCI(+ve) 538 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.61 - 8.50 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.01 - 6.85 (m, 3H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.58 - 6.52 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 0.71 - 0.57 (m, 4H)。

實例313

N-(2-{2-[1-({4-[5-(環丙基胺甲醯基)-3-氟-2-甲基苯基]-3-側氧基-3,4-二氫吡啡-2-基}胺基)-1-甲基乙基]苯氧基}乙基)-β-丙胺酸



使用類似實例312所述之方法，自3-(3-(2-(2-(2-胺基乙氧基)苯基)丙-2-基胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例311)及溴丙酸甲酯製備標題化合物。

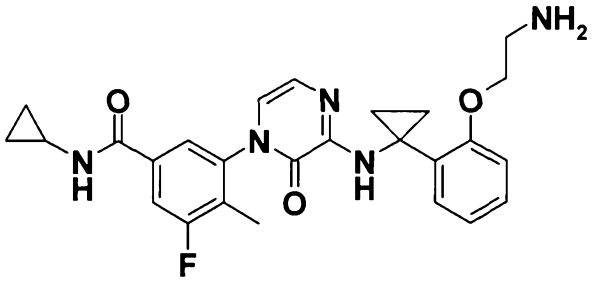
MS: APCI(+ve) 552.4 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.73 - 8.59 (m, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 7.06 - 6.86 (m, 3H),

6.70 - 6.58 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 3H), 2.18 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.74 - 0.61 (m, 2H), 0.61 - 0.48 (m, 2H)。

實例314

3-[3-({1-[2-(2-胺基乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺



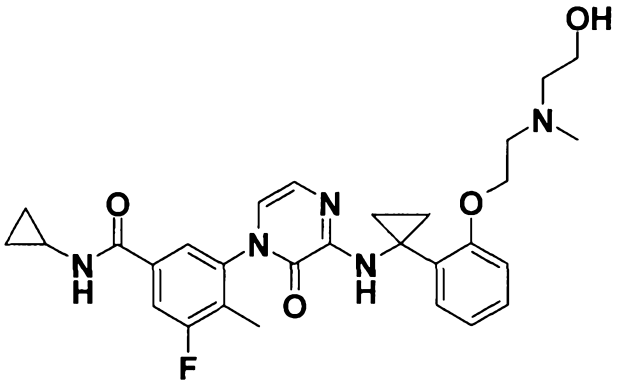
使用類似實例259e之方法，自3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡咔基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺(實例259d)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 478.2 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.45 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.53 - 7.45 (2H, m), 7.19 (1H, t), 6.98 - 6.80 (4H, m), 6.76 - 6.72 (1H, m), 3.97 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.89 - 2.75 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.27 - 0.98 (4H, m), 0.72 - 0.64 (2H, m), 0.57 - 0.51 (2H, m)。

實例315

N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{2-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]乙氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺



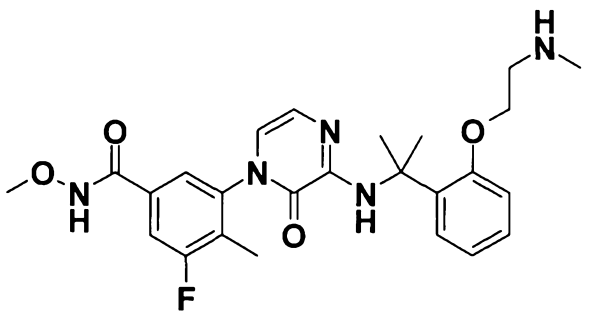
使用類似實例259e之方法，自3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺(實例259d)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 536.2 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.45 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.28 (1H, s), 7.19 (1H, t), 6.96 (1H, d), 6.89 - 6.82 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.35 - 4.26 (1H, m), 4.08 (2H, t), 3.55 - 3.45 (2H, m), 2.83 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.21 - 1.02 (4H, m), 0.74 - 0.62 (2H, m), 0.57 - 0.48 (2H, m)。

實例316

3-氟-N-甲氧基-4-甲基-5-{3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺



a)3-氟-5-[3-{[1-(2-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯

使用實例252j之方法，自3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯(實例252h)製備副標題化合物。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 9.55 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.09 - 6.94 (m, 2H), 6.80 - 6.66 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (s, 6H)。

b)3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯

使用實例252k之方法，自3-氟-5-[3-{[1-(2-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯(實例316a)製備副標題化合物。

MS: APCI(+ve) 474 $(M+H)^+$。

c)3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸

添加氫氧化鋰單元水合物(0.177克)在水(5.00毫升)中之溶液至3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(實例316b，1.7克)在THF(10毫升)中之溶液內並於室溫下攪拌反應混合物，費時4小時。添加水並以2M HCl酸化該溶液。使其經乙酸乙酯(2×)萃取。在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物，過濾並蒸發以得到如固體之副標題化合物(1克)。

MS: APCI(+ve) 460 $(M+H)^+$。

d)3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-N-甲氧基-4-甲基苯甲醯胺

添加鄰-(苯并三唑-1-基)- N,N,N',N'-四甲基鎓四氟硼酸鹽(TBTU)(0.182 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.148毫升)至3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸(實例316c，0.13克)在DMF(3毫升)中之溶液內。攪拌該反應，費時15分鐘，然後添加鄰-甲基羥胺鹽酸鹽(0.047克)。於室溫下攪拌反應混合物，然後經水稀釋並經乙酸乙酯萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機層，過濾並蒸發以得到副標題化合物(0.13克)。

MS: APCI(+ve) 489 $(M+H)^+$。

e)3-氟-N-甲氧基-4-甲基-5-{3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺

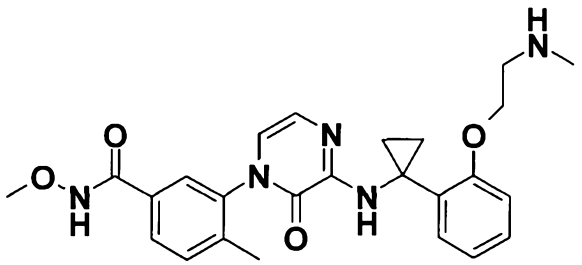
使用類似實例167f之方法(除了使用二噁烷作為溶劑及反應時間為5分鐘不同)，自3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-N-甲氧基-4-甲基苯甲醯胺(實例316d)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 484.2 $(M+H)^+$。

^1H NMR δ (DMSO-d_6) 7.60 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.95 - 6.91 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.83 (s, 6H)。

實例317

N-甲氧基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基哌啡-1(2H)-基}苯甲醯胺



a)3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯

在氮氣下，以碳酸鉀(1.589克)及1-溴-2-氯乙烷(0.953毫升)處理3-(3-(1-(2-羥基苯基)環丙胺)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯(實例167c，0.45克)在乙腈(8毫升)中之溶液，於83℃下攪拌所形成懸浮液，費時10小時。

將反應混合物蒸發至乾燥並經水(300毫升)稀釋，並經DCM萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機化合物，過濾並蒸發以得到如發泡體之副標題化合物(0.520克)。

MS: APCI(+ve) 454 $(M+H)^+$。

b)3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸

使用類似實例316c所述之方法，自3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯(實例317a)製備副標題化合物。

MS: APCI(+ve) 440 $(M+H)^+$。

^1H NMR δ (DMSO-d_6) 7.95 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.18 (t, 4H)。

c)3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-甲氧基-4-甲基苯甲醯胺

使用類似實例316d所述之方法，自3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸(實例317b)製備副標題化合物。

MS: APCI(+ve) 469 $(M+H)^+$。

d)N-甲氧基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺

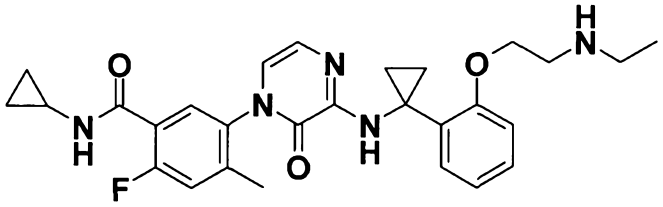
使用類似實例316e所述之方法，自3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸(實例317c)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 464 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.76 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, 3H), 7.19 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.85 - 6.85 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.91 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 0.85 (d, 2H), 1.07 (s, 2H)。

實例318

N-環丙基-5-{3-[(1-{2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-2-氟-4-甲基苯甲醯胺



a)5-溴-4-氟-2-甲基苯胺

於100℃在回流下加熱鐵粉(4.30克)及氯化銨(1.143克)

在水(23毫升)中之混合物，費時30分鐘。緩慢添加1-溴-2-氟-4-甲基-5-硝基苄(5.00克)至該熱混合物內，然後於100℃在回流下加熱該反應混合物，費時一夜。使該混合物冷却至室溫，經由賽力特矽藻上墊而過濾並經乙酸乙酯(3×50毫升)萃取。以水(3×100毫升)及鹽液(100毫升)清洗有機溶液，在$MgSO_4$上乾燥並在減壓下濃縮以得到如固體之副標題化合物(3.59克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 6.86 - 6.79 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)。

b) 2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基胺基)乙腈

於室溫下先後添加胡尼格氏鹼(6.15毫升)及溴乙腈(2.451毫升)至5-溴-4-氟-2-甲基苯胺(實例318a，3.59克)在THF(50毫升)中之溶液內。將該反應加熱至回流，費時一夜。使該反應冷却至室溫並濃縮。添加2N HCl及DCM。分離有機層並在$MgSO_4$上乾燥且濃縮以得到如固體之副標題化合物(6.61克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 6.92 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.13 (d, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.13 (s, 3H)。

c)[(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)胺基]乙腈

添加胡尼格氏鹼(14.37毫升)、甲醇(4毫升)及$PdCl_2$(dppf)(0.351克)至2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基胺基)乙腈(實例318b，4.00克)在乙酸乙酯(12毫升)中之溶液內。於90℃在一氧化碳(5巴)之氣氛下攪拌所形成混合物，費時一夜。將該冷却反應混合物蒸發至乾燥並使殘留物通過矽石墊，經1：1乙酸乙酯：異-己烷溶析。真空蒸發濾液以得到

如固體之副標題化合物(4.71克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.19 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.19 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

d)5-(3,5-二溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸甲酯

於0℃在氮氣下一滴滴添加[(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)胺基]乙腈（實例318c，4.71克）在DCM(88毫升)中之溶液至草醯溴(5.97毫升)在DCM(88毫升)中之攪拌溶液內。使該混合物溫熱至室溫並攪拌30分鐘，然後添加DMF(0.328毫升)。接著在回流下加熱反應混合物，費時一夜。使該反應混合物冷却至0℃，以15分鐘小心地添加水(100毫升)。然後分離有機層(+2種另外的DCM萃取物)，在$MgSO_4$上乾燥，然後倒至矽石墊上並經DCM溶析。真空移除溶劑以得到副標題化合物(4.96克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

e)5-[3-({1-[2-(苄氧基)苯基]環丙基}胺基)-5-溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-2-氟-4-甲基苯甲酸甲酯

在氮氣下以5-(3,5-二溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸甲酯及胡尼格氏鹼(0.936毫升)處理1-(2-(苄氧基)苯基)環丙胺(1.026克)在二噁烷(10毫升)中之溶液。於100℃下攪拌所形成溶液。費時16小時。以2M HCl稀釋該冷混合物並經二乙醚萃取。在$MgSO_4$上乾燥合併有機化合物並蒸發以得到如發泡體之副標題化合物(2.310克)。

MS: APCI(+ve) 580, 582 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.87 - 7.49 (m, 4H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.93 - 6.85 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.30 - 1.05 (m, 4H)。

f)2-氟-5-[3-{[1-(2-羥基苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯

添加加甲酸銨(3.53克)及Pd/C(0.042克)至5-[3-({1-[2-(苄氧基)苯基]環丙基}胺基)-5-溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-2-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(實例318e，2.310克)在乙醇(30毫升)中之溶液內。於75℃下加熱該反應，費時3小時。添加胡尼格氏鹼(3毫升)並於90℃下加熱該反應。費時4小時。添加額外的觸媒、甲酸銨及胡尼格氏鹼，並於90℃下加熱該反應，費時4小時。然後經由玻璃纖維濾器溫過濾該反應混合物，先後經由500毫升乙醇、500毫升DCM、500毫升10%甲醇/DCM清洗。合併該DCM及MeOH/DCM濾液，蒸發並在DCM與水之間分溶所形成殘留物。分離有機層，在$MgSO_4$上乾燥，過濾並蒸發以得到如固體之副標題化合物(1.063克)。

MS: APCI(+ve) 410 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 11.29 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 2H), 6.86 (td, 1H), 6.42 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.37 - 1.23 (m, 4H)。

g)N-環丙基-2-氟-5-[3-{[1-(2-羥基苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

於室溫在氮氣下以20分鐘添加氮化異丙基鎂(在THF中2.0M溶液，5.19毫升)至環丙胺(1.830毫升)及2-氟-5-[3-{[1-(2-羥基苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯(實例318f，1.063克)在THF(20毫升)之攪拌溶液內。攪拌反應混合物，費時1小時。小心地添加水及2M HCl並真空移除揮發物。以飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化殘留物並經DCM萃取。合併有機化合物，在$MgSO_4$上乾燥並蒸發以得到副標題化合物(1.189克)。

MS: APCI(+ve) 435 $(M+H)^+$。

^1H NMR δ ($CDCl_3$) 11.35 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.03 - 7.01 (m, 1H), 6.94 - 6.92 (m, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.43 - 6.41 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.18 - 2.14 (m, 3H), 1.41 - 1.23 (m, 4H), 0.92 - 0.83 (m, 2H), 0.65 - 0.57 (m, 2H)。

h)5-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-2-氟-4-甲基苯甲醯胺

先後添加碳酸鉀(3.78克)及1-溴-2-氯乙烷(4.54毫升)至N-環丙基-2-氟-5-[3-{[1-(2-羥基苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺(實例38克，1.189克)在乙腈(30毫升)中之溶液內。於95℃在氮氣下加熱該反應，費時32小時。使該反應冷却至室溫，經由賽力特矽藻土而過濾，

並以另外的乙腈清洗濾餅。收集濾液並真空移除溶劑以得到副標題化合物(1.368克)。

MS: APCI(+ve) 497/498 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.80 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.84 - 6.82 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 3.84 - 3.80 (m, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.23 - 1.16 (m, 3H), 1.10 - 1.06 (m, 1H), 0.83 - 0.76 (m, 2H), 0.56 - 0.50 (m, 2H)。

i) N-環丙基-5-{3-[(1-{2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-2-氟-4-甲基苯甲醯胺

