



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I444369 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：098138133

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07D241/44 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/10 日本

2008-287256

(71)申請人：協和醱酵麒麟有限公司 (日本) KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：網城宣善 AMISHIRO, NOBUYOSHI (JP)；福田裕一 FUKUDA, YUICHI (JP)；金原慶輔 KINPARA, KEISUKE (JP)；三重元彌 MIE, MOTOYA (JP)；多加谷壽 TAGAYA, HISASHI (JP)；高橋健 TAKAHASHI, TAKESHI (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 101282948A

CN 101528231A

JP 2006-137723A

US 2007/0254886A1

WO 2005/021513A1

WO 2007/023186A1

WO 2008/101979A1

Yadav M.C., et. al: "IFN- γ -induced IDO and WRS expression in microglia is differentially regulated by IL-4" *Glia* 2007;55(13): 1385-1396.

審查人員：楊婷雅

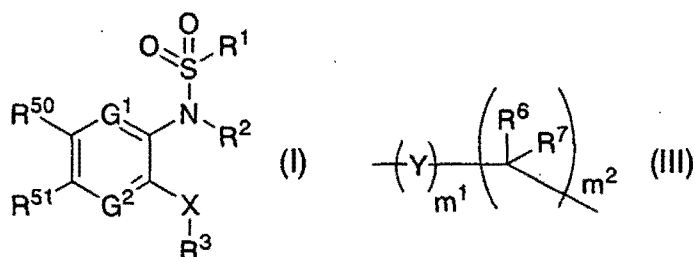
申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

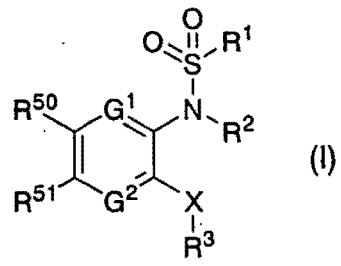
犬尿胺酸產生抑制劑

(57)摘要

本發明提供一種犬尿胺酸產生抑制劑等，其係含有由下列式(I)所表示之含氮雜環化合物：



(式中， R^{50} 及 R^{51} 係相同或不同，而表示氫原子等； G^1 及 G^2 係相同或不同，而表示氮原子等； X 表示上列式(III)(式中， m^1 及 m^2 係相同或不同，而表示 0 或 1 之整數； Y 表示氧原子等； R^6 及 R^7 係相同或不同，而表示氫原子等)； R^1 表示可具有取代基之低級烷基等， R^2 表示氫原子等， R^3 表示可具有取代基之低級烷基等)。



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： 98133133

※ 申請日： 98.11.10

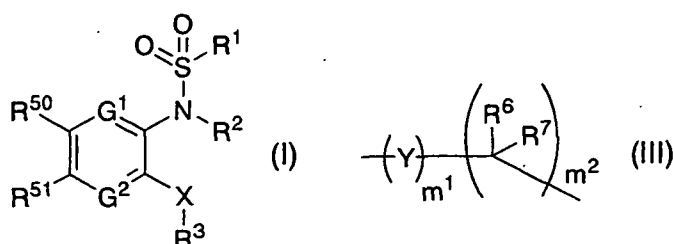
※IPC 分類：A61K; A61P; C07D

一、發明名稱：(中文/英文)

犬尿胺酸產生抑制劑

二、中文發明摘要：

本發明提供一種犬尿胺酸產生抑制劑等，其係含有由下列式(I)所表示之含氮雜環化合物：



(式中， R^{50} 及 R^{51} 係相同或不同，而表示氫原子等； G^1 及 G^2 係相同或不同，而表示氮原子等；X表示上列式(III)(式中， m^1 及 m^2 係相同或不同，而表示0或1之整數；Y表示氧原子等； R^6 及 R^7 係相同或不同，而表示氫原子等)； R^1 表示可具有取代基之低級烷基等， R^2 表示氫原子等， R^3 表示可具有取代基之低級烷基等)。

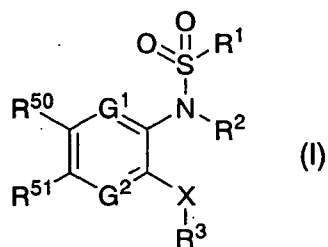
三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種犬尿胺酸產生抑制劑以及具有犬尿胺酸產生抑制作用之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽等。

【先前技術】

癌細胞過度表現腫瘤相關抗原 (tumor associated antigen)。一般認為宿主免疫系統響應該腫瘤相關抗原，對藉由細胞性免疫之腫瘤排除起作用。然而，於腫瘤等微小環境或全身存在各種免疫逃逸機制 (immunological escape mechanism)，宿主排除腫瘤失敗之情形時，腫瘤增大。

最近報告有，作為色胺酸之代謝酶的吲哚胺2,3-雙加氧酶 (IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase) 抑制T細胞 (thymus dependent lymphocyte, 胸腺依賴性淋巴細胞) 及NK細胞 (natural killer cell, 自然殺手細胞) 之增殖，又，使控制性T細胞活化，藉此降低宿主之免疫。IDO於腫瘤組織中表現亢進，藉由IFN- γ (Interferon- γ , 干擾素- γ) 刺激而於癌細胞及樹狀細胞中誘導其表現 (例如，臨床研究雜誌 (The Journal of Clinical Investigation, J. Clin. Invest.) 第117卷第5號第1147~1154頁 (2007年))。人體內作為必需胺基酸之色胺酸的90%於在其路徑之開始階段包含IDO之犬尿胺酸路徑中代謝，轉變為犬尿胺酸，進而轉變為3OH-犬尿胺酸、喹啉酸等。IDO之活化使局部或全身之色胺酸濃度下

降，使犬尿胺酸濃度上升，包含犬尿胺酸之色胺酸代謝物誘導T細胞死亡及NK細胞死亡(例如實驗醫學雜誌(The Journal of Experimental Medicine, J. Exp. Med.)第196卷第4號第447~457頁(2002年))。又，色胺酸代謝使CD4陽性CD25陰性T細胞轉變為控制性T細胞(例如血液(Blood)第109卷第7號第2871~2877頁(2007年))。於由INF- γ 誘導IDO之表現之樹狀細胞的培養上清液中色胺酸濃度降低，犬尿胺酸濃度上升，若於其中使T細胞共培養，則與未刺激之樹狀細胞共存下相比T細胞之增殖得到抑制(例如，實驗醫學雜誌(J. Exp. Med)第196卷第4號第447~457頁(2002年))。

根據以上，於IDO之表現亢進之腫瘤環境中，由於由色胺酸代謝引起之犬尿胺酸上升，抗腫瘤效應細胞得到抑制，一般認為此係腫瘤之免疫逃逸機制之一種(例如，臨床研究雜誌(J Clin Invest.)第117卷第5號第1147~1154頁(2007年))。

關於結腸直腸癌及前列腺癌報告有腫瘤組織中之IDO之表現亢進(例如，臨床癌症研究(Clinical Cancer Research, Clin. Cancer. Res.)第12卷第4號第1144~1151頁(2006年)、歐洲癌症雜誌(European Journal of Cancer, Eur. J. Cancer)第44卷第15號第2266~2275頁(2008年))。於急性骨髓性白血病細胞中IDO恆常表現(例如，白血病(Leukemia)第21卷第353~355頁(2007年))。關於子宮內膜癌、黑色素瘤、及卵巢癌報告有IDO之表現亢進之患者的