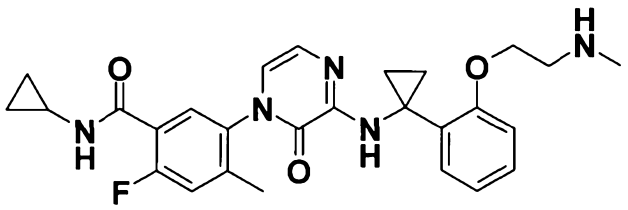
於100℃下在密封瓶內加熱乙胺(在THF中之2M溶液，2.012毫升)及5-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例318小時，100毫克)在二噁烷(3毫升)中之溶液，費時24小時。藉製備性HPLC(Xbridge柱，以一梯度之乙腈在0.2%(v/v)氨水中之溶液進行溶析)而純化以得到如固體之標題化合物(10毫克)。

MS: APCI(+ve) 506.2 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.33 (s, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 4H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.30 - 1.12 (m, 4H), 1.08 - 0.94 (m, 4H), 0.91 - 0.79 (m, 1H), 0.72 - 0.58 (m, 2H), 0.56 - 0.45 (m, 2H)。

實例319

N-環丙基-2-氟-4-甲基-5-{3-[(1-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}環丙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺



添加碘化鉀(33.4毫克)至5-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-2-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例318小時，100毫克)及甲胺(在水(0.1毫升)中之40量%溶液)在二噁烷(1毫升)中之溶液內。於室溫下攪拌反應混合物。費時一夜，然後於40℃下加熱一夜。於50℃下加熱該反應。費時48小時。藉製備性HPLC(Phenomenex Gemini，以乙腈在0.2%(v/v)氨水中之溶液的梯度進行溶析，繼而使用Xbridge柱，以乙腈在0.2%(v/v)氨水中之溶液的梯度進行溶析)而純化以得到如固體之標題化合物(17毫克)。

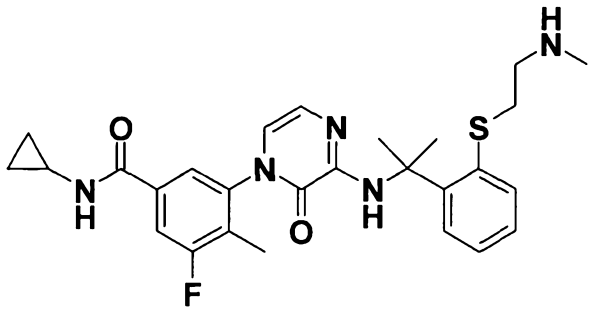
^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.34 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.24 - 1.00 (m, 4H), 0.71 - 0.61 (m, 2H), 0.55 - 0.48 (m, 2H)。

MS: APCI(+ve) 492.2 $(M+H)^+$。

實例320

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-{[1-甲基-1-(2-{[2-(甲胺基)乙基]烷硫基}苯基)乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲

醯胺



a)2-(苄氧基)乙硫醇

添加碳酸鉀(11.20克)至乙硫羥酸S-2-(苄氧基)乙酯(8.52克)在甲醇(170毫升)/水(85毫升)中之溶液內並攪拌該反應，費時20分鐘。添加水並以乙酸乙酯萃取該混合物。合併有機層，經水性氯化銨清洗並在$MgSO_4$上乾燥且真空濃縮以得到副標題化合物(6.64克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.33 - 7.24 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 3.61 (q, 2H), 2.72 (q, 2H), 1.59 (t, 1H)。

b)2-{[2-(苄氧基)乙基]烷硫基}苯甲腈

以2-(苄氧基)乙硫醇(實例320a，6.64克)處理2-硝基苯甲腈(5.85克)在DMF(20毫升)中之溶液並在氮氣下一滴滴添加氫氧化鉀(3.76克)在水(5毫升)中之溶液。於0℃下攪拌所形成混合物，費時2小時。以水中止反應並經乙酸乙酯萃取。以鹽液清洗合併有機化合物，在$MgSO_4$上乾燥並真空濃縮。純化(SiO_2層析法，使用50%二乙醚在異己烷中之溶液進行溶析)該殘留物以得到如固體之副標題化合物(7.08克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.60 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 6H), 4.54 - 4.53 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.24 (t, 2H)。

c) 2-(2-{[2-(苄氧基)乙基]烷硫基}苯基)丙-2-胺

於50℃在氮氣下攪拌氯化鈰(III)(9.15克)在THF(40毫升)中之懸浮液，費時3小時。冷却所形成懸浮液並添加2-{[2-(苄氧基)乙基]烷硫基}苯甲腈(實例320b，5克)。使該混合物冷却至-10℃，然後添加甲基鋰(呈與溴化鎂金合之1.5M溶液形式，30.9毫升)。於-10℃下維持該混合物，費時30分鐘，然後經880氨(10毫升)中止反應。於室溫下攪拌該混合物，費時1小時，然後濾出固體並棄置。以水稀釋濾液並經乙酸乙酯萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機層，過濾並蒸發以得到粗產物。以2M水性HCl稀釋該粗產物，經二乙醚萃取並棄置二乙醚。以880氨鹼化水性層，經乙酸乙酯萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機層，過濾並蒸發以得到如油之副標題化合物(3.20克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 5H), 7.15 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.63 (s, 6H)。

d) 3-[3-{[1-(2-{[2-(苄氧基)乙基]烷硫基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-5-溴-2-側氧基吡咯-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯

使用類似實例252h所述之方法，自甲基3-(3,5-二溴-2-側氧基吡咯-1(2H)-基)-5-氟-4-甲基苯甲酸(實例252g)及2-(2-{[2-(苄氧基)乙基]烷硫基}苯基)丙-2-胺(實例320c)製備副標題化合物。

MS: APCI(-ve) 639 $(M-H)^-$。

e)3-[3-{[1-(2-(苄氧基)乙基)烷硫基]苯基}-1-甲基乙基]基}-5-溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺

使用類似實例252i所述之方法，自3-[3-{[1-(2-{[2-(苄氧基)乙基]烷硫基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-5-溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(實例320d)製備副標題化合物。在二乙醚中濕磨該粗產物並濾出固體以得到該副標題產物(2.22克)。真空濃縮該濾液，然後純化(SiO_2層析法，以100%二乙醚至100%乙酸乙酯進行溶析)。合併含產物之溶離份並真空濃縮以進一步得到如固體之副標題化合物(1.7克)。

MS: APCI(+ve) 665 $(M+H)^+$。

f)3-[3-{[1-(2-{[2-(苄氧基)乙基]烷硫基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺

添加甲酸銨(2.255克)及Pd/C(0.544克)至3-[3-{[1-(2-{[2-(苄氧基)乙基]烷硫基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-5-溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例320e，1.7克)在乙醇(35毫升)中之溶液內並於75℃下加熱所形成溶液，費時1小時。冷却至室溫後，添加在乙醇(5毫升)內漿化之490型粗狀物10% Pd/C(10.272克)並將該反應加熱至75℃，費時1小時。經由賽力特矽藻土而過濾該反應，然後真空濃縮濾液，並在DCM內萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機溶液並真空濃縮以得到副標題化合物(1.290克)。

MS: APCI(+ve) 587 $(M+H)^+$。

g)N-環丙基-3-氟-5-{3-[(1-{2-[(2-羥基乙基)烷硫基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺

在DCM(120毫升)中攪拌3-[3-{[1-(2-{[2-(苄氧基)乙基]烷硫基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例320f，1.2克)並冷却至0℃。於0℃下一滴滴添三溴化硼(在DCM中之1M溶液，0.387毫升)並於0℃下攪拌該反應，費時30分鐘。一小時後再添加4當量三溴化硼溶液並將該反應溫熱至室溫。以冰水稀釋反應混合物，並經乙酸乙酯萃取。合併有機層並在$MgSO_4$上乾燥，過濾並真空蒸發以得到粗產物。純化(SiO_2層析法，以100%二乙醚至100%乙酸乙酯進行溶析)該粗產物以得到如固體之副標題化合物(0.6克)。

MS: APCI(+ve) 497 $(M+H)^+$。

h)N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-{[1-甲基-1-(2-{[2-(甲胺基)乙基]烷硫基}苯基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺

在DCM(20毫升)內攪拌N-環丙基-3-氟-5-{3-[(1-{2-[(2-羥基乙基)烷硫基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺(實例320克，0.15克)並冷却至-40℃，然後添加三乙胺(0.046毫升)及甲磺醯氯(0.024毫升)。將該反應溫熱至室溫並添加甲胺(在水中40%溶液)及乙醇(5毫升)。然後於100℃下攪拌該反應，費時18小時。真空濃縮該反應，然後在SCX上，以甲醇溶析(棄置甲醇)並經20%氨在甲醇中之溶液沖洗而純化。藉製備性HPLC(Phenomenex Gemini柱，溶離劑：95-5%梯

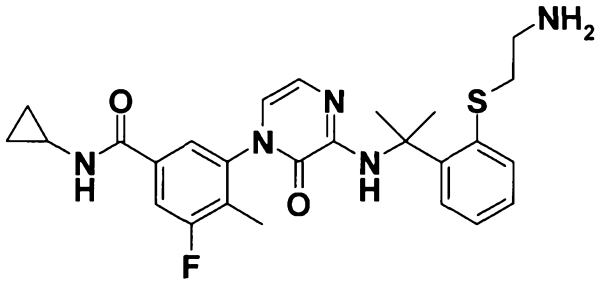
度之0.2%氨水在乙腈中之溶液)而純化該粗產物。將含所欲化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到如固體之標題化合物。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.54 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.59 (d, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (d, 6H), 0.63 (d, 4H)。

MS: APCI(+ve) 510 $(M+H)^+$。

實例321

3-{3-[(1-{2-[(2-胺基乙基)烷硫基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-2-側氧基吡咔-1(2H)-基}-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺



a)3-{3-[(1-{2-[(2-氯乙基)烷硫基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-2-側氧基吡咔-1(2H)-基}-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺

在氮氣下以三乙胺(0.048毫升)及三乙胺鹽酸鹽(4.16毫克)處理N-環丙基-3-氟-5-{3-[(1-{2-[(2-羥基乙基)烷硫基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-2-側氧基吡咔-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺(實例320g，0.15克)在乙腈(2毫升)中之溶液。於0℃下攪拌所形成溶液。然後以5分鐘添加對甲苯磺醯氯(0.055克)。接著添加氯化鋰(0.064克)並於室溫下攪拌該混合物，費時16小時。以水(200毫升)稀釋反應混合物並經DCM(200

毫升)萃取。分離有機層，在$MgSO_4$上乾燥並蒸發以得到副標題化合物(0.14克)。

MS: APCI(+ve) 516 $(M+H)^+$。

b)3-{3-[(1-{2-[(2-胺基乙基)烷硫基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺

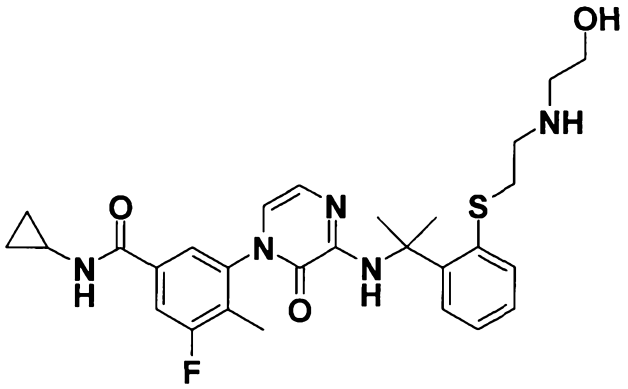
使用類似實例252l所述之方法，自3-{3-[(1-{2-[(2-氯乙基)烷硫基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例320a)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 496 $(M+H)^+$。

^1H NMR δ (DMSO-d_6) 8.54 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.59 (dd, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.00 (d, 3H), 1.84 (d, 6H), 1.54 (s, 1H), 0.70 (q, 2H), 0.56 (q, 2H)。

實例322

N-環丙基-3-氟-5-[3-({1-[2-({2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}烷硫基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺



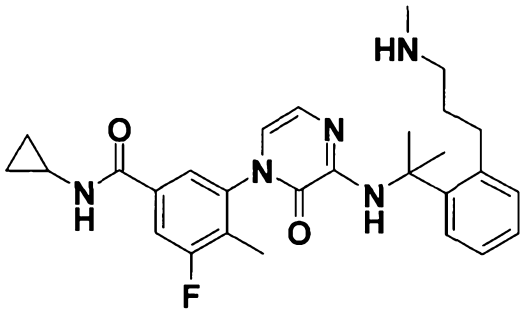
使用類似實例252l所述之方法，自乙醇胺及3-{3-[(1-{2-[(2-氯乙基)烷硫基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例321a)製備標題化合物。藉製備性HPLC(X-Bridge柱，以95-5%梯度之0.2%氨水在乙腈中之溶液進行溶析)而純化粗產物以得到如固體之標題化合物。

MS: APCI(+ve) 540 $(M+H)^+$。

^1H NMR δ (DMSO-d_6) 8.54 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (dd, 2H), 4.42 (t, 1H), 3.39 (q, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.85 (dq, 1H), 2.67 (t, 2H), 2.55 (d, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (d, 6H), 0.70 (q, 2H), 0.56 (q, 2H)。

實例323

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-{3-[(1-甲基-1-{2-[3-(甲胺基)丙基]苯基}乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺



a)(Z)-3-(2-氰基苯基)丙烯酸

在氮氣下以對-甲苯磺醯氯(6.61克)處理1-硝基萘-2-醇(5克)在THF(30毫升)中之溶液。於20℃下攪拌所形成混合物，費時一小時。以30分鐘一滴滴添加氫氧化鈉(4.04克)在水(30毫升)中之溶液以處理該混合物來維持溫度在25℃以下。以水(200毫升)稀釋反應混合物並經二乙醚(200毫升)萃取，棄置該二乙醚。以2M HCl酸化水性層，經乙酸乙酯(200毫升)萃取，在$MgSO_4$上乾燥，過濾並蒸發。以50%二乙醚在異己烷中之溶液濕磨殘留物以得到如固體之副標題化合物(4.75克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 12.87 (s, 1H), 7.90 - 7.47 (m, 4H), 7.19 (d, J = 79.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 79.0 Hz, 1H)。

b)3-(2-氰基苯基)丙酸

添加(Z)-3-(2-氰基苯基)丙烯酸(實例323a，4.75克)在乙醇(50毫升)中之漿體至5%鈀(0.292克)在乙醇(50毫升)中之溶液內並在20巴氫壓下氫化2小時。過濾反應混合物並將濾液蒸發至乾燥以得到如固體之副標題化(4.36克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.78 (d, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.62 (t, 2H)。

c)2-(3-羥基丙基)苯甲腈

在氮氣下以草醯氯(3.26毫升)處理3-(2-氰基苯基)丙酸鹽(實例323b，4.36克)在DCM(40毫升)中之溶液。於20℃下攪拌所形成溶液，費時一小時。將反應混合物蒸發至乾燥，經甲苯共沸。使固體溶解在THF(30毫升)中並添加硼氫化鈉(1.883克)。於20℃下攪拌該混合物，費時16小時。再添加硼氫化鈉(1.883克)並攪拌4小時。再進行該反應，費時3天並再添加硼氫化鈉(18.83克)。蒸發反應混合物，經水(200毫升)稀釋並經乙酸乙酯(200毫升)萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機化合物，過濾並蒸發以得到如油之副標題化合物(3.83克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 7.78 (d, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.62 (t, 2H)。

d)2-(3-(苄氧基)丙基)苯甲腈

在氮氣下以60%氫化鈉(1.140克)處理2-(3-羥基丙基)苯甲腈(實例323c，3.83克)在DMC(40毫升)中之溶液並於室溫下攪拌一小時，然後添加苄基溴(2.83毫升)。於20℃下攪拌所形成溶液，費時60小時。以水(200毫升)稀釋反應混合物並經乙酸乙酯200毫升)萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機化合物，過濾並蒸發。純化(SiO_2層析法，以30%二乙醚在異己烷中之溶液進行溶析)殘留物。將純溶離蒸發至乾燥以得到如油之副標題化合物。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.60 (d, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H)。

e)2-{2-[3-(苄氧基)丙基]苯基}丙-2-胺

於50℃在氮氣下攪拌氯化鈰(III)(4.51克)在THF(20毫升)中之懸浮液，費時3小時。冷却所形成懸浮液並添加2-(3-(苄氧基)丙基)苯甲腈(實例323d，2.3克)。將該混合物冷却至10℃，然後添加呈與溴化鋰錯合之形式的1.5M甲基鋰(15.25毫升)。於-10℃下維持該混合物。費時30分鐘，然後經880氨(10毫升)中止反應。於室溫下攪拌該混合物，費時一小時，然後濾出固體並棄置，以水(100毫升)稀釋濾液並經乙酸乙酯(200毫升)萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機化合物，過濾並蒸發以得到如油之副標題化合物(2.05克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.48 (d, 1H), 7.40 - 7.07 (m, 8H), 4.57 (s, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.83 - 1.63 (m, 2H), 1.62 (s, 6H)。

f)3-{3-[(1-{2-[3-(苄氧基)丙基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-5-溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-5-氯-4-甲基苯甲酸甲酯

使用類似實例252h之方法，自3-(3,5-溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-5-氟-4-甲基苯甲酸(實例252g)及2-(2-(3-(苄氧基)丙基)苯基)丙-2-胺(實例322e)製備副標題化合物。

MS: APCI(+ve) 622 $(M+H)^+$。

g)3-{3-[(1-{2-[3-(苄氧基)丙基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-5-溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺

使用類似實例252i之方法，自3-{3-[(1-{2-[3-(苄氧基)丙基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-5-溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-

基}-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(實例323f)製備副標題化合物。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.59 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.15 (m, 10H), 6.80 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 2.97 - 2.78 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 8H), 0.90 - 0.78 (m, 2H), 0.64 - 0.51 (m, 2H)。

h)N-環丙基-3-氟-5-[3-({1-[2-(3-羥基丙基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

使用類似實例252j之方法，自3-{3-[(1-{2-[3-(苄氧基)丙基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-5-溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例323g)製備副標題化合物。

MS: APCI(+ve) 479 $(M+H)^+$。

i)3-[3-({1-[2-(3-溴丙基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺

在氮氣下以四溴化碳(0.277克)處理N-環丙基-3-氟-5-[3-({1-[2-(3-羥基丙基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺(實例323h)(0.4克)在THF(10毫升)中之溶液。使所形成混合物冷却至0℃，然後添加三苯基膦(0.219克)。於室溫下攪拌反應混合物，費時16小時。蒸發該反應混合物並純化(SiO_2層析法，以50% DCM在乙酸乙酯中之溶液進行溶析)殘留物以得到如固體之副標題化合物(0.135克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 4H), 6.80 - 6.71 (m, 1H), 6.64 - 6.55 (m, 1H), 3.38 (t, 2H), 3.08 - 2.82 (m, 3H), 2.14 (s,

3H), 1.91 (d, 6H), 1.29 - 1.18 (m, 2H), 0.91 - 0.81 (m, 2H), 0.66 - 0.55 (m, 2H)。

j)N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-{3-[(1-甲基-1-{2-[3-(甲胺基)丙基]苯基}乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基}苯甲醯胺

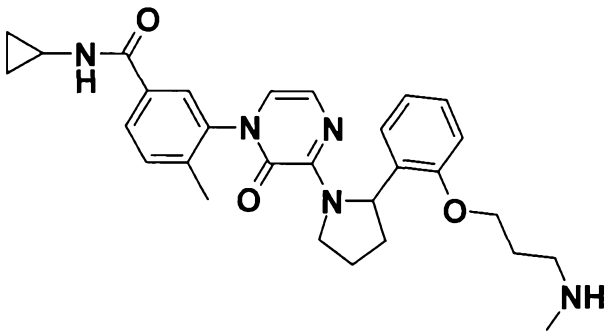
使用類似實例259e所述之方法，自3-[3-({1-[2-(3-溴丙基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺(實例323g)製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 492.4 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.65 - 8.55 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 2H), 2.98 - 2.79 (m, 3H), 2.51 - 2.39 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 6H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 0.81 - 0.69 (m, 2H), 0.67 - 0.55 (m, 2H)。

實例324

N-環丙基-4-甲基-3-[3-(2-{2-[3-(甲胺基)丙氧基]苯基}吡啶基-1-基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺



a)N-環丙基-3-{3-[2-(2-羥基苯基)吡咯啶-1-基]-2-側氧基-3,4-二氫吡啡-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺

於0℃下添加三溴化硼(在DCM中之1M溶液，4.47毫升)

至N-環丙基-3-(3-(2-(2-甲氧基苯基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例97，0.993克)在DCM(10毫升)中之溶液內並攪拌該反應，費時3小時。再添加三溴化硼(在DCM中之1M溶液，4.47毫升)並攪拌該反應3小時。先後添加冰及水並先後以DCM及EtOAc萃取水性層。將該水性層中和至pH7並先後經DCM及EtOAc萃取且在Na_2SO_4上乾燥所有合併有機化合物，並移除溶劑以得到如固體之副標題化合物(0.786克)。

MS: APCI(+ve) 432 $(M+H)^+$。

b)3-[3-{2-[2-(3-氯丙氧基)苯基]吡啶基-1-基}-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺

在氮氣下以碳酸鉀(0.642克)及1-溴-3-氯丙烷(0.459毫升)處理N-環丙基-3-{3-[2-(2-羥基苯基)吡咯啶-1-基]-2-側氧基-3,4-二氫吡咔-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺(實例324a，0.2克)在乙腈(5毫升)中之溶液。於83℃下攪拌所形成懸浮液，費時10小時。以水稀釋反應混合物並經乙酸乙酯萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機層，過濾並蒸發以得到副標題化合物(0.23克)。

MS: APCI(+ve) 507 $(M+H)^+$。

c)N-環丙基-4-甲基-3-[3-(2-{2-[3-(甲胺基)丙氧基]苯基}吡咯啶-1-基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]苯甲醯胺

於110℃下在CEM微波器所含之二噁烷內加熱3-[3-{2-[2-(3-氯丙氧基)苯基]吡咯啶-1-基}-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺(實例324b，0.23克)

及甲胺(1毫升)，費時15分鐘。真空濃縮所形成溶液並藉製備性HPLC(X-Bridge柱，使用95-5%梯度之0.2%氨水在乙腈中之溶液)而純化以得到如固體之標題化合物(0.028克)。

MS: APCI(+ve) 502 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.14 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.92 - 6.77 (m, 4H), 6.57 - 6.57 (m, 1H), 5.97 - 5.94 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 3H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.01 (s, 4H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 5H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.58 - 0.53 (m, 2H)。

實例325及實例326

(R)-N-環丙基-4-甲基-3-(3-(2-(2-(3-(甲胺基)丙氧基)苯基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)苯甲醯胺及(S)-N-環丙基-4-甲基-3-(3-(2-(2-(3-(甲胺基)丙氧基)苯基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)苯甲醯胺

藉對掌性HPCL(Chirobiotic V柱，以80：20之0.1%三乙胺在MeOH中之溶液：0.1%乙酸在甲醇中之溶液進行溶析)而純化得自實例324之外消旋混合物以得到兩種未指定之單一鏡像異構物。

異構物1：

MS: APCI(+ve) 502.2 $(M+H)^+$。

藉HPLC而測定之對掌性純度為95.5% @ 220nM

及

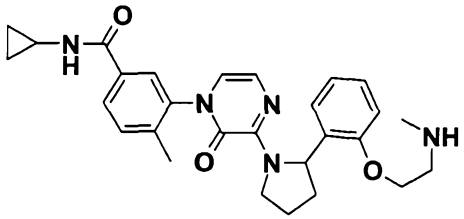
異構物2：

MS: APCI(+ve) 502.2 $(M+H)^+$。

藉HPLC而測定之對掌性純度為97.1% @ 220Nm

實例327

N-環丙基-4-甲基-3-[3-(2-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}吡咯啶-基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺三氟乙酸鹽



a)2-(2-(1-(4-(5-(環丙基胺甲醯基)-2-甲基苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡啡-2-基)吡咯啶-2-基)苯氧基)乙基(甲基)胺甲酸苄酯

添加碳酸銫(0.274克)至N-環丙基-3-{3-[2-(2-羥基苯基)吡咯啶-1-基]-2-側氧基-3,4-二氧吡啡-1(2H)-基}-4-甲基苯甲醯胺(實例324a，0.8克)及2-氯乙基(甲基)胺甲酸苄酯(0.096克)在乙腈(4毫升)中之溶液內並於90℃下加熱該反應，費時72小時。添加DCM及水並分離有機層，在Na_2SO_4上乾燥並真空移除溶劑。純化(SiO_2層析法，以30-50%EtOAc在DCM中之溶液進行溶析)以得到如油之副標題化合物(0.122克)。

MS: APCI(+ve) 622 $(M+H)^+$。

b)N-環丙基-4-甲基-3-[3-(2-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}吡啶基-1-基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苯甲醯胺三氟乙酸鹽

於40℃在最大氫氣下以2毫升1分鐘之速率使用H立方體氫化器經由Pd/C藥筒而泵取2-(2-(1-(4-(5-(環丙基胺甲醯

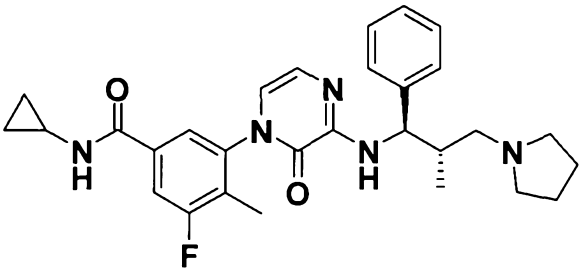
基)-2-甲基苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡啡-2-基)吡啶基-2-基)苯氧基)乙基(甲基)胺甲酸苄酯(實例327a，0.122克)在乙醇(10毫升)中之溶液，蒸發溶劑。藉製備性HPLC(Xbridge柱，以乙腈在一梯度之0.2%(v/v)水性TFA中之溶液進行溶析)而純化以得到如固體之標題產物(45毫克)。

MS: APCI(+ve) 488 $(M+H)^+$。

1H NMR δ (CD_3OD) 7.78 (dt, 1H), 7.70 - 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 4H), 6.67 - 6.63 (m, 1H), 6.36 - 6.28 (m, 1H), 4.49 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.55 - 2.37 (m, 4H), 2.22 - 1.54 (m, 6H), 0.85 - 0.75 (m, 2H), 0.66 - 0.56 (m, 2H)。

實例328

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-{[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-吡咯啶-1-基丙基]胺基}-2-側氧基吡啶-1(2H)-基]苯甲醯胺



a)(2R,3R)-3-胺基-2-甲基-3-苯基丙-1-醇

在甲醇(10毫升)內攪拌N-[(1R,2R)-3-{[第三-丁基(二苯基)甲矽烷基]氧基}-2-甲基-1-苯基丙基]-2-甲基丙-2-亞磺醯胺(實例136b，1.46克)，然後添加氯化氫(在二噁烷中4M)(10毫升)。於70℃下攪拌該反應，費時7小時，然後真

空濃縮。使粗產物經甲苯共沸，然後在醚內濕磨2天，其後真空移除溶劑以得到副標題化合物(0.47克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.51 (s, 2H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 2H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 0.97 (s, 3H)。

b)3-[5-溴-3-{[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-苯基丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氧-4-甲基苯甲酸甲酯

添加(2R,3R)-3-胺基-2-甲基-3-苯基丙-1-醇(實例328a，0.389克)及胡尼格氏鹼(0.374毫升)至3-(3,5-二溴-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(實例252g，0.9克)在THF(3毫升)中之溶液內並於35℃下攪拌該反應，費時8小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物並經水性$NaHCO_3$清洗。在$MgSO_4$上乾燥有機化合物並真空濃縮以留下粗產物，使其在2：1之異己烷/二乙醚內濕磨一夜以得到副標題化合物。純化(SiO_2層析法，以50-100%二乙醚在異己烷中之溶液進行溶析)該濾液以進一步得到副標題化合物(共0.820克)。

MS: APCI(+ve) 506 $(M+H)^+$。

c)3-[5-溴-3-{[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-苯基丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯

使用類似實例259b所述之方法，自3-(5-溴-3-((1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-苯基丙胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(實例328b)製備副標題化合物。

MS: APCI(+ve) 426 $(M+H)^+$。

d)N-環丙基-3-氟-5-[3-{[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-苯基丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺

使用類似實例252i所述之方法，自3-氟-5-[3-{[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-苯基丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯(實例328c)製備副標題化合物。

MS: APCI(+ve) 451 $(M+H)^+$。

e)N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-{[(1R,2R)-2-甲基-3-側氧基-1-苯基丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺

於22℃下，一滴滴添加迪斯-馬汀(Dess-Martin)過碘烷(0.911克)至N-環丙基-3-氟-5-[3-{[(1R,2R)-3-羥基-2-甲基-1-苯基丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺(實例328d，0.64克)在DCM(8毫升)中之溶液內。於22℃下攪拌所形成混合物，費時30分鐘。以飽和水性$Na_2S_2O_3$及飽和水性$NaHCO_3$中止該反應混合物之反應並再攪拌15分鐘，然後經DCM萃取。合併有機萃取物，在$MgSO_4$上乾燥並真空濃縮以得到如固體之副標題化合物(0.6克)。

MS: APCI(+ve) 449 $(M+H)^+$。

f)N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-{[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-吡咯啶-1-基丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺

添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.284克)至N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-{[(1R,2R)-2-甲基-3-側氧基-1-苯基丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺(實例328e，0.3克)、

吡咯啶(0.221毫升)及胡尼格氏鹼(0.467毫升)在DCM(15毫升)中之溶液內，於22℃下攪拌所形成懸浮液，費時2小時。以飽和碳酸氫鈉溶液鹼化反應混合物，然後經DCM萃取)。真空濃縮合併有機相並藉製備性HPLC(Phenominex柱，使用75-5%梯度之0.2%氨水在乙腈中之溶液作為溶離劑)而純化殘留物。將含所欲化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到如固體之標題化合物(0.046克)。

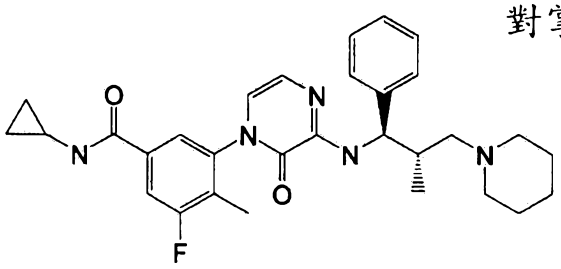
MS: APCI(+ve) 504 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 9.14 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 5H), 6.75 - 6.65 (m, 2H), 5.07 - 5.05 (m, 1H), 2.85 (q, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 4H), 2.45 - 2.37 (m, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.73 (t, 3H), 0.79 (d, 3H), 0.69 (t, 2H), 0.58 - 0.54 (m, 2H)。

實例329

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-{[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-哌啶-1-基丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺

對掌性



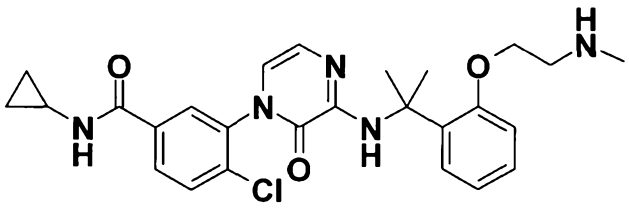
使用類似實例328f所述之方法，自N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-{[(1R,2R)-2-甲基-3-側氧基-1-苯基丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺(實例328e)及哌啶製備標題化合物。

MS: APCI(+ve) 518 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 9.30 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 5H), 6.69 (dd, 2H), 5.08 - 5.05 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 2H), 2.23 - 1.88 (m, 7H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 2H), 0.86 - 0.75 (m, 3H), 0.72 - 0.67 (m, 2H), 0.58 - 0.54 (m, 2H)。

實例330

4-氯-N-環丙基-3-[3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺



a)3-胺基-4-氯苯甲酸甲酯

在氮氣下以鐵粉(10.36克)處理4-氯-3-硝基苯甲酸甲酯(10克)在乙酸(100毫升)中之溶液。於20℃下激烈攪拌所形成混合物，費時2小時。經由賽力特矽藻土而過濾反應混合物並將濾液蒸發至乾燥以得到粗產物。以碳酸氫鈉水溶液(200毫升)稀釋殘留物並經二氯甲烷(250毫升)萃取。分離有機層，在$MgSO_4$上乾燥，過濾並蒸發以得到該副標題化合物(8.41克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.47 (s, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 3H), 4.29 - 3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H)。

b)4-氯-3-{[乙氧基(側氧基)乙醯基]胺基}苯甲酸甲酯

在氮氣下以三乙胺(9.47毫升)處理3-胺基-4-氯苯甲酸甲酯(實例330a，8.41克)在乙酸乙酯(80毫升)中之懸浮液。於0℃下攪拌所形成混合物，然後以5分鐘一滴滴添加乙基草醯氯(5.57毫升)。攪拌所形成混合物，費時一小時。以水(100毫升)稀釋該反應混合物並經乙酸乙酯萃取。先後以2M鹽酸及飽和碳酸氫鈉溶液清洗有機層。在$MgSO_4$上乾燥該有機層，過濾並蒸發以得到粗產物。使用二乙醚濕磨固體以得到標題化合物(11.20克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 9.53 - 9.42 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.45 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.45 (t, 3H)。

c)4-氯-3-{[[(2,2-二甲氧基乙基)胺基](側氧基)乙醯基]胺基}苯甲酸甲酯

在氮氣下以胺基乙醛二甲基縮醛(5.08毫升)處理4-氯-3-{[乙氧基(側氧基)乙醯基]胺基}苯甲酸甲酯(實例330b，11.2克)在乙酸乙酯(80毫升)中之溶液。於20℃下攪拌所形成混合物，費時3小時。以二乙醚(100毫升)稀釋反應混合物並於室溫下攪拌一夜。濾出所形成固體並在真空下乾燥以得到副標題化合物(12.64克)。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 9.92 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.48 (s, 6H)。

d)4-氯-3-(2,3-二側氧基-3,4-二氫吡啡-1(2H)-基)苯甲酸甲酯

在氮氣下以三氟乙酸(8.5毫升)處理4-氯-3-{[[(2,2-二甲氧基乙基)胺基](側氧基)乙醯基]胺基}苯甲酸甲酯(實例

330c，8.5克)在乙酸(26毫升)中之懸浮液。於120℃下攪拌所形成混合物，費時3小時。以水(20毫升)中止該混合物之反應並濾出所形成固體以得到副標題化合物(8.00克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.13 - 8.01 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 6.52 - 6.40 (m, 2H), 3.93 (s, 3H)。

e)3-(3-溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-4-氯苯甲酸甲酯

於室溫在氮氣下以5分鐘一滴滴添加N,N-二甲基甲醯胺(0.220毫升)及草醯溴(2.94毫升)以處理4-氯-3-(2,3-二側氧基-3,4-二氫吡咔-1(2H)-基)苯甲酸甲酯(實例330d，8克)在DCM(80毫升)中之懸浮液。於20℃下攪拌所形成混合物，費時16小時。該反應混合物變成黑色並蒸發以得到粗產物。純化(SiO_2層析法，以30%二乙醚在二氯甲烷中之溶液進行溶析)以得到副標題化合物(6.33克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.28 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 3.83 (s, 1H)。

f)3-[3-({1-[2-(苄氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡咔-1(2H)-基]-4-氯苯甲酸甲酯

在氮氣下以N-乙基二異丙胺(2.99毫升)及2-(2-(苄氧基)苯基)丙-2-胺(實例198d，2.107克)處理3-(3-溴-2-側氧基吡咔-1(2H)-基)-4-氯苯甲酸甲酯(實例330e，3克)在甲苯(15毫升)中之溶液。於125℃下在密封瓶內攪拌所形成混合物，費時8小時。以水(150毫升)稀釋反應混合物，並經乙酸乙酯(250毫升)萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機化合物，過濾並蒸發以得到粗產物。純化(SiO_2層析法，以50%二乙醚在異己烷

中之溶液進行溶析)以得到副標題化合物(2.230克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.10 - 7.99 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 5H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 2H), 6.73 - 6.64 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.81 (d, 6H)。

g)3-[3-({1-[2-(苄氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-氯-N-環丙基苯甲醯胺

在氮氣下以環丙胺(2.261毫升)及2.0M氯化異丙基鎂(11.06毫升)處理3-[3-({1-[2-(苄氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-氯苯甲酸甲酯(實例330f，2.23克)在THF(30毫升)中之溶液。於20℃下攪拌所形成溶液，費時2小時。以水性氯化銨(150毫升)稀釋該反應混合物並經二氯甲烷(250毫升)萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機化合物，過濾在蒸發以得到副標題化合物(2.40克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.61 - 8.54 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.73 - 6.66 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 1.86 (s, 6H), 0.74 - 0.66 (m, 2H), 0.60 - 0.53 (m, 2H)。

h)N-(第二-丁基)-4-氯-3-[3-{[1-(2-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺

於0℃在氮氣下以三溴化硼(在DCM中之1M溶液，8.43毫升)處理3-[3-({1-[2-(苄氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-氯-N-環丙基苯甲醯胺(實例

330g，2.23克)在DCM(30毫升)中之溶液。於0℃下攪拌所形成混合物，費時一小時。以水(200毫升)稀釋該反應混合物並經二氯甲烷(250毫升)萃取。在$MgSO_4$上乾燥有機化合物，過濾並蒸發以得到粗產物。使用二乙醚(50毫升)濕磨該粗產物以得到副標題化合物(1.760克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 9.59 - 9.50 (m, 1H), 8.62 - 8.53 (m, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.83 - 6.69 (m, 4H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 1.93 (s, 6H), 0.77 - 0.67 (m, 2H), 0.64 - 0.54 (m, 2H)。

i)4-氯-3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基苯甲醯胺

在氮氣下以碳酸鉀(3.15克)及1-溴-2-氯乙烷(1.896毫升)處理N-(第二-丁基)-4-氯-3-[3-{[1-(2-羥基苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺(實例330h，1克)在乙腈(10毫升)中之溶液。於75℃下攪拌所形成懸浮液，費時10小時。將該反應混合物蒸發至乾燥，經水(300毫升)稀釋並經DCM萃取。分離有機層，在$MgSO_4$上乾燥，過濾並蒸發以得到粗產物。使用50%醚在異乙烷中之溶液濕磨該粗產物以得到副標題化合物(1.100克)。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.61 - 8.52 (m, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 6H), 0.74 - 0.65 (m, 2H), 0.62 - 0.53 (m, 2H)。

j)4-氯-N-環丙基-3-[3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基}乙基)胺基]-2-側氧基-1(2H)-基]苯甲醯胺

以40%水性甲胺(0.380毫升)處理4-氯-3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基苯甲醯胺(實例330i，0.22克)在乙腈(3毫升)中之溶液。於100℃下在密封瓶內攪拌所形成混合物，費時16小時。過濾反應混合物並藉製備性HPLC(Phenominex Gemini柱，使用95-5%梯度0.2%氨水在乙腈中之溶液作為溶離劑)而純化。將含所欲化合物之溶離份蒸發以得到標題化合物(0.087克)。

MS: APCI(+ve) 496 $(M+H)^+$.

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.62 - 8.52 (m, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 3H), 6.71 (s, 2H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.74 - 0.65 (m, 2H), 0.60 - 0.51 (m, 2H)。

使用類似實例330所述之方法，自4-氯-3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基甲醯胺(實例330i)及合適胺製備以下實例331至334(表15)。

實例331

4-氯-N-環丙基-3-[3-{[1-(2-{2-[(2-羥基乙基)胺基]乙氧基}苯基)-1-甲基乙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺

實例332

4-氯-N-環丙基-3-[3-({1-[2-(2-{[(2R)-2-羥基丙基]胺基}乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺

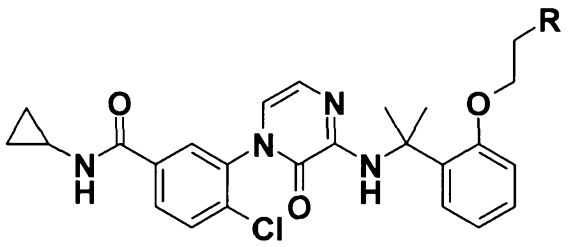
實例333

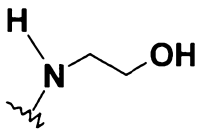
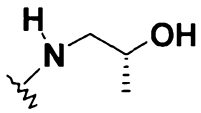
4-氯-N-環丙基-3-[3-[(1-{2-[2-(乙胺基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)胺基]-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]苯甲醯胺

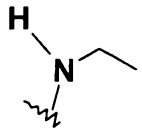
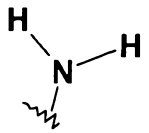
實例334

3-[3-({1-[2-(2-胺基乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-氯-N-環丙基苯甲醯胺

表15



實例	R	MS [M+H]$^+$ m/z	^{1}H NMR δ (DMSO-d$_6$)
331		526	8.66 - 8.56 (m, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.06 - 6.89 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 4.43 (t, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.01 - 2.88 (m, 3H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 0.82 - 0.69 (m, 2H), 0.68 - 0.55 (m, 2H)
332		540	8.65 - 8.56 (m, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.05 - 6.88 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 2H), 3.74 - 3.57 (m, 1H), 3.01 - 2.85 (m, 3H), 2.52 - 2.45 (m, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.04 (d, 3H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.65 - 0.59 (m, 2H)

333		510	8.68 - 8.57 (m, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.07 - 6.91 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 4.10 - 3.93 (m, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 3H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 0.95 (t, 3H), 0.81 - 0.70 (m, 2H), 0.66 - 0.56 (m, 2H)
334		482	8.58 (d, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.99 - 6.85 (m, 3H), 6.65 (s, 2H), 3.95 - 3.79 (m, 2H), 2.95 - 2.79 (m, 3H), 1.78 (s, 6H), 0.77 - 0.65 (m, 2H), 0.59 - 0.50 (m, 2H)

物理形式的資料

【圖式簡單說明】

第1圖：實例167游離態鹼之A型的X射線粉末繞射圖案。

第2圖：實例167游離態鹼之B型的X射線粉末繞射圖案。

第3圖：實例259游離態鹼之A型的X射線粉末繞射圖案。

第4圖：實例260游離態鹼之A型的X射線粉末繞射圖案。

第5圖：實例163游離態鹼之A型的X射線粉末繞射圖案。

第6圖：實例163游離態鹼之B型的X射線粉末繞射圖案。

第7圖：實例163游離態鹼之C型的X射線粉末繞射圖案。

第8圖：實例163游離態鹼之D型的X射線粉末繞射圖案。

第9圖：實例163糖鹽之A型的X射線粉末繞射圖案。

第10圖：實例163甲苯磺酸鹽之A型的X射線粉末繞射圖案。

第11圖：實例163甲苯磺酸鹽之B型的X射線粉末繞射圖案。

第12圖：實例163鹽酸鹽之A型的X射線粉末繞射圖案。

【主要元件符號說明】

(無)