預後不良(例如英國癌症雜誌(British Journal of Cancer, Br. J. Cancer.)第95卷第11號第1555~1561頁(2006年)、臨床研究雜誌(J. Clin. Invest.)第114卷第2號第280~290頁(2004年)、臨床癌症研究(Clin. Cancer Res.)第11卷第16號第6030~6039頁(2005年))。關於成人T細胞白血淋巴瘤、及急性骨髓性白血病,血中之犬尿胺酸/色胺酸比上升(例如,白血病研究(Leuk. Res.)第33卷第1號第39~45頁(2009年)、白血病研究(Leuk. Res.)第33卷第3號第490~494頁(2009年))。關於黑色素瘤報告有血中之犬尿胺酸/色胺酸比上升之患者之預後較差(例如,皮膚學(Dermatology)第214卷第1號第8~14頁(2007年))。如以上所示,一般認為IDO及/或犬尿胺酸參與很多實體癌、及血癌。

作為色胺酸衍生物之1-甲基色胺酸(1-methyltryptophan, 1-MT)與色胺酸拮抗而抑制犬尿胺酸產生(例如,癌症研究(Cancer Res.)第67卷第2號第792~800頁(2007年))。1-MT解除在表現IDO之癌細胞及樹狀細胞共存下被抑制之T細胞增殖之抑制(例如,癌症研究(Cancer Res.)第67卷第2號第792~800頁(2007年))。又,1-MT誘導同種懷孕小白鼠中之主要組織相容性複合體(MHC, major histocompatibility complex)約束性之排斥(例如自然免疫學(Nature Immunology, Nat. Immunol.)第2卷第1號第64~68頁(2001年))。該等結果暗示藉由IDO抑制,犬尿胺酸之產生得到抑制,免疫被誘導。

1-MT對於使用小白鼠黑色素瘤細胞之患癌小白鼠表現

出抗腫瘤效果。該效果於免疫缺乏小白鼠中消失(例如，癌症研究(Cancer Res.)第67卷第2號第792~800頁(2007年))。該等結果暗示1-MT抗腫瘤效果係基於由經由IDO抑制之犬尿胺酸產生抑制作用引起之免疫活化。

另一方面，報告有HIV(human immunodeficiency virus，人類免疫缺乏病毒)陽性患者PBMC(peripheral blood mononuclear cell，周邊血液單核細胞)之IDO表現與病毒量相關(例如，血液(Blood)第109卷第3351~3359頁(2007年))。又，亦報告有C型慢性肝炎患者之肝臟中IDO mRNA上升，血清中之犬尿胺酸/色胺酸比上升(例如病毒學雜誌(The Journal of Virology，J Virol.)第81卷第7號第3662~3666頁(2007年))。

如以上所示，一般認為IDO抑制劑及/或犬尿胺酸產生抑制劑有望作為癌、AIDS(acquired immunodeficiency syndrome，後天性免疫缺乏症候群)、AIDS癡呆症、阿爾茨海默氏病(Alzheimer's disease)、抑鬱、感染症及免疫疾病等與犬尿胺酸產生有關之疾病之預防或治療劑。

另一方面，已知具有內皮素拮抗作用之吡咻衍生物(參照專利文獻1及非專利文獻1)。

作為趨化因子參與之疾病之治療劑，已知N-吡咻基-2-噻吩磺醯胺衍生物(參照專利文獻2)、N-吡咻基苯磺醯胺衍生物(參照專利文獻3)、N-(2-喹啉基)苯磺醯胺衍生物(參照專利文獻4)等。作為趨化因子受體拮抗劑，已知N-吡咻基苯磺醯胺衍生物、N-(2-喹啉基)苯磺醯胺衍生物

(參照專利文獻5及6)、吡啶并吡嗪-2-酮-3-基甲磺醯胺衍生物(參照專利文獻7)等。作為胸腺和活化調節趨化因子(thymus and activation-regulated chemokine(TARC ; CC chemokine ligand 17(CCL17)))及/或巨噬細胞源趨化因子(macrophage-derived chemokine(MDC ; CC chemokine ligand 22(CCL22)))之功能調節劑，已知N-吡嗪基苯磺醯胺衍生物、N-(2-吡啶并吡嗪基)苯磺醯胺衍生物(參照專利文獻8)等。

已知具有磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K , phosphatidylinositol-3-kinase)抑制活性之N-(2-喹啉基)苯磺醯胺衍生物(參照專利文獻9及10)等。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]日本專利特表平9-510987號公報

[專利文獻2]國際公開第03/051870號小冊子

[專利文獻3]國際公開第03/059893號小冊子

[專利文獻4]國際公開第05/021513號小冊子

[專利文獻5]國際公開第04/007472號小冊子

[專利文獻6]國際公開第05/023771號小冊子

[專利文獻7]國際公開第97/032858號小冊子

[專利文獻8]日本專利特開2006-137723號公報

[專利文獻9]國際公開第07/044729號小冊子

[專利文獻10]國際公開第07/023186號小冊子

[非專利文獻]

[非專利文獻 1] 藥物化學雜誌 (Journal of Medicinal Chemistry), 1997年, 第40卷, 第996頁

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

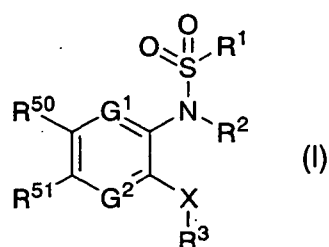
本發明之目的在於提供一種犬尿胺酸產生抑制劑以及具有犬尿胺酸產生抑制作用之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽等。

[解決問題之技術手段]

本發明係關於以下(1)~(41)。

(1)一種犬尿胺酸產生抑制劑, 其係含有由式(I)所表示之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽作為有效成分:

[化 1]

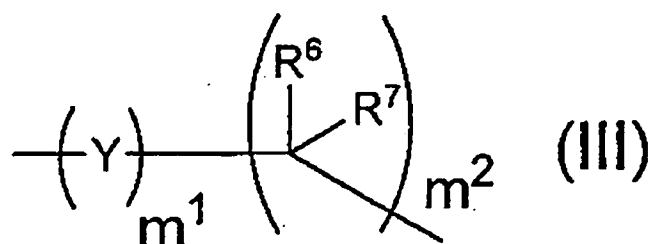


{式中, R^{50} 及 R^{51} 相同或不同, 表示氫原子、可具有取代基之低級烷氧基、或鹵素, 或者 R^{50} 及 R^{51} 分別與鄰接之兩個碳原子一起形成選自苯環、萘環、或吡啶環中之環A(該環A可具有1個至可取代數之取代基, 該取代基相同或不同, 為鹵素、可具有取代基之低級烷基、或者可具有取代基之低級烷氧基);

G^1 及 G^2 相同或不同, 表示氮原子、或者CH(其中, G^1 及 G^2 並不同時表示CH);

X表示式(III)：

[化2]