儀器詳述

使用PANalytical CubiX PRO機械收集XRPD數據。

XRPD-PANalytical CubiX PRO

在每0.02°增量之100秒暴露下，在2°至40°2θ之掃描範圍內使用呈θ-2θ構形之PANalytical CubiX PRO機械收集數據。藉以45kV及40mA操作之銅長細聚焦管而產生X射線。該等銅X射線之波長為1.5418Å。在已放置～2毫克該化合物之零背景架上收集該等數據。該架係由矽之單晶製成。該矽之單晶業經沿著非繞射平面切割，然後在光學上平的拋光劑上拋光。藉布拉格(Bragg)消光法而取消入射於該表面上之X射線。

使用TA Q1000差示掃描式量熱器(其具有鋁盤及有孔的蓋)定DSC熱譜圖。該試樣重量在0.5至5毫克之間不等。在氮氣流(50毫克/分鐘)及每分鐘增加10℃之恆定速率下自25至300℃之溫度下進行該程序。

使用Dynamic Vapour Sorption DVS-1儀器測定GVS分佈。將約1～5毫克固體試樣放入玻璃容器內至在雙循環步驟方法(40至90至0至90至0%相對濕度(RH)，以10%RH之步驟)進行期間，記錄該試樣之重量。

實例167游離態鹼：N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺經晶型A之製法

以甲胺(在水中40重量%溶液，15毫升)處理3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)環丙胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺(實例167e，5.00克)在二噁烷(15毫升)中

之溶液。於100℃下在高壓釜內攪拌所形成懸浮液，費時4小時。將該溶液蒸發至乾燥。純化(SiO_2層析法，以5：1：94(v/v)之甲醇：三乙胺：二氯甲烷之混合物進行溶析)粗產物。真空蒸發含該產物之溶離份並藉RPHPLC(Xterra柱95-5%梯度之0.2%氨水在乙腈中之溶液作為流動相)而再純化。合併並凍乾含該產物之溶離份以留下固體。經二乙醚濕磨，繼而真空乾燥以得到如白色粉末之標題化合物(3.14克)。

^{1}H NMR與上文實例167所述一致

MS: APCI(+ve) 474 $(M+H)^+$。

元件素分析：實測值(計算值)：%C:68.0 (68.5)；%H:6.7 (6.6)；%N:14.2 (14.8)。

實例167游離態鹼：N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-苯甲醯胺結晶型A之分析

藉XRPD, DSC及GVS而分析經由上述程序所獲得之實例167結晶型A的試樣。

如藉DSC所測定之實例167結晶型A的熔化溫度可說明發生於166℃±2℃)之單一吸熱事件，且如藉GVS所定，其在0%-80%之RH間的吸水量為1%(±0.2%)。實例167結晶型A之XRPD繞射圖案示於第1圖中。

實例167游離態鹼：N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-苯甲醯胺結晶型B之製法及分析

藉於室溫(～25℃)下在二噁烷中將實例167結晶型A漿

化而獲得實例167結晶型B之試樣且藉XRPD而分析。實例167結晶型B之XRPD繞射圖案係示於第2圖中。

實例259游離態鹼：N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺結晶型A之製法

以甲胺(40重量%水溶液，15毫升)處理3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺(實例259d，10克)在二噁烷(25毫升)中之溶液。於100℃下在密封瓶內攪拌所形成混合物，費時16小時。冷却反應混合物，過濾並真空移除溶劑以得到粗產物(～10克)。藉RPHPLC(Waters X-Bridge柱，95-5%梯度之0.2%氨水在乙腈中之溶液作為流動相)而純化該粗產物(～8.0克)。合併含該產物之溶離份，蒸發並經二乙醚溶劑濕磨一夜。藉過濾而收集白色固體並真空乾燥以得到標題化合物(4.14克)。

NMR與上文實例259所述一致。

MS: APCI(+ve) 492 $(M+H)^+$。

元素分析-實測值(計算值)：%C:65.9 (66.0)；%H:6.1 (6.2)；%N:14.2 (14.3)。

實例259游離態鹼：N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺結晶型A之分析

藉XRPD, DSC及GVS而分析藉上述程序所獲得之實例259結晶型A的試樣。

如藉DSC所測定之實例259結晶型A的熔化溫度可說明發生於163℃(±2℃)之單一吸熱事件，如藉GVS所測定之在0%-80% RH間的吸水量為0.4%(±0.2%)。實例259結晶型A之XRPD繞射圖案係示於第3圖。

實例260游離態鹼：N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥基乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-4-甲基-苯甲醯胺結晶型A之製法

於100℃下在密封瓶所含之二噁烷(20毫升)內加熱3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基-苯甲醯胺(實例259d，5克)及乙醯胺(6.1毫升)，費時16小時。真空移除溶劑並經異己烷/二乙醚(1：1，80毫升)濕磨後，藉製備性HPLC(Xterra柱，以一梯度之乙腈在0.2%(v/v)氨水中之溶液進行溶析)而純化該冷溶液以得到標題產物(2.95克)。

MS: APCI(+ve) 522 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR δ (DMSO-d_6) 8.46 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.19 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.92 - 6.80 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.44 (1H, s), 4.06 (2H, t), 3.51 - 3.43 (2H, m), 3.42 - 3.30 (1H, m), 2.97 (2H, t), 2.90 - 2.77 (1H, m), 2.69 (2H, t), 1.97 (3H, s), 1.27 - 1.01 (4H, m), 0.75 - 0.63 (2H, m), 0.57 - 0.50 (2H, m)。

元素分析-實測值(計算值)：% C:63.8 (64.5)；H:6.3 (6.2)；N:13.0 (13.4)。

實例260游離態鹼：N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥基乙

基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺結晶型A之分析

藉XRPD, DSC及GVS而分析藉上述程序所獲得之實例260結晶型A的試樣。

如藉DSC所測定之實例260結晶型A的熔化溫度可說明發生於206℃(±2℃)之單一吸熱事件，如藉GVS所測定之在0%-80% RH間的吸水量為1.2%(±0.2%)。實例260結晶型A之XRPD繞射圖案係示於第4圖中。

實例163游離態鹼結晶型A：N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺結晶型A之製法

先後添加碳酸鉀(2.84克)及2-氯乙基(甲基)胺甲酸苄酯(2.69克)至N-環丙基-3-(3-(2-(2-羥基苯基)丙-2-基胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基)-4-甲基苯甲醯胺(實例134，4.3克)在乙腈(5毫升)中之溶液內並於85℃在氮氣下加熱該反應，費時16小時，冷却至室溫後，將該混合物蒸發至乾燥並在水(20毫升)與DCM(20毫升)間分溶殘留物。分離水性層並進一步經DCM(2×20毫升)萃取。將合併有機化合物蒸發以留下如樹膠之粗2-(2-(2-(4-(5-(環丙基胺甲醯基)-2-甲基苯基)-3-側氧基-3,4-二氫吡啡-2-基胺基)丙-2-基)苯氧基)乙基(甲基)胺甲酸苄酯(3.50克)。添加乙醇(150毫升)及P/C(0.611克，5%)並在H_2氣氛(2巴)下攪拌該反應，費時4小時。經由賽力特矽藻土(以整份之乙醇清洗該墊)而過濾該混合物並蒸發合併濾液以留下該粗產物(2.1克)。自乙酸乙酯再晶化以得

到如白色固體之標題產物(1.15克)。

MS: APCI(+ve) 476 $(M+H)^+$。

實例163游離態鹼結晶型A：N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺結晶型A之分析

藉XRPD(使用Philips X-Pert MPD進行測定)、DSC及GVS而分析藉上述程序所獲得之實例163結晶型A的試樣。在乙酸正-丙酯、甲苯及甲基第三-丁醚內漿化該結晶型，其晶型並未變化。

如藉DSC所測定之實例163結晶型A的熔化溫度可說明發生於155℃(第1次開始)及236℃(第2次開始)(±0.2%)之雙吸熱事件。GVS測定可說明於80% RH(±0.2%)下5%重量增加(% w/w)。

實例163結晶型a之XRPD繞射圖案係示於第5圖內。

實例163游離態鹼結晶型B：N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺結晶型B之製法

在氮氣下以40%甲胺溶液(50毫升)處理3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺(實例198e，17.5克)在二噁烷(50毫升)中之溶液。於100℃下在密封系統內加熱所形成懸浮液，費時4小時。冷却至室溫後，將該溶液蒸發至乾燥。藉驟層分析法(SiO_2，以10%甲醇在二氯甲烷中之溶液及1%三乙胺進行溶析)而純化該粗產物。將相關溶離份蒸發至乾

燥並在二乙醚內濕磨殘留物以得到固體，將其過濾並乾燥以得到如近純白色固體之標題化合物(12.5克)。

MS: APCI(+ve) 476 $(M+H)^+$。

實例163游離態鹼結晶型B：N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺結晶型B之分析

藉XRPD(使用PANalytical CubiX PRO進行測定)、DSC及GVS而分析藉上述程序所獲得之實例163結晶型B的試樣。

如藉DSC所測定之實例163結晶型B的溶化溫度可說明發生於162℃及225℃(±0.2%)之雙吸熱事件。GVS測定可說明於80% RH(±0.2%)下4.3%重量增加(% w/w)。

實例163經晶型B之XRPD繞射圖案係示於第6圖中。

實例163游離態鹼結晶型C：N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺結晶型C之製法

在氮氣下以40%甲胺溶液(50毫升)處理3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-N-環丙基-4-甲基-苯甲醯胺(實例198e，17.5克)在二噁烷(50毫升)中之溶液。於100℃下在密封系統內加熱所形成懸浮液，費時4小時。冷却至室溫後，將該溶液蒸發至乾燥。藉驟層分析法(SiO_2，以10%甲醇在二氯甲烷中之溶液及1%三乙胺進行溶析)而純化粗產物。將相關溶離份蒸發至乾燥並在二乙醚內濕磨殘留物以得到固體，將其濾出。收集濾液並蒸發。藉製備性HPLC(Waters X-Terra柱，使用95-5%

梯度之0.2%氨水在乙腈中之溶液作為溶離劑)而純化殘留物。將含所欲化合物之溶離份蒸發至乾燥。進一步藉製備性HPLC(phenomenex柱，0.2%氨水在乙腈中之溶液作為溶離劑)而純化並凍乾相關溶離份以得到固體。於室溫下，該凍乾材料很容易溶解在乙酸乙酯(300毫升)內並攪拌1小時後，沈澱部份固體。然後於85℃下加熱該混合物。費時1小時以進行溶解，接著冷却並於室溫下攪拌一週。濾出該固體並於40℃下真空乾燥以得到標題化合物(2.20克)。

實例163游離態鹼結晶型C：N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-苯甲醯胺結晶型C之分析

藉XRPD(使用PANalytical CubiX PRO進行測定)、DSC及GVS而分析藉上述程序所獲得之實例163結晶型C的試樣。

如藉DSC所測定之實例163結晶型C的溶化溫度可說明發生於168℃(±0.2%)之單一吸熱事件。GVS測定可說明於80% RH(±0.2%)下0.3%重量增加(% w/w)。

實例163經晶型C之XRPD繞射圖案係示於第7圖中。

實例163游離態鹼結晶型D：N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-苯甲醯胺結晶型D之製法及分析

使N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啉基]-苯甲醯胺結晶型B在乙酸乙酯內漿化一週。濾出固體並於40℃下真空乾燥以得到標題化合物。

藉XRPD(使用PANalytical CubiX PRO進行測定)而分析藉上述程序所獲得之本實例163結晶型D的試樣。

實例163結晶型D之XRPD圖案係示於第8圖。

實例163醣鹽結晶型A：N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺醣鹽結晶型A之製法及分析

使N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺溶解在甲醇中。經糖精(1當量)處理，蒸發至乾燥並在乙腈(0.5毫升)內漿化一週。離心處理該混合物並濾出固體以得到標題化合物。藉XRPD(使用Philips X-Pert MPD進行測定)及DSC而分析藉上述程序所獲得之結晶性實例163醣鹽結晶型A的試樣。

如藉DSC所測定之實例163醣鹽結晶型A的溶化溫度可說明發生於148℃、167℃及207℃(±2℃)之3次吸熱事件。

實例163醣鹽結晶型A之XRPD繞射圖案係示於第9圖中。

實例163甲苯磺酸鹽結晶型A：N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺甲苯磺酸鹽結晶型A之製法及分析

使N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺溶解在甲醇中，經對-甲苯磺酸(1當量)處理，蒸發至乾燥並在乙腈(0.5毫升)內漿化一週。離心處理該混合物並濾出固體以得到標題化合物。

藉XRPD(使用Philips X-Pert MPD進行測定)、DSC及GVS而分析藉上述程序所獲得之結晶性實例163甲苯磺酸鹽結晶型A的試樣。

如藉DSC所測定之實例163甲苯磺酸鹽結晶型A的熔化溫度可說明發生於206℃(±2℃)之單一吸熱事件。GVS測定可說明於80% RH(±0.2%)下0.1%重量增加(% w/w)。

實例163甲苯磺酸鹽結晶型A之XRPD繞射圖案係示於第10圖中。

實例163甲苯磺酸鹽結晶型B：N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺甲苯磺酸鹽結晶型B之製法及分析

使N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺溶解在甲醇中，經對-甲苯磺酸(1當量)處理，蒸發至乾燥並在THF(0.5毫升)內漿化一週。離心處理該混合物並濾出固體以得到標題化合物。

藉XRPD(使用Philips X-Pert MPD進行測定)及DSC而分析藉上述程序所獲得之結晶性實例163甲苯磺酸鹽結晶型B的試樣。

如藉DSC所測定之實例163甲苯磺酸鹽結晶型B的溶化溫度可說明發生於88℃、166℃及177℃(±2℃)之3次吸熱事件。

實例163甲苯磺酸鹽結晶型B之XRPD繞射圖案係示於第11圖中。

實例163鹽酸鹽結晶型A：N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基

-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺鹽酸鹽結晶型A之製法及分析

使N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺溶解在甲醇中，4N HCl在二噁烷(過量)中之溶液處理，蒸發至乾燥並在THF(0.5毫升)內漿化一週。離心處理該混合物並濾出固體以得到標題化合物。