[式中， m^1 及 m^2 相同或不同，表示0或1之整數，

Y表示氧原子、 $\text{---S(O)}_{m^3}\text{---}$ (式中， m^3 表示0~2之整數)、或者
 $\text{---NR}^8\text{---}$ (式中， R^8 表示氫原子、或者可具有取代基之低級烷基)；

R^6 及 R^7 相同或不同，表示氫原子、鹵素、氰基、羧基、
 可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之環烷基、可具有
 取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基
 之低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者
 $\text{---CONR}^{12}\text{R}^{13}$ (式中， R^{12} 及 R^{13} 相同或不同，表示氫原子、或
 可具有取代基之低級烷基，或者 R^{12} 及 R^{13} 與鄰接之氮原子
 一起形成可具有取代基之含氮雜環基)]]；

R^1 表示可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之低級
 烯基、可具有取代基之低級炔基、可具有取代基之環烷
 基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、或
 $\text{---NR}^{24}\text{R}^{25}$ (式中， R^{24} 及 R^{25} 相同或不同，表示氫原子、可具
 有取代基之低級烷基、可具有取代基之低級烯基、可具有
 取代基之低級炔基、或者可具有取代基之環烷基)；

R^2 表示氫原子、或可具有取代基之低級烷基，或者 R^1 及

R^2 與鄰接之硫原子及氮原子一起形成可具有取代基之含硫含氮雜環基；

R^3 表示可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之環烷基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基之低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者 $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$ (式中， R^{28} 及 R^{29} 相同或不同，表示氮原子、或可具有取代基之低級烷基，或者 R^{28} 及 R^{29} 與鄰接之氮原子一起形成可具有取代基之含氮雜環基))。

(2)如(1)之犬尿胺酸產生抑制劑，其中 G^1 及 G^2 為氮原子。

(3)如(1)或(2)之犬尿胺酸產生抑制劑，其中 R^2 為氮原子。

(4)如(1)至(3)中任一項之犬尿胺酸產生抑制劑，其中 m^1 及 m^2 為1，Y為氧原子。

(5)如(1)至(4)中任一項之犬尿胺酸產生抑制劑，其中 R^6 或 R^7 之任一者為氮原子。

(6)如(1)至(4)中任一項之犬尿胺酸產生抑制劑，其中 R^6 為可具有取代基之低級烷基。

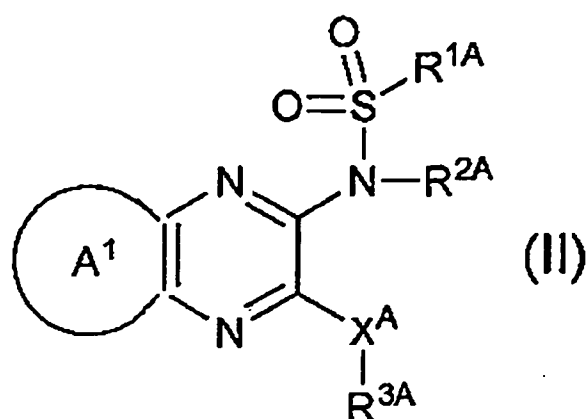
(7)如(1)至(6)中任一項之犬尿胺酸產生抑制劑，其中 R^1 為可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之低級烯基、可具有取代基之低級炔基、可具有取代基之環烷基、可具有取代基之芳基、或者可具有取代基之雜環基。

(8)如(1)至(7)中任一項之犬尿胺酸產生抑制劑，其中 R^3 為可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之環烷基、可具有取代基之芳基、或者可具有取代基之雜環基。

(9)一種含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其係由

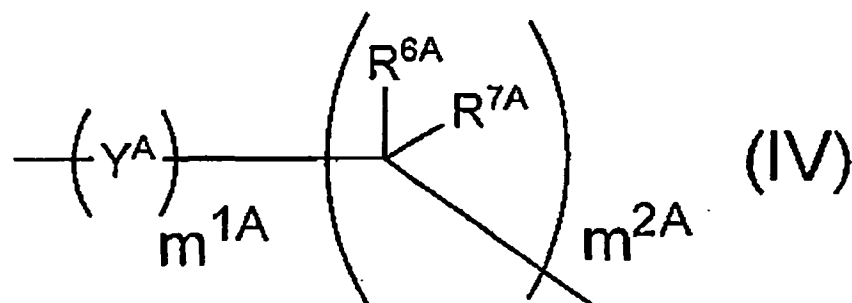
式(II)所表示：

[化3]



{式中，環 A^1 表示苯環、萘環、或者吡啶環(該環 A^1 可具有1個至可取代數之取代基，該取代基為相同或不同，為鹵素、可具有取代基之低級烷基、或者可具有取代基之低級烷氧基)； X^A 表示式(IV)：

[化4]



[式中， m^{1A} 及 m^{2A} 相同或不同，表示0或1之整數，

Y^A 表示氧原子、 $-S(O)m^{3A}-$ (式中， m^{3A} 表示0~2之整數)、或 $-NR^{8A}-$ (式中， R^{8A} 表示氫原子、或者可具有取代基之低級烷基)；

R^{6A} 及 R^{7A} 相同或不同，表示氫原子、鹵素、氰基、羧基、可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之環烷基、

可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基之低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者-CONR^{12A}R^{13A}(式中，R^{12A}及R^{13A}相同或不同，表示氫原子、或可具有取代基之低級烷基，或者R^{12A}及R^{13A}與鄰接之氮原子一起形成可具有取代基之含氮雜環基)]；

R^{1A}表示可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之低級烯基、可具有取代基之低級炔基、可具有取代基之環烷基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、或者-NR^{24A}R^{25A}(式中，R^{24A}及R^{25A}相同或不同，表示氫原子、可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之低級烯基、可具有取代基之低級炔基、或者可具有取代基之環烷基)；

R^{2A}表示氫原子、或可具有取代基之低級烷基，或者R^{1A}及R^{2A}與鄰接之硫原子及氮原子一起形成可具有取代基之含硫含氮雜環基；

R^{3A}表示可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之環烷基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基之低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者-CONR^{28A}R^{29A}(式中，R^{28A}及R^{29A}相同或不同，表示氫原子、或可具有取代基之低級烷基，或者R^{28A}及R^{29A}與鄰接之氮原子一起形成可具有取代基之含氮雜環基))。

(10)如(9)之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中R^{1A}為可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之低級烯基、可具有取代基之低級炔基、或者-NR^{24AA}R^{25AA}(式

中， R^{24AA} 及 R^{25AA} 相同或不同，表示氫原子、可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之低級烯基、或者可具有取代基之低級炔基)。

(11)如(9)之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{1A} 為可具有取代基之芳基、或者可具有取代基之雜環基。

(12)如(9)至(11)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 A^1 為苯環或吡啶環。

(13)如(9)至(12)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 m^{1A} 為1。

(14)如(13)之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 Y^A 為氧原子。

(15)如(9)至(14)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 m^{2A} 為1。

(16)如(15)之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{7A} 為氫原子。

(17)如(15)或(16)之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{6A} 為鹵素、氰基、羧基、可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之環烷基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基之低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者 $-\text{CONR}^{12A}\text{R}^{13A}$ (式中， R^{12A} 及 R^{13A} 分別與上述含義相同)。

(18)如(15)或(16)之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{6A} 為可具有取代基之低級烷基、或者可具有取

代基之雜環基。

(19)如(15)或(16)之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{6A} 為經氟取代之低級烷基。

(20)如(15)或(16)之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{6A} 為三氟甲基。

(21)如(9)至(20)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{3A} 為可具有取代基之低級烷基。

(22)如(9)至(20)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{3A} 為可具有取代基之環烷基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基之低級烷鹽基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者 $-\text{CONR}^{28A}\text{R}^{29A}$ (式中， R^{28A} 及 R^{29A} 分別與上述含義相同)。

(23)如(9)至(20)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{3A} 為可具有取代基之芳基、或者可具有取代基之雜環基。

(24)如(9)至(23)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{2A} 為氫原子。

(25)一種醫藥，其係含有如(9)至(24)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽作為有效成分。

(26)一種犬尿胺酸產生抑制劑，其係含有如(9)至(24)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽作為有效成分。

(27)一種犬尿胺酸產生抑制方法，其係包括投予如(9)至(24)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽

之有效量的步驟。

(28)一種(9)至(24)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽的用途，其係用以製造犬尿胺酸產生抑制劑。

(29)如(9)至(24)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其係用於抑制犬尿胺酸產生。

(30)一種與犬尿胺酸產生有關之疾病之預防或治療劑，其係含有如(1)至(8)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽作為有效成分。

(31)一種與犬尿胺酸產生有關之疾病之預防或治療劑，其係含有如(9)至(24)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽作為有效成分。

(32)如(30)或(31)之預防或治療劑，其中與犬尿胺酸產生有關之疾病為癌。

(33)一種與犬尿胺酸產生有關之疾病之預防或治療方法，其係包括投予如(1)至(8)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽之有效量的步驟。

(34)一種與犬尿胺酸產生有關之疾病之預防或治療方法，其係包括投予如(9)至(24)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽之有效量的步驟。

(35)如(33)或(34)之預防或治療方法，其中與犬尿胺酸產生有關之疾病為癌。

(36)一種(1)至(8)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽的用途，其係用以製造與犬尿胺酸產生有關之

疾病之預防或治療劑。

(37)一種(9)至(24)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽的用途，其係用以製造與犬尿胺酸產生有關之疾病之預防或治療劑。

(38)如(36)或(37)之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽的用途，其中與犬尿胺酸產生有關之疾病為癌。

(39)如(1)至(8)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其係用於預防或治療與犬尿胺酸產生有關之疾病。

(40)如(9)至(24)中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其係用於預防或治療與犬尿胺酸產生有關之疾病。

(41)如(39)或(40)之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中與犬尿胺酸產生有關之疾病為癌。

[發明之效果]

根據本發明，提供一種犬尿胺酸產生抑制劑以及具有犬尿胺酸產生抑制作用之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽等。

【實施方式】

以下，將由上述式(I)及(II)所表示之化合物分別稱為化合物(I)及化合物(II)。對於其他式編號之化合物亦相同。

於式(I)及(II)之各基及其取代基之定義中：

(i)作為鹵素，可列舉：氟、氯、溴、碘各原子。作為較好之鹵素，可列舉：氟原子、氯原子等。

(ii)作為低級烷基、低級烷氧基、低級烷氧基羰基、及低級烷基磺醯基之低級烷基部分，例如可列舉碳數為1~10之直鏈狀或支鏈狀烷基，更具體而言，可列舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、新戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等。較好的是可列舉碳數為1~4之直鏈狀或支鏈狀烷基等，其中較好的是可列舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等。

(iii)作為環烷基，例如可列舉碳數為3~10之環烷基，更具體而言，可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基、降金剛烷基(noradamantyl)、金剛烷基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.3.0]辛基、雙環[3.3.1]壬基等。較好的是可列舉碳數為3~6之環烷基等，其中較好的是可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

再者，環烷基例如可為與芳基縮合而成之環烷基。更具體而言，可列舉四氫萘基等。

(iv)作為低級烯基，例如可列舉碳數為2~10之直鏈狀或支鏈狀烯基，更具體而言，可列舉：乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、1-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、5-己烯基、2-癸烯基、9-癸烯基等。較好的是可列舉碳數為2~3之直鏈狀或支鏈狀烯基等，其中較好的是可列舉烯丙基等。

(v)作為低級炔基，例如可列舉碳數為2~10之直鏈狀或支

鏈狀炔基，更具體而言，可列舉：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、4-戊炔基、5-己炔基、9-癸炔基等。較好的是可列舉碳數為2~3之直鏈狀或支鏈狀炔基等，其中較好的是可列舉2-丙炔基等。

(vi)作為芳基，例如可列舉單環性或兩個以上環縮合而成之縮環性芳基，更具體而言，可列舉環構成碳原子數為6至14之芳基，例如苯基、萘基、蒽基、蒎基等。較好的是可列舉碳數為6~10之芳基等，其中較好的是可列舉苯基、萘基等。

(vii)作為低級烷醯基，例如可列舉碳數為1~8之直鏈或支鏈狀低級烷醯基，更具體而言，可列舉：甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、特戊醯基、己醯基、庚醯基、辛醯基等。較好的是可列舉碳數為1~3之直鏈狀或支鏈狀低級烷醯基等，其中較好的是可列舉：甲醯基、乙醯基、丙醯基等。

(viii)作為雜環基，例如可列舉：芳香族雜環基、脂肪族雜環基等。

作為該芳香族雜環基，例如可列舉：包含選自氮原子、氧原子及硫原子中之至少1個雜原子之5員或6員單環性芳香族雜環基，3~8員環縮合而成之二環或三環性的包含選自氮原子、氧原子及硫原子中之至少1個雜原子之縮環性芳香族雜環基等，更具體而言，可列舉：呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、

吡啶基、吡啶基-1-氧化物、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并呋唑基、苯并噻唑基、異吲哚基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、呋唑並嘧啶基、噻唑並嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、咪唑并吡啶基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻呋基、噻吩基等。較好的是可列舉：包含至少1個氮原子之5員或6員單環性芳香族雜環基，包含選自氧原子及硫原子中之1或2個雜原子之5員或6員單環性芳香族雜環基，5員或6員環縮合而成之二環或三環性的包含選自氮原子、氧原子及硫原子中之至少1個雜原子之縮環性芳香族雜環基等，其中較好的是可列舉：咪唑基、吡唑基、異呋唑基、噻唑基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基-1-氧化物、噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、苯并三唑基等。

作為該脂肪族雜環基，例如可列舉：包含選自氮原子、氧原子及硫原子中之至少1個雜原子之5員或6員單環性脂肪族雜環基，3~8員環縮合而成之二環或三環性的包含選自氮原子、氧原子及硫原子中之至少1個雜原子之縮環性脂肪族雜環基等，更具體而言，可列舉：氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、N-哌啶基、哌啶基、奎寧環基、氮雜環庚烷基、1,2,5,6-四氫吡啶基、1,2-二氫吡啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吡唑啉基、環氧乙烷基、環氧丙烷基、四氫呋喃基、四氫-2H-吡喃基、5,6-二氫-2H-吡喃基、1,4-二氧雜環己基、1,3-二氧雜環己基、四