藉XRPD(使用Philips X-Pert MPD進行測定)及DSC而分析藉上述程序所獲得之結晶性實例163 HCl鹽多形體A的試樣。

如藉DSC所測定之實例HCl鹽多形體A的溶化溫度可說明發生於43℃、90℃及177℃(±2℃)之3次吸熱事件。

實例163 HCl鹽多形體A之XRPD圖案係示於第12圖中。

<u>藥理分析</u>

可使用以下生物檢測法測定式(I)化合物抑制劑p38激酶之能力。

<u>P38α酶檢測</u>

在聚丙烯96井平皿內進行酶檢測。添加以下溶液至各井內：10微升化合物在含1%(v/v)DMSO之檢測緩衝劑(20mM HEPES pH 7.4，其含有20mM乙酸鎂、0.005%(w/v) Tween-20、10mM DTT)或僅含1%(v/v)DMSO之檢測緩衝劑內之稀釋液、70微升含36nM基質(生物素化ATF2)之檢測緩衝劑及10微升之經標計之人類活性重組p38α-6His的合適

稀釋液。根據p38批，合適稀釋液典型上為可得到0.5nM之最終酶濃縮的0.5nM溶液。於該階段下。亦使背景對照井接受50微升AlphaScreen中止緩衝劑(10mM HEPES，pH 7.4，其含有100mM EDTA、0.2%(w/v)牛血清白蛋白)。覆蓋該平皿，於37℃下預培育4小時並藉添加10微升1mM ATP而引發該酶反應。再於37℃培育45分鐘後，藉添加50微升中止試劑而中止該反應並將該經中止反應之混合物移至不透明白色96井平皿。在暗室內添加檢測試劑(其係為含有100mM EDTA、0.2%(w/v)牛血清白蛋白、0.3nM抗磷酸ATF2抗體及25微克/毫升AlphaScreen蛋白質A受體及施體小粒之10mM HEPES(25微升)，pH 7.4)至所有井內，密封該平皿並於黑暗中靜置介於5與24小時之間，然後使用Perkin Elmer EnVision讀數器測定AlphaScreen之讀數。於小於10μM之濃度下，該等實例之化合物顯示大於或等於p38α及/或p38β之50%抑制性。

下表顯示本發明化合物之pIC_{50}值。

實例編號	pIC_{50}*	實例編號	pIC_{50}*	實例編號	pIC_{50}*	實例編號	pIC_{50}*
1	7.4	83	7.7	165	9.3	247	9.8
2	6.4	84	8.6	166	7.6	248	10
3	6.1	85	6.4	167	9.7	249	9.9
4	6.1	86	8.1	168	9.9	250	9.7
5	5.9	87	7.7	169	9.9	251	10.1
6	6.5	88	6.4	170	8.9	252	10.1
7	6.2	89	7.6	171	8.8	253	10.2
8	6.4	90	6.4	172	9.6	254	10.2
9	6.3	91	7.9	173	9	255	10.2
10	7.3	92	7.6	174	8.9	256	10.5
11	7.6	93	6.9	175	9	257	10.3
12	7	94	7.5	176	8.7	258	10.4
13	7.2	95	7.7	177	9	259	10
14	6	96	8.5	178	8.8	260	10.3
15	7.8	97	8.7	179	8.9	261	10.5
16	6.7	98	7.8	180	9.6	262	10.2

17	6.6	99	7.1	181	9.2	263	10.3
18	8.2	100	7.3	182	9	264	10.1
19	6.6	101	7.4	183	9	265	9.7
20	6.1	102	6.3	184	8.7	266	9.4
21	6.7	103	6.1	185	9.1	267	9.5
22	7	104	7.2	186	9	268	10
23	6.9	105	6.2	187	9.8	269	9.9
24	6.3	106	6.2	188	9.2	270	9.9
25	5.5	107	6.1	189	9.2	271	9.9
26	7.8	108	6.3	190	9	272	8.5
27	6.4	109	7.2	191	9.6	273	9
28	6.2	110	6.7	192	9.2	274	8.7
29	7	111	7.1	193	9.3	275	8.6
30	6.9	112	9.4	194	9.1	276	8.8
31	7	113	9.8	195	8.8	277	8.5
32	6.8	114	6.6	196	8.9	278	9.9
33	7.5	115	6.9	197	9	279	10.1
34	6.4	116	6.4	198	9.6	280	10.1
35	6.6	117	6.8	199	9.1	281	10.4
36	6.8	118	7.3	200	9.2	282	10.3
37	6.1	119	6.6	201	9.1	283	9.7
38	8.9	120	6.4	202	9.2	284	9.5
39	7.5	121	6	203	8.9	285	9.6
40	6.7	122	5.6	204	9.8	286	9.3
41	7	123	7	205	9	287	9.3
42	6.4	124	6.9	206	9.3	288	8.4
43	7.1	125	6.2	207	8.9	289	8.9
44	7.6	126	8.1	208	9.1	290	8.5
45	6.5	127	7.3	209	8.9	291	8.5
46	8	128	8.2	210	9.5	292	8.4
47	7.2	129	7.7	211	9.6	293	9.5
48	7.5	130	8.2	212	9.6	294	10
49	6.9	131	7.6	213	9.9	295	9.5
50	7	132	7.5	214	9.1	296	9.1
51	7.5	133	6.8	215	9.6	297	9.4
52	6.3	134	8.9	216	9.4	298	10.2
53	7.4	135	9.5	217	9.6	299	10
54	6.5	136	8.6	218	9.1	300	10.3
55	6.5	137	8.1	219	9.3	301	10.1
56	6.4	138	8.9	220	8.3	302	10
57	7.1	139	8.7	221	6.7	303	10.1
58	7	140	8.6	222	9	304	10.2
59	7.2	141	8.8	223	8.1	305	9.9
60	7.3	142	8.8	224	8.4	306	10.1
61	6.3	143	8.8	225	8.2	307	10.3
62	7	144	7.9	226	6.6	308	10.4
63	6.3	145	8.2	227	8.5	309	10.2
64	6.8	146	8.9	228	6.8	310	10
65	7	147	9	229	8.6	311	10.1
66	6.5	148	8.1	230	10	312	9.8
67	6.6	149	8.9	231	9.9	313	9.9
68	7.6	150	7.9	232	9.1	314	10.4

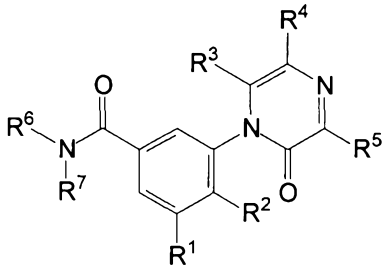
69	6.2	151	9.1	233	9.9	315	10
70	6.8	152	8.9	234	10.3	316	10.4
71	6.8	153	9.2	235	9.7	317	10.1
72	7.2	154	9	236	10	318	8.2
73	7.1	155	9.1	237	9.9	319	8.1
74	6.7	156	8.9	238	9.7	320	9.5
75	7.1	157	9	239	9.6	321	9.7
76	6.8	158	9	240	8.8	322	9.8
77	7.5	159	9.6	241	9.5	323	9.5
78	7.8	160	9.8	242	9.7	324	8.1
79	7.7	161	9.2	243	9.4	325	8.9
80	7.9	162	9.4	244	9.2	326	7.6
81	6.3	163	9.6	245	9.5	327	8
82	7.5	164	9.6	246	9.8	328	9
329	9.6	330	9.4	331	9.6	332	9.7
333	9.5	334	9.3				

*該p38酶抑制檢測之標準偏差介於0.2及0.3對數單位之間。

上表內之pIC50值為重複測定(其彼此在2×SD內(95%信賴度)之平均值。

五、中文發明摘要：

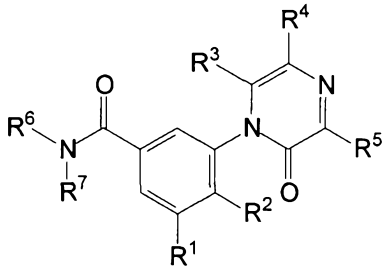
本發明係有關於式(I)吡咔酮衍生物：



其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7如文中之定義；其等之製法、含其等之藥學組成物及其等在治療方面之用途。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to pyrazinone derivatives of formula (I):

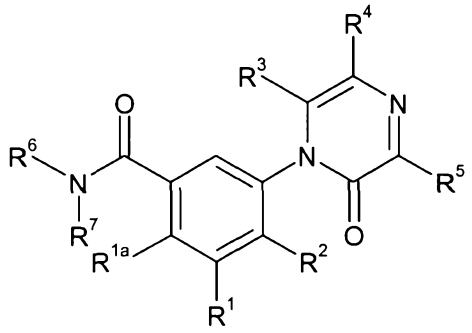


(I)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as herein defined; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



(I)

其中：

R^1、R^{1a}及R^2係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、鹵素、CF_3、及CN；

R^3及R^4係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、鹵素、OH、NR^8R^9、CF_3、CN、芳基、雜芳基及$CONR^{10}R^{11}$，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基及$(C_1$-$C_6)$烷氧基係獨立上可選擇性經1、2或3個獨立選自OH、$(C_1$-$C_3)$烷氧基、$NR^{12}R^{13}$、$S(O)_pR^{55}$及鹵素之基團取代；

R^5係選自H、芳基、雜芳基、雜環烷基、$(C_3$-$C_7)$環烷基、$(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$、$S(O)_pR^{16}$、$SO_2NR^{16}R^{17}$、$CH_2R^{16}$及$OR^{16}$；

R^6係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_3$-$C_7)$環烷基$(C_1$-$C_6)$烷基、雜芳基及芳基；其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經鹵素或OH取代；

R^7係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_3$-$C_7)$環烷基及芳基；

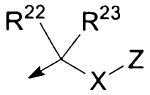
或R^6及R^7與彼等所連接之氮原子一起形成4至7員環，其可選

擇性含另一選自NR^{18}、S及O之雜原子；

R^8及R^9係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基及$(C_3$-$C_6)$環烷基；或R^8及R^9與彼等所連接之氮原子一起形成4至7員環，其可選擇性含有另一選自NR^{19}、S及O之雜原子；

R^{14}及R^{15}係選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基、或R^{14}及R^{15} 與彼等所連接之碳一起形成羰基(C=O)；

R^{16}係選自H、芳基、$(C_3$-$C_7)$環烷基及



，其中該$(C_3$-$C_7)$環烷基可選擇性經芳基取代；

R^{17}係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基及$(C_3$-$C_7)$環烷基，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經1、2或3個獨立選自$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_3$-$C_{10})$環烷基、雜環烷基、雜芳基及$NR^{20}R^{21}$之基團取代；

R^{22}係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、OH、$NR^{29}R^{30}$、雜環烷基及芳基，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經1、2或3個R^{28}基團取代；且其中該芳基可選擇性經1、2或3個獨立選自$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、鹵素、CF_3及OH之基團取代；

R^{23}係選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基；

或R^{22}及R^{23}與彼等所連接之碳原子一起形成$(C_3$-$C_7)$環烷基或雜環烷基環；

X為化學鍵或$(CR^{24}R^{25})_n$基團；

R^{24}及R^{25}係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、OH、雜環基及$NR^{39}R^{40}$；或R^{24}及R^{25}與彼等所連接之碳

原子一起形成雜環烷基環；

Z為芳基或雜芳基環，其中該芳基或雜芳基環係經R^{26}及R^{27}取代；

R^{26}係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、OH、芳基、O-芳基、鹵素、雜環烷基、O-雜環烷基、雜芳基、O-雜芳基、環烷基、O-環烷基、$S(O)_pR^{34}$、$NR^{34}R^{35}$及$CONR^{34}R^{35}$，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基或$(C_1$-$C_6)$烷氧基可選擇性經1、2或3個獨立選自鹵素、OH、雜環烷基或$NR^{34}R^{35}$之基團取代；

R^{27}係選自H、鹵素及$(C_1$-$C_6)$烷基，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經1、2或3個鹵基取代；

或當R^{26}及R^{27}與該芳基或雜芳基環之鄰接碳原子連接時可一起形成亞甲二氧基；

R^{28}於各次出現時係獨立選自$NR^{29}R^{30}$、鹵素、CH_2CF_3、CF_3、雜環烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、OR^{36}、$COOR^{42}$、$CONR^{31}R^{32}$及$SO_2NR^{37}R^{38}$；

R^{29}及R^{30}係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_3$-$C_7)$環烷基、SO_2R^{41}及$C(O)R^{41}$，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經OH、$NR^{56}R^{57}$或雜環烷基取代；

R^{31}及R^{32}係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基及$(C_3$-$C_7)$環烷基；或R^{31}及R^{32}與彼等所連接之氮原子一起形成4至7員環，其可選擇性含有另一選自NR^{33}、S及O之雜原子；

R^{34}及R^{35}係獨立選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_3$-$C_7)$環烷基、C-鍵結之雜環烷基、及$C(O)O(C_1$-$C_6)$烷基，其中該$(C_1$-$C_6)$

烷基可選擇性經OH、鹵素、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$NR^{58}R^{59}$、C(O)OH及雜環烷基取代；或R^{34}及R^{35}與彼等所連接之氮一起形成4至7員環；

R^{36}係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基及雜環烷基，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經雜環烷基取代；

R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{33}、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}及R^{42}係獨立選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基；

m為0或1；

n為1或2；

p於各次出現時係獨立選自0、1或2；

環烷基為非芳香族碳環，其可選擇性與芳基稠合，其中該環烷基環若必要可選擇性含有至高2個雙鍵；且其中，除非另有指定，該環烷基可選擇性經1或2個獨立選自$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、OH、CN、CF_3鹵素及$NR^{43}R^{44}$之取代基取代；

雜環烷基為C-鍵結或N-鍵結之3至9員非芳香族、單-或二-環系環，其可選擇性與芳基或雜芳基稠合，其中該雜環烷基環含有：

1或2個NR^{45}原子，或

一個N-原子，或

一個N-原子及一個NR^{45}，或

一個N-原子、一個NR^{45}及一個$S(O)_p$或O原子，或

一個N-原子及一個$S(O)_p$或O原子，或

一個S原子，或

一個O原子；

若必要，可選擇性含有1或2個雙鍵；且可選擇性在碳上經1或2個獨立選自以下之取代基取代；$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、OH、CN、CF_3、鹵素、=O、$NR^{46}R^{47}$、$-C(O)NR^{46}R^{47}$、雙價取代基$-OCH_2CH_2O-$(其中該等末端氧原子係連接至相同環碳原子)、雙價取代基$-CH_2NHCH_2-$(其中該等末端碳原子係連接至相同環碳原子)、四氫-1,1-二氧雜子基-3-噻吩基、及芳基，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性經芳基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基或OH取代；且其中各芳基可選擇性經$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基(其接著可選擇性經$NR^{34}R^{35}$取代)、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、OH、CF_3及鹵素取代；