氫-2H-噻喃基、四氫-2H-噻喃基-1,1-二氧化物、四氫-2H-噻喃基-1-氧化物、嘔唑啉基、N-咪啉基、咪啉基、硫代嘔唑啉基、硫代咪啉基、2H-嘔唑基、2H-硫嘔唑基、二氫吡啶基、二氫異吡啶基、二氫苯并呋喃基、苯并咪唑啉基、二氫苯并嘔唑基、二氫苯并硫嘔唑基、3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔吡基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、吡啶基、硫代吡啶基、四氫喹啉基、四氫喹唑啉基、二氫苯并二氧雜環己基等。較好的是可列舉：包含選自氮原子及氧原子中之至少1個雜原子之5員或6員單環性脂肪族雜環基，包含1個硫原子之6員單環性脂肪族雜環基，5~6員環縮合而成之二環性的包含選自氮原子、氧原子及硫原子中之至少1個雜原子之縮環性脂肪族雜環基等，其中，較好的是可列舉：四氫-2H-吡喃基、N-咪啉基、咪啉基、吡咯啉基、四氫-2H-噻喃基、四氫-2H-噻喃基-1,1-二氧化物、四氫-2H-噻喃基-1-氧化物、四氫呋喃基、3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘔吡基、N-哌啶基、哌啶基、奎寧環基、硫代吡啶基、1,3-二氧雜環己基、1,2-二氫吡啶基等。

(ix)作為與鄰接之氮原子一起形成之含氮雜環基，例如可列舉：包含至少1個氮原子之5員或6員單環性雜環基(該單環性雜環基可包含其他氮原子、氧原子或硫原子)，3~8員環縮合而成之二環或三環性包含至少1個氮原子之縮環性雜環基(該縮環性雜環基可包含其他氮原子、氧原子或硫原子)等，更具體而言，可列舉：氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啶基、氮雜環庚烷基、吡咯基、咪唑啉

基、咪唑基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡唑基、哌啶基、高哌啶基、嘧啶基、2H-嘧啶基、硫嘧啶基、2H-硫嘧啶基、咪啉基、硫代咪啉基、二氫吡啶基、二氫異吡啶基、吡啶基、異吡啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、二氫苯并嘧啶基、二氫苯并硫嘧啶基、苯并咪唑啉基、苯并咪唑基、二氫吡啶基、吡啶基、苯并三唑基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、咪唑并吡啶基、嘌呤基等。較好的是可列舉包含至少一個氮原子之5員或6員單環性雜環基，其中較好的是N-咪啉基。

(x)作為與鄰接之硫原子及氮原子一起形成之含硫含氮雜環基，例如可列舉：包含至少1個硫原子、及至少1個氮原子之5員或6員單環性雜環基(該單環性雜環基可包含其他氮原子、氧原子或硫原子)，3~8員環縮合而成之二環或三環性的包含至少1個硫原子、及至少1個氮原子之縮環性雜環基(該縮環性雜環基可包含其他氮原子、氧原子或硫原子)等，更具體而言，可列舉1,1-二氧基異噻唑啉基等。

(xi)作為可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之低級烷氧基、可具有取代基之環烷基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、及可具有取代基之低級烷醯基中之取代基，相同或不同，例如可列舉取代數為1~可取代之數的、較好的是1~3之

(xi-a)鹵素；

(xi-b)羥基；

(xi-c)氰基；

(xi-d)羧基；

(xi-e)可具有取代基之低級烷氧基羰基(作為該經取代之低級烷氧基羰基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、氰基、低級烷氧基、可具有取代基之芳基(作為該經取代之芳基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、氰基、低級烷基、低級烷氧基等)等)；

(xi-f)可具有取代基之環烷基(作為該經取代之環烷基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、低級烷氧基、可具有取代基之低級烷基(作為該經取代之低級烷基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、氰基、低級烷氧基等)等)；

(xi-g)可具有取代基之低級烷氧基(作為該經取代之低級烷氧基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、低級烷氧基等)；

(xi-h)可具有取代基之芳基(作為該經取代之芳基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羧基、低級烷氧基羰基等)；

(xi-i)可具有取代基之雜環基{作為該經取代之雜環基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、側氧基、低級烷氧基、低級烷氧基羰基、低級烷基磺醯基、低級烷醯基、可具有取代基之低級烷基(作為該經取代之低級烷基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、氰基、可具有取代基之低級烷氧基(作為該經取代

之低級烷氧基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基等)等)、可具有取代基之芳基(作為該經取代之芳基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、氰基、低級烷基、低級烷氧基等)、可具有取代基之雜環基(作為該經取代之雜環基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、氰基、低級烷基、低級烷氧基等)等}；

(xi-j) -NR³¹R³²{式中，R³¹及R³²相同或不同，表示氫原子、低級烷氧基羰基、低級烯基、低級炔基、低級烷醯基、可具有取代基之低級烷基(作為該經取代之低級烷基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、胺基、羥基、羧基、胺甲醯基、低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基(作為該經取代之低級烷氧基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基等)、低級烷氧基羰基、可具有取代基之環烷基(作為該經取代之環烷基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、可具有取代基之低級烷基(作為該經取代之低級烷基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基等)等)、單或二低級烷基胺基、可具有取代基之雜環基(作為該經取代之雜環基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、氰基、低級烷氧基等)、可具有取代基之芳基(作為該經取代之芳基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、氰基、低級烷氧基等)等)、可具有取代基之環烷基(作為該經取代之環烷基中之取代基，例

如可列舉：取代數為1~3之鹵素、胺基、羥基等)、可具有取代基之芳基(作為該經取代之芳基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、胺基、羥基、可具有取代基之低級烷基(作為該經取代之低級烷基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基等)、可具有取代基之雜環基(作為該經取代之雜環基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、低級烷基、低級烷氧基等)等)、可具有取代基之雜環基(作為該經取代之雜環基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、胺基、羥基、可具有取代基之低級烷基(作為該經取代之低級烷基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基等)、可具有取代基之雜環基(作為該經取代之雜環基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、低級烷基、低級烷氧基等)等)}}

(xi-k) -CONR³³R³⁴{式中，R³³及R³⁴相同或不同，表示氫原子、可具有取代基之低級烷基(作為該經取代之低級烷基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、胺基、羥基、羧基、胺甲醯基、可具有取代基之低級烷氧基(作為該經取代之低級烷氧基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基等)、低級烷氧基羰基、可具有取代基之環烷基(作為該經取代之環烷基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基等)、單或二低級烷基胺基、雜環基等)、可具有取代基之環烷基(作為該經取代之環烷基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、

胺基、羥基等)或低級烷醯基，或者 R^{33} 及 R^{34} 與鄰接之氮原子一起形成含氮雜環基}；

(xi-l)可具有取代基之低級烷基磺醯基(作為該經取代之低級烷基磺醯基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、氰基、低級烷氧基等)，

(xi-m)三低級烷基矽烷氧基等。

於上述(xi)中，鹵素與上述(i)含義相同，低級烷基、低級烷氧基、低級烷氧基羰基、及低級烷基磺醯基之低級烷基部分與上述(ii)含義相同，環烷基與上述(iii)含義相同，低級烯基與上述(iv)含義相同，低級炔基與上述(v)含義相同，芳基與上述(vi)含義相同，低級烷醯基與上述(vii)含義相同，雜環基與上述(viii)含義相同，與鄰接之氮原子一起形成之含氮雜環基與上述(ix)含義相同。

單或二低級烷基胺基之低級烷基部分與上述(ii)含義相同，二低級烷基胺基之兩個低級烷基部分可相同，亦可不同。

三低級烷基矽烷氧基中之低級烷基部分與上述(ii)含義相同，三低級烷基矽烷氧基之三個低級烷基部分可相同，亦可不同。

(xii)作為經取代之芳基、經取代之雜環基以及與鄰接之氮原子一起形成之經取代之含氮雜環基中之取代基，相同或不同，例如可列舉：取代數為1~3之

(xii-a)鹵素；

(xii-b)羥基；

(xii-c) 氰基；

(xii-d) 甲醯基；

(xii-e) 羧基；

(xii-f) 低級烷氧基羰基；

(xii-g) 可具有取代基之低級烷基(該可具有取代基之低級烷基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-h) 可具有取代基之低級烷氧基(該可具有取代基之低級烷氧基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-i) 可具有取代基之低級烷醯基(該可具有取代基之低級烷醯基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-j) 可具有取代基之低級烷基磺醯基(該可具有取代基之低級烷基磺醯基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-k) 可具有取代基之芳基(該可具有取代基之芳基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-l) 可具有取代基之雜環基(該經取代之雜環基中之取代基例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、硝基、羥基、氰基、羧基、低級烷醯基、低級烷氧基羰基、可具有取代基之低級烷基(作為該經取代之低級烷基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之羥基等)、可具有取代基之低級烷氧基(作為該經取代之低級烷氧基中之取代基，例如可列舉取代數為1~3之羥基等)等)；

(xii-m) $\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ { 式中， R^{35} 及 R^{36} 相同或不同，表示氫原子、可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基與上述(xi)含義相同)、可具有取代基之低級烷醯基

(該經取代之低級烷醯基中之取代基與上述(xi)含義相同)、或可具有取代基之芳基(該經取代之芳基中之取代基與上述經取代之雜環基(xii-l)中之取代基含義相同))，

(xii-n) $-\text{CONR}^{37}\text{R}^{38}$ {式中， R^{37} 及 R^{38} 相同或不同，表示氮原子、可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基與上述(xi)含義相同)或可具有取代基之芳基(該經取代之芳基中之取代基與上述經取代之雜環基(xii-l)中之取代基含義相同)，或者 R^{37} 及 R^{38} 與鄰接之氮原子一起形成可具有取代基之含氮雜環基(該與鄰接之氮原子一起形成之經取代之含氮雜環基中之取代基與上述經取代之雜環基(xii-l)中之取代基含義相同))}；

(xii-o)可具有取代基之環烷基(該經取代之環烷基中之取代基與上述(xi)含義相同)等。

經取代之雜環基及與鄰接之氮原子一起形成之經取代之含氮雜環基中之取代基，例如除了取代數為1~3之上述(xii-a)~(xii-o)，亦可列舉下述(xii-p)、(xii-q)、(xii-r)等。

(xii-p)側氧基；

(xii-q) $-\text{O}(\text{CR}^{39}\text{R}^{40})_n\text{O}-$ (式中， R^{39} 及 R^{40} 相同或不同，表示氮原子、低級烷基等， n 表示1~3，末端兩個氧原子鍵結於經取代之雜環基或與鄰接之氮原子一起形成之經取代之含氮雜環基上之相同碳原子上)；

(xii-r)可具有取代基之環烷基羰基(作為該經取代之環烷基羰基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、胺基、羥基等)。

於上述(xii)中，鹵素與上述(i)含義相同，低級烷基、低級烷氧基、低級烷氧基羰基及低級烷基磺醯基之低級烷基部分與上述(ii)含義相同，環烷基與上述(iii)含義相同，芳基與上述(vi)含義相同，低級烷醯基與上述(vii)含義相同，雜環基與上述(viii)含義相同，與鄰接之氮原子一起形成之含氮雜環基與上述(ix)含義相同。

(xiii)作為經氟取代之低級烷基，例如可列舉：經取代數為1~可取代之數之氟取代之低級烷基等，具體而言，較好的是三氟甲基、(1-氟-1-甲基)乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基等。

(xiv)作為可具有取代基之低級烯基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、氰基、羧基等。

(xv)作為可具有取代基之低級炔基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、氰基、羧基等。

(xvi)作為可具有取代基之含硫含氮雜環基中之取代基，例如可列舉：取代數為1~3之鹵素、羥基、側氧基、氰基、羧基等。

作為化合物(I)及(II)之藥理學上所容許之鹽，可列舉：藥理學上所容許之酸加成鹽、金屬鹽、銨鹽、有機胺加成鹽、胺基酸加成鹽等。作為酸加成鹽，可列舉：鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽，乙酸鹽、三氟乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽等有機酸鹽；作為金屬鹽，可列舉：鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽，鎂鹽、鈣鹽等鹼土金屬鹽，鋁鹽、鋅鹽等；作為銨

鹽，可列舉：銨、四甲基銨等之鹽；作為有機胺加成鹽，可列舉：咪啉、哌啶等之加成鹽；作為胺基酸加成鹽，可列舉：離胺酸、甘胺酸、苯丙胺酸、天冬胺酸、麩胺酸等之加成鹽。

於將本發明中使用之化合物(I)及本發明之化合物(II)、以及其等之藥理學上所容許之鹽之1種以上，(1)於體外(in vitro)系統中添加於細胞等之情形時，或者(2)若投予至哺乳類等有機體中，則與未投予該化合物或其藥理學上所容許之鹽之情形相比較，於體外系統或有機體中犬尿胺酸產生得到抑制。即，化合物(I)及(II)、以及其等之藥理學上所容許之鹽具有抑制犬尿胺酸產生之作用，因此具有抑制犬尿胺酸上升之作用。由於化合物(I)及(II)、以及其等之藥理學上所容許之鹽具有優異之犬尿胺酸產生抑制作用，故而例如對IDO及/或犬尿胺酸參與之疾病的預防或治療較為有用。化合物(I)及(II)、以及其等之藥理學上所容許之鹽尤其適合作為與犬尿胺酸產生有關之疾病，例如局部或全身之犬尿胺酸量上升的與犬尿胺酸產生有關之疾病之預防或治療劑、以及犬尿胺酸產生抑制劑之有效成分。

所謂「治療」，意指使症狀或疾病及/或其併發之症狀緩和或治癒，及緩和。又，所謂「預防」，意指延遲或防止症狀或疾病及其併發之症狀的發病，或者降低對象之症狀或疾病發病之風險。