芳基為含有6或10個碳原子之芳香族環；其中除非另有指定，該芳基可選擇性經1、2或3個獨立選自$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、OH、鹵素、CN、CF_3及$NR^{48}R^{49}$之取代基取代；

雜芳基為5、6、9或10員芳香族環，其含有自1或2N原子及可視需要含有一個NR^{50}原子，或一個$NRNR^{50}$原子及一個S或一個O原子，或一個S原子，或一個O原子；其中，除非另有指定，該雜芳基可選擇性經1、2或3個獨立選自$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、OH、鹵素、CN、CF_3及$NR^{51}R^{52}$之取代基取代；

R^{45}係選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$C(O)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$C(O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基及芳基，其中該$(C_1\text{-}C_6)$烷基可選擇性

經一選自$(C_1$-$C_3)$烷氧基、OH、鹵素、雜環烷基及$NR^{29}R^{30}$之基團取代；且其中該$C(O)O(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經芳基取代；

R^{50}係選自H、$(C_1$-$C_6)$烷基及$C(O)O(C_1$-$C_6)$烷基，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經一選自$(C_1$-$C_3)$烷氧基、OH、鹵素、$(C_3$-$C_6)$環烷基及$NR^{53}R^{54}$之基團取代；

R^{43}、R^{44}、R^{46}、R^{47}、R^{48}、R^{49}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{56}、R^{57}及R^{59}各獨立選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基；

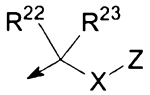
R^{58}係選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經一選自$(C_1$-$C_3)$烷氧基及OH之基團取代；

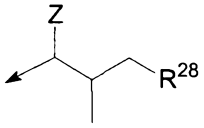
或其藥學上可接受鹽。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受鹽，其中R^{1a}為H，R^1為H及F，且R^2係選自$(C_1$-$C_4)$烷基及F。

3. 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其藥學上可接受鹽，其中R^3及R^4為H。

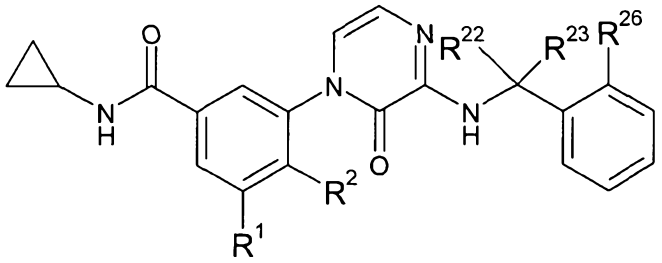
4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物或其藥學上可接受鹽，其中R^5係選自H、芳基、雜芳基、$NR^{16}R^{17}$及雜環烷基。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物或其藥學上可接受鹽，其中R^{16}為，且Z為經R^{26}及R^{27}取代之芳基環。

6. 如申請專利範圍第4項之化合物或其藥學上可接受鹽，其中R^{16}為，Z為經R^{26}及R^{27}取代之芳基環，

且R^{28}為雜環烷基。

7. 如申請專利範圍第1項之式(IA)化合物或其藥學上可接受鹽



(IA)

其中：

R^1及R^2係獨立選自H、$(C_1$-$C_4)$烷基及F；

R^{22}及R^{23}各獨立選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基；

或R^{22}及R^{23}與彼等所連接之碳原子一起形成$(C_3$-$C_4)$環烷基；

R^{26}為可選擇性經$NR^{34}R^{35}$取代之$(C_1$-$C_6)$烷氧基；

R^{34}及R^{35}係獨立選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基，其中該$(C_1$-$C_6)$烷基可選擇性經OH取代。

8. 如申請專利範圍第7項之化合物，其係選自：

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯基

N-環丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯基

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[[(2R)-2-羥丙基]胺基]乙

氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[[(2S)-2-羥丙基]胺基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

N-環丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲胺基)乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-苯甲醯胺

N-環丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羥乙基)胺基]乙氧基]苯基]環丙基]胺基]-2-側氧基-1(2H)-吡啡基]-4-甲基-苯甲醯胺

3-[3-({1-[2-(2-胺基乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺

3-[3-({1-[2-(2-胺基乙氧基)苯基]環丙基}胺基)-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-N-環丙基-5-氟-4-甲基苯甲醯胺

及

N-環丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{2-[(2-羥乙基)(甲基)胺基]乙氧基}苯基)環丙基]胺基}-2-側氧基吡啡-1(2H)-基]-4-甲基苯甲醯胺或其藥學上可接受之鹽。

9. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽，其可用於治療。

10. 一種如申請專利範圍第1至8項中任一項之式(I)化合物在製備用於治療慢性阻塞性肺病(COPD)之藥物的用途。

11. 一種如申請專利範圍第1至8項中任一項之式(I)化合物在製備用於治療氣喘之藥物的用途。

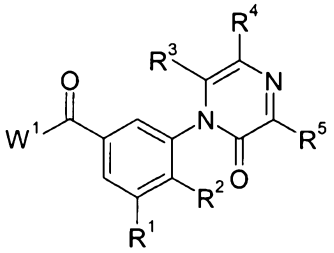
12. 一種治療溫血動物，諸如人類之慢性阻塞性肺病(COPD)的方法，其包括對需要此療法之哺乳動物投與有效量之如申請專利範圍第1至8項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。

13. 一種藥學組成物，其包含如申請專利範圍第1至8項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽、及藥學上可接受佐劑、稀釋劑或載劑。

14. 一種藥學產物，其包含第一活性成份，其係為如申請專利範圍第1至8項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽、及至少一選自以下之另外活性成份：

- 磷酸二酯酶抑制劑；
- β2腎上腺素能受體促效劑；
- 趨化激素受體機能調節劑；
- 蛋白酶抑制劑；
- 類固醇腎上腺促糖皮質激素受體促效劑；
- 抗膽素激導性藥劑；及
- 非類固醇腎上腺促糖皮質激素受體促效劑。

15. 一種製備如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽之方法，其係藉使式(III)化合物：

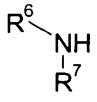


(III)

其中R^1, R^2, R^3, R^4及R^5如申請專利範圍第1項之定義且

W^1為脫離基團；

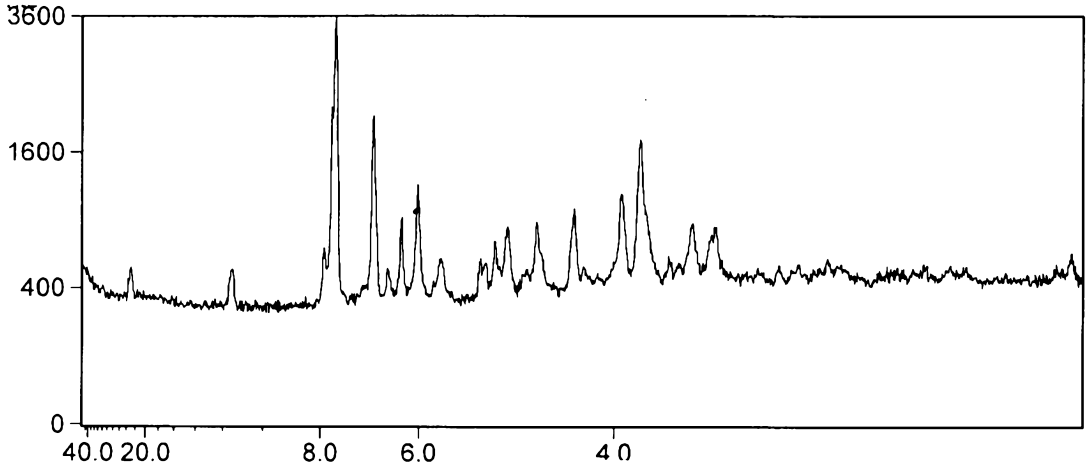
與式(IV)化合物：



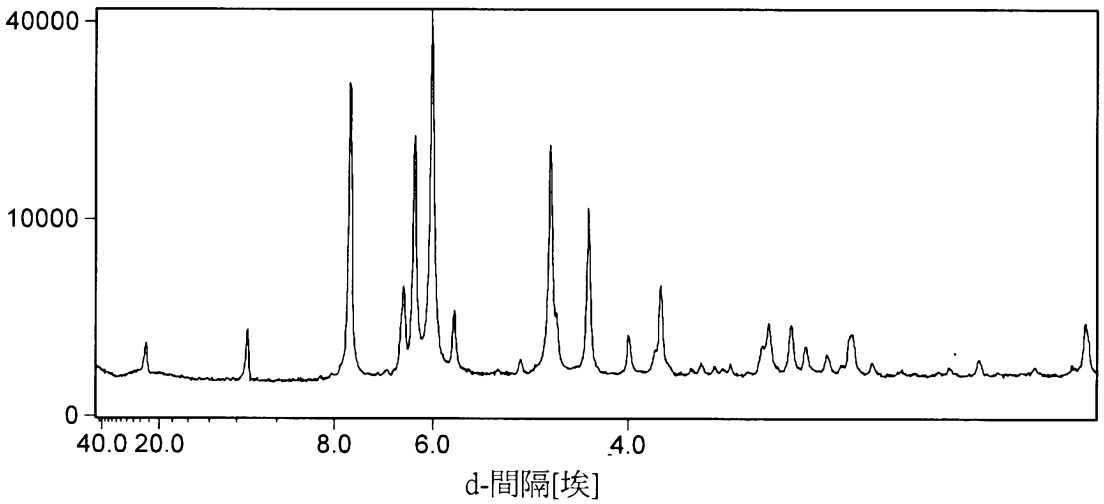
(IV)

其中R^6R^7如申請專利範圍第1項之定義，進行反應。

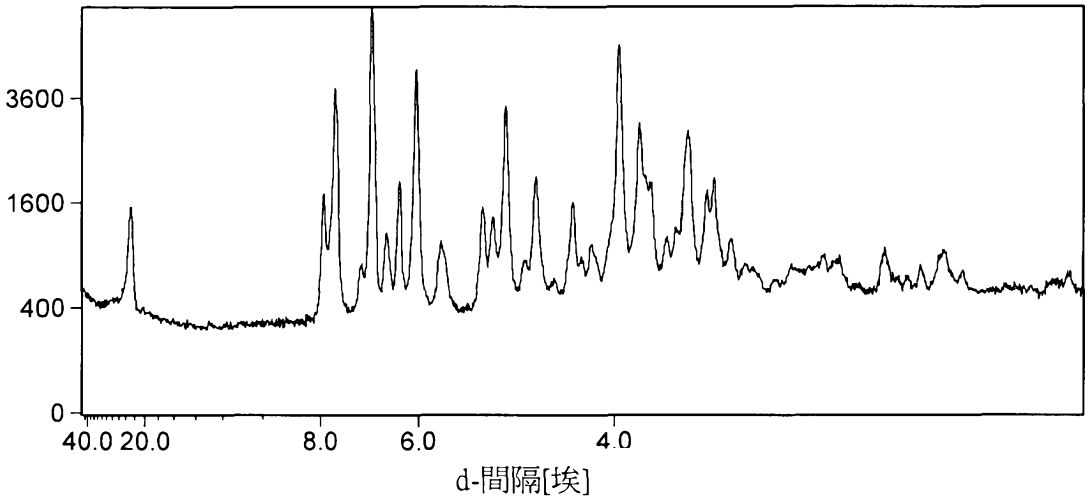
第1圖


3600
1600
400
0
40.0 20.0
8.0
6.0
4.0
d-間隔[埃]

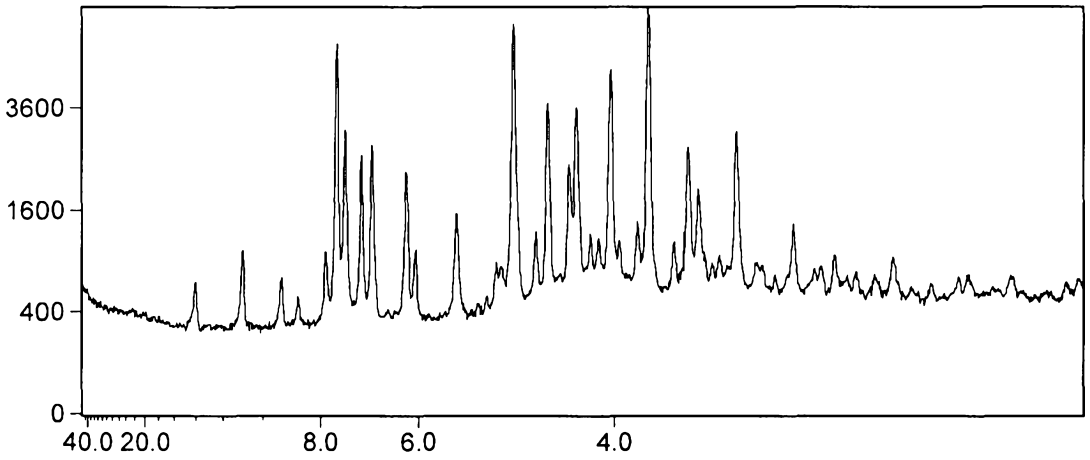
第2圖


40000
10000
0
40.0 20.0
8.0
6.0
4.0
d-間隔[埃]

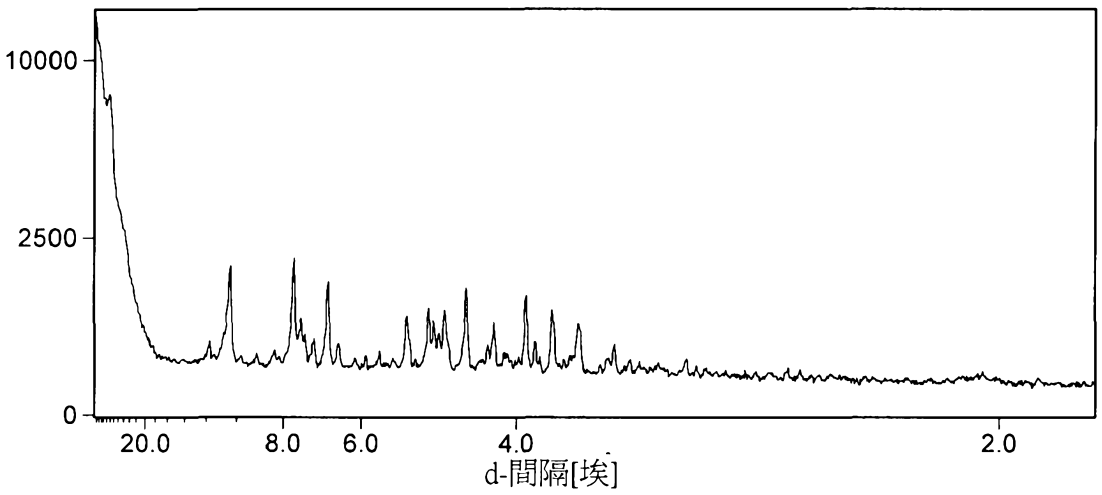
第3圖


3600
1600
400
0
40.0 20.0
8.0
6.0
4.0
d-間隔[埃]