作為與IDO及/或犬尿胺酸產生有關之疾病，例如可列舉：癌(腫瘤)、免疫性疾病、神經退化性疾病、感染症

等。

作為癌，例如可列舉由造血器官腫瘤引起之癌、多發性骨髓瘤、乳癌、卵巢癌、子宮體癌、子宮頸癌、前列腺癌、膀胱癌、腎癌、胃癌、食道癌、肝癌、膽道癌、結腸癌、直腸癌、胰腺癌、肺癌、頭頸部癌、骨肉瘤、黑色素瘤、由腦腫瘤引起之癌等。化合物(I)及(II)、以及其等之藥理學上所容許之鹽適合於其中的胃癌、乳癌等癌之預防或治療。

作為神經退化性疾病，例如可列舉：AIDS癡呆症、阿爾茨海默氏病、抑鬱症等。

作為感染症，例如可列舉：病毒感染症、細菌感染症、真菌感染症、披衣菌感染症、立克次體感染症等。

作為免疫性疾病(免疫疾病)，例如可列舉：後天性免疫缺乏症候群(AIDS)、支氣管哮喘、花粉症、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、類風濕性關節炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏症(Crohn's disease)、多發性硬化症、肌萎縮性側索硬化症、移植物抗宿主病等。

上述化合物(I)、及(II)以及其等之藥理學上所容許之鹽尤其適合作為其中的癌(腫瘤)等之預防或治療劑之有效成分。

其次，對化合物(I)及(II)之製造法進行說明。

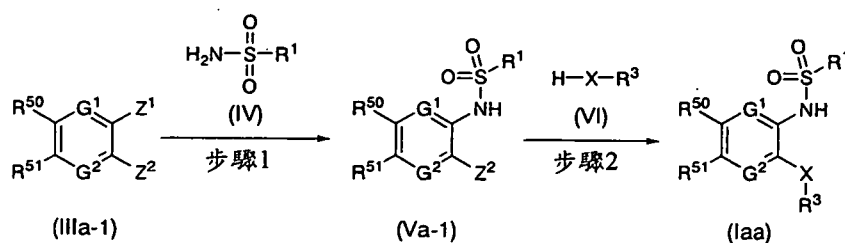
又，於以下所示之製造法中，所定義之基在實施方法之條件下發生變化，或不適合於實施方法之情形時，藉由使用有機合成化學中常用之保護基之導入及離去方法(例

如，有機合成中的保護基第3版(Protective Groups in Organic Synthesis third edition)，格林(T. W. Greene)著，約翰·威利父子出版公司(John Wiley & Sons Inc.)(1999年))等，可獲得目標化合物。又，視需要亦可改變取代基導入等之反應步驟之順序。

化合物(I)或(II)例如可依據以下製造法1~5進行製造。

製造法1

[化5]



(式中， R^1 、 R^3 、 R^{50} 、 R^{51} 、 G^1 、 G^2 及X分別與上述含義相同， Z^1 及 Z^2 分別相同或不同，表示氯原子、溴原子、碘原子、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基等離去基)。

步驟1

化合物(Va-1)可藉由在無溶劑條件下或在對反應為惰性之溶劑中，於1~100當量、較好的是1~5當量之適當之鹼存在下，於 -10°C ~ 200°C 之間之溫度下、較好的是 30°C ~ 180°C 之間之溫度下，使化合物(IIIa-1)與1~10當量、較好的是1當量之化合物(IV)反應5分鐘~72小時而製造。

作為對反應為惰性之溶劑，例如可列舉：四氫呋喃(THF, tetrahydrofuran)、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、

苯、甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲醯胺(DMF, dimethyl formamide)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA, dimethyl acetamide)、二甲基亞砜(DMSO, dimethyl sulfoxide)、N-甲基吡咯啉酮(NMP, N-methyl pyrrolidone)、吡啶、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈等, 該等可單獨或混合使用, 其中較好的是DMSO或DMF。

作為適當之鹼, 例如可列舉: 氫化鈉、氫化鉀等鹼金屬氫化物; 甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等金屬醇鹽; 正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰等有機金屬鹼; 二異丙基醯胺基鋰(LDA, lithium diisopropylamide)、六甲基二矽氮烷鋰(LiHMDS, lithium hexamethyl disilazane)等金屬醯胺; 氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等鹼金屬鹽; 吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene)、N,N-二甲基胺基吡啶(DMAP, N,N-dimethylaminopyridine)、N-甲基咪啉等有機鹼; Amberlyst A-21(Rohm and Hass公司製造)、AG1-X8(Bio-Rad公司製造)、聚乙烯基吡啶、N-咪啉基甲基聚苯乙烯等固體鹼等, 其中, 較好的是鹼金屬氫化物、鹼金屬鹽, 其中更好的是氫化鈉或碳酸鉀。

化合物(IIIa-1)例如可作為市售品, 或依據眾所周知之方法(例如, WO2003/059893記載之方法)而獲得。

化合物(IV)例如可作為市售品獲得。

步驟 2

化合物(Iaa)可藉由在無溶劑條件下或在對反應為惰性之溶劑中，於1~100當量、較好的是1~10當量之適當之鹼存在下，於-20℃~200℃之間之溫度下、較好的是室溫~80℃之間之溫度下，使化合物(Va-1)與1~20當量、較好的是1~4當量之化合物(VI)反應5分鐘~72小時而製造。

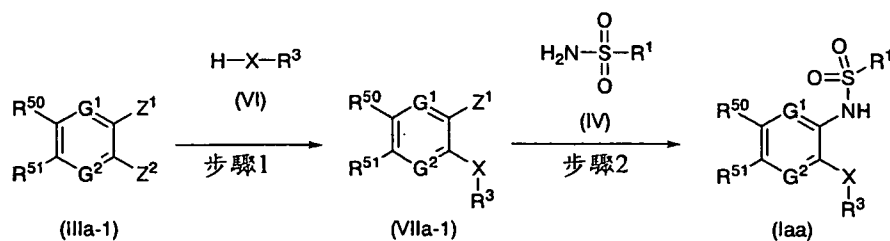
作為對反應為惰性之溶劑，例如可列舉：THF、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、DMF、DMA、NMP、吡啶、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈等，該等可單獨或混合使用，其中，較好的是THF或DMF。

作為適當之鹼，例如可列舉：氫化鈉、氫化鉀等鹼金屬氫化物；甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等金屬醇鹽；正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰等有機金屬鹼；LDA、LiHMDS等金屬鹽胺；氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等鹼金屬鹽；吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺、DBU、DBN、DMAP、N-甲基咪啉等有機鹼；Amberlyst A-21(Rohm and Hass公司製造)、AG1-X8(Bio-Rad公司製造)、聚乙烯基吡啶、N-咪啉基甲基聚苯乙烯等固體鹼等，其中，較好的是鹼金屬氫化物、金屬醇鹽，其中更好的是氫化鈉或第三丁醇鉀。

化合物(VI)可利用眾所周知之方法(美國化學會志(Journal of the American Chemical Society)第111卷第393頁(1989年))，或作為市售品獲得。

製造法2

[化6]