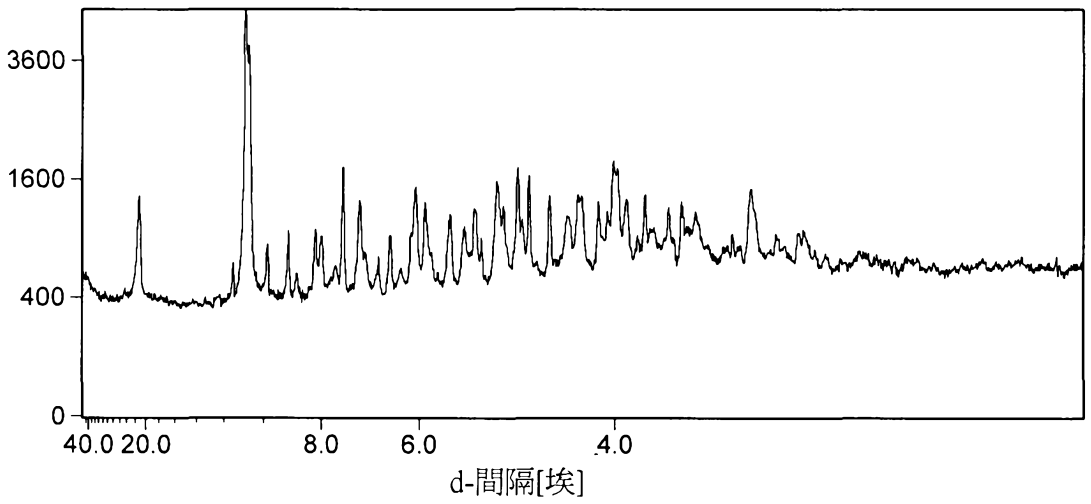
第4圖


3600
1600
400
0
40.0 20.0
8.0
6.0
4.0

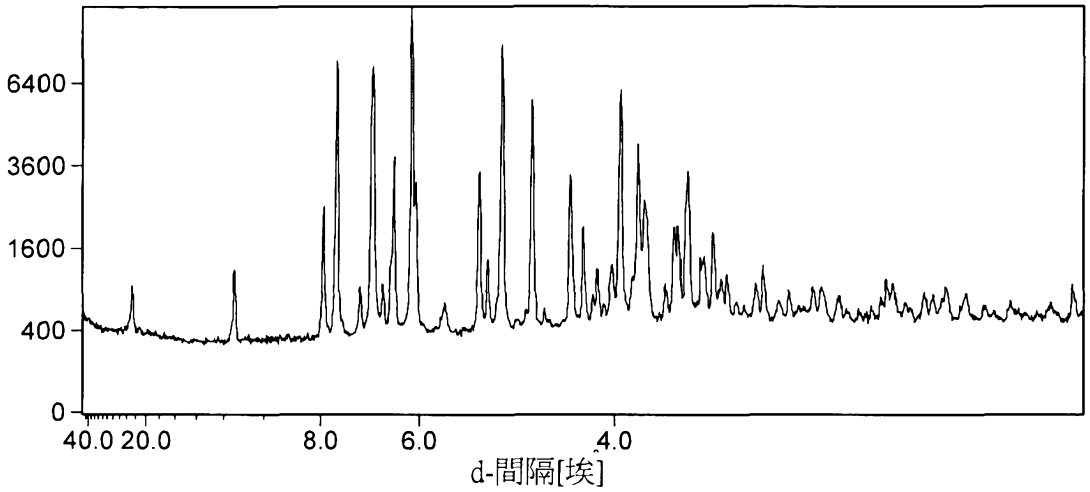
第5圖


10000
2500
0
20.0
8.0
6.0
4.0
2.0
d-間隔[埃]

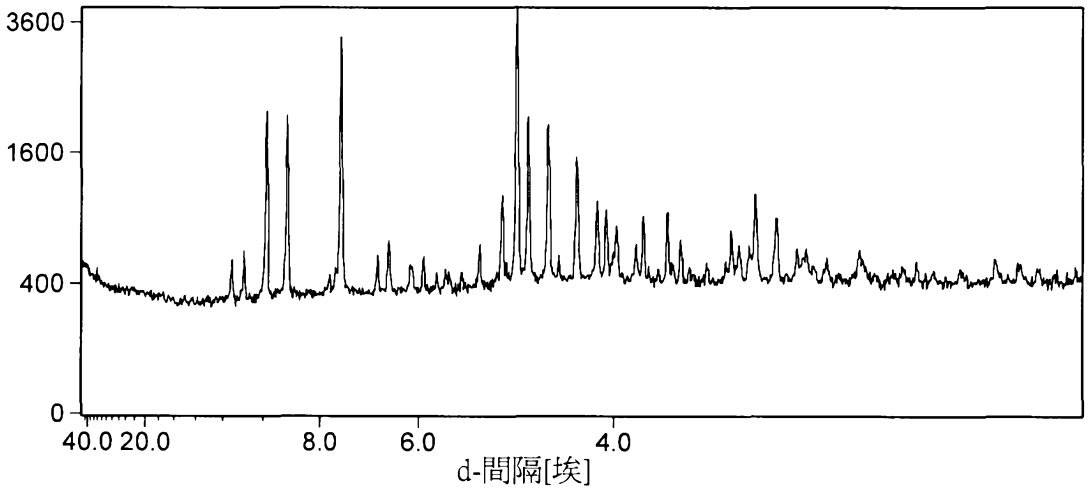
第6圖


3600
1600
400
0
40.0 20.0
8.0
6.0
4.0
d-間隔[埃]

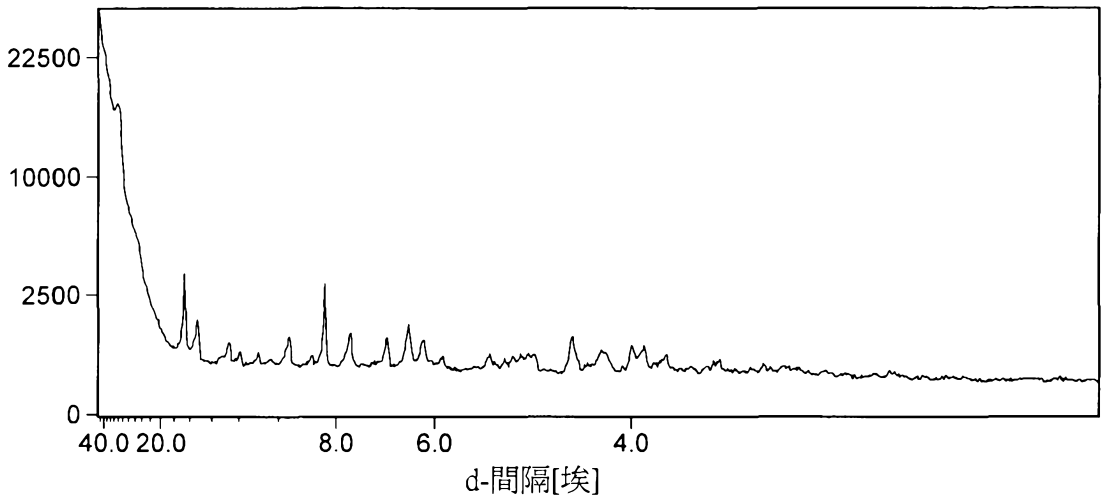
第7圖


6400
3600
1600
400
0
40.0 20.0
8.0
6.0
4.0
d-間隔[埃]

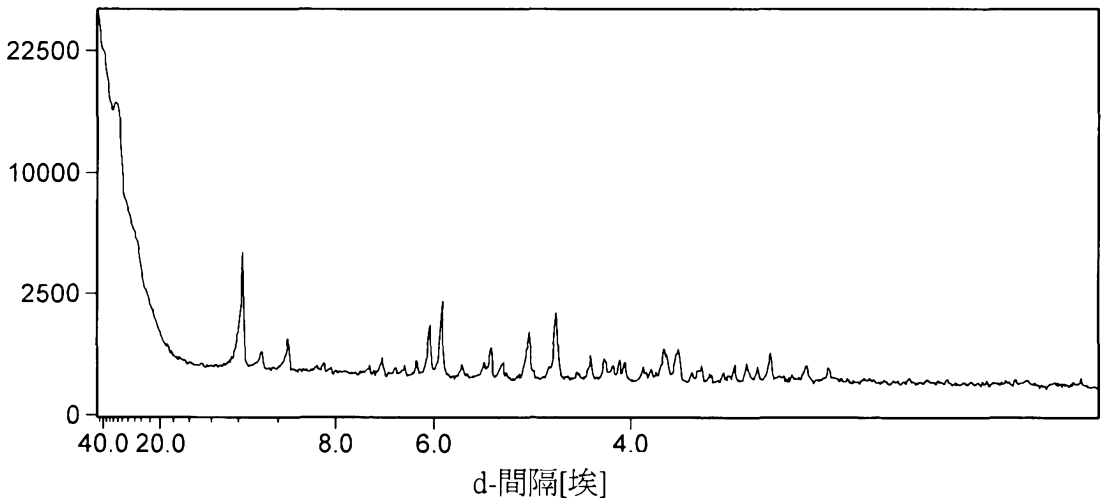
第8圖


3600
1600
400
0
40.0 20.0
8.0
6.0
4.0
d-間隔[埃]

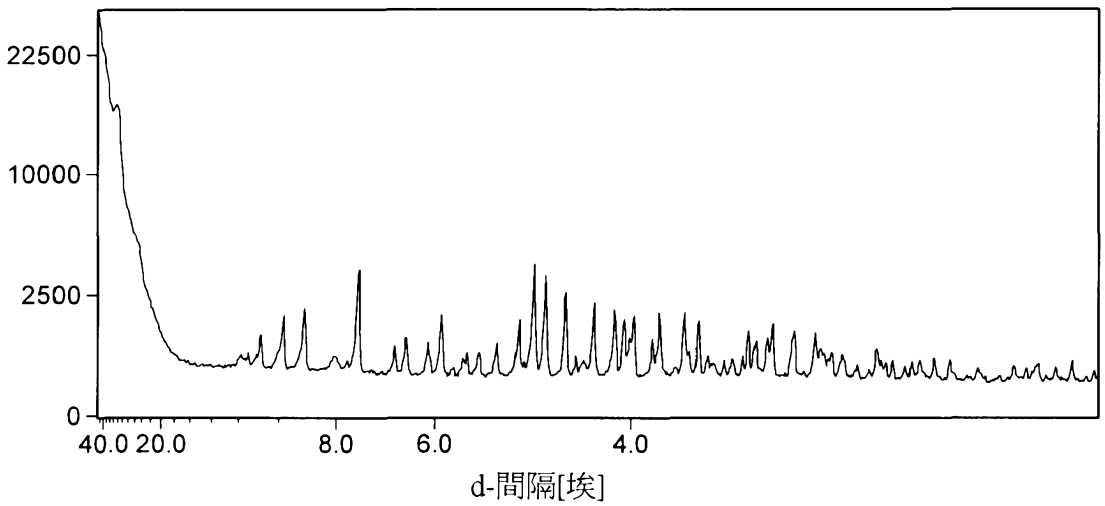
第9圖


22500
10000
2500
0
40.0 20.0
8.0
6.0
4.0
d-間隔[埃]

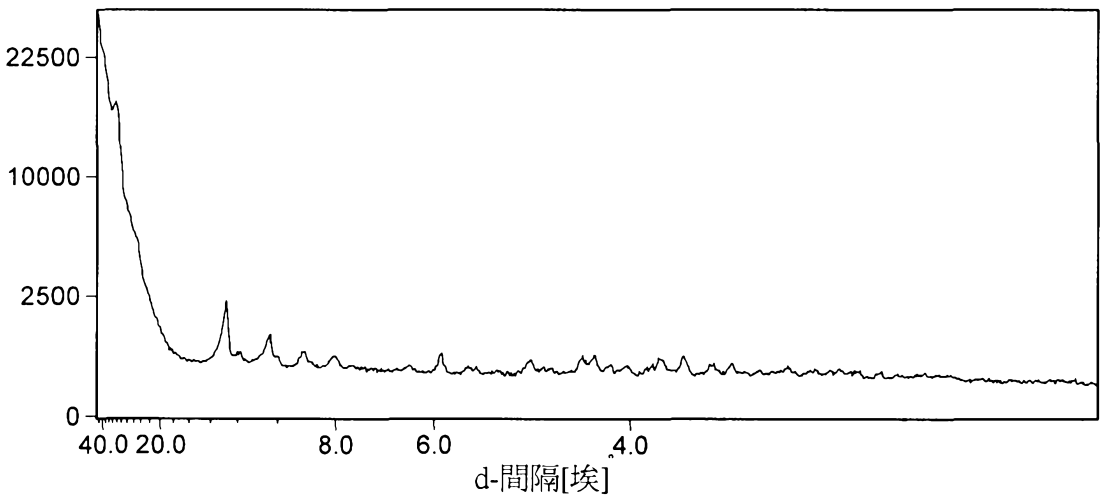
第10圖


22500
10000
2500
0
40.0 20.0
8.0
6.0
4.0
d-間隔[埃]

第11圖


22500
10000
2500
0
40.0 20.0
8.0
6.0
4.0
d-間隔[埃]

第12圖


22500
10000
2500
0
40.0 20.0
8.0
6.0
4.0
d-間隔[埃]

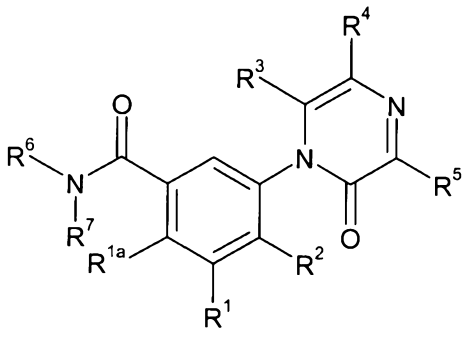
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)