(式中， R^1 、 R^3 、 R^{50} 、 R^{51} 、 Z^1 、 Z^2 、 G^1 、 G^2 及X分別與上述含義相同)。

步驟1

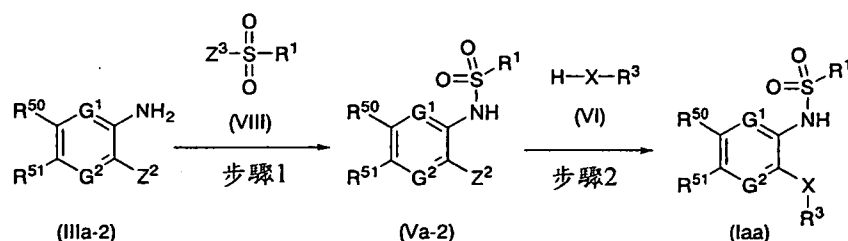
化合物(VIIa-1)可藉由使用化合物(IIIa-1)，進行與製造法1之步驟2相同之操作而製造。

步驟2

化合物(Iaa)可藉由使用化合物(VIIa-1)，進行與製造法1之步驟1相同之操作而製造。

製造法3

[化7]



(式中， R^1 、 R^3 、 R^{50} 、 R^{51} 、 Z^2 、 G^1 、 G^2 及X分別與上述含義相同， Z^3 表示氯原子、溴原子、碘原子、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基等離去基)。

步驟1

化合物(Va-2)可藉由在無溶劑條件下或在對反應為惰性

之溶劑中，於1~100當量、較好的是1~5當量之適當之鹼存在下，於-10°C~200°C之間之溫度、較好的是30°C~180°C之間之溫度下，使化合物(IIIa-2)與1~10當量、較好的是1當量之化合物(VIII)反應5分鐘~72小時而製造。

作為對反應為惰性之溶劑，例如可列舉：THF、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、DMF、DMA、DMSO、NMP、吡啶、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈等，該等可單獨或混合使用，其中較好的是DMSO或DMF。

作為適當之鹼，例如可列舉：氫化鈉、氫化鉀等鹼金屬氫化物；甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等金屬醇鹽；正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰等有機金屬鹼；LDA、LiHMDS等金屬鹽胺；氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等鹼金屬鹽；吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺、DBU、DBN、DMAP、N-甲基咪啉等有機鹼；Amberlyst A-21(Rohm and Hass公司製造)、AG1-X8(Bio-Rad公司製造)、聚乙烯基吡啶、N-咪啉基甲基聚苯乙烯等固體鹼等，其中，較好的是鹼金屬氫化物，其中更好的是氫化鈉。

化合物(IIIa-2)例如可作為市售品，或依據眾所周知之方法(例如，US3898216記載之方法)而獲得。

化合物(VIII)例如可作為市售品獲得。

步驟2

化合物(Iaa)可藉由在無溶劑條件下或在對反應為惰性之

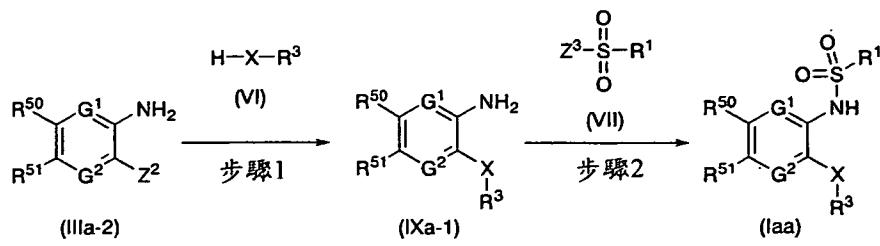
溶劑中，於1~100當量、較好的是1~10當量之適當之鹼存在下，於-20℃~200℃之間之溫度下、較好的是室溫~80℃之間之溫度下，使化合物(Va-2)與1~20當量、較好的是1~4當量之化合物(VI)反應5分鐘~72小時，而製造。

作為對反應為惰性之溶劑，例如可列舉：THF、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、DMF、DMA、NMP、吡啶、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙腈等，該等可單獨或混合使用，其中較好的是THF或DMF。

作為適當之鹼，例如可列舉：氫化鈉、氫化鉀等鹼金屬氫化物；甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等金屬醇鹽；正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰等有機金屬鹼；LDA、LiHMDS等金屬鹽胺；氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等鹼金屬鹽；吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺、DBU、DBN、DMAP、N-甲基咪啉等有機鹼；Amberlyst A-21(Rohm and Hass公司製造)、AG1-X8(Bio-Rad公司製造)、聚乙烯基吡啶、N-咪啉基甲基聚苯乙烯等固體鹼等，其中較好的是鹼金屬氫化物、金屬醇鹽，其中更好的是氫化鈉或第三丁醇鉀。

製造法 4

[化 8]



(式中， R^1 、 R^3 、 R^{50} 、 R^{51} 、 Z^2 、 Z^3 、 G^1 、 G^2 及 X 分別與上述含義相同)。

步驟 1

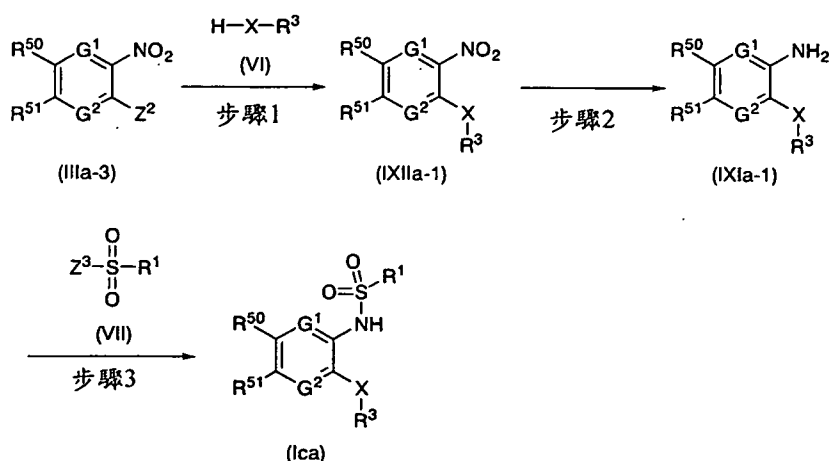
化合物(IXa-1)可藉由使用化合物(IIIa-2)，進行與製造法3之步驟2相同之操作而製造。

步驟 2

化合物(Iaa)可藉由使用化合物(IXa-1)，進行與製造法3之步驟1相同之操作而製造。

製造法 5

[化 9]



(式中， R^1 、 R^3 、 R^{50} 、 R^{51} 、 Z^2 、 Z^3 、 G^1 、 G^2 及 X 分別與上述含義相同)。

步驟 1

化合物(IXIIa-1)可藉由使用化合物(IIIa-3)，進行與製造法3之步驟2相同之操作而製造。

步驟 2

化合物(IXIa-1)可藉由使用化合物(IXIIa-1)，例如在無

溶劑條件下或在對反應為惰性之溶劑中，使10~100重量%之還原劑作用於化合物(IXIIa-1)，於-20℃~200℃之間之溫度下、更好的是室溫~80℃之間之溫度下反應5分鐘~72小時而製造。

作為對反應為惰性之溶劑，例如可列舉：水、乙酸、鹽酸、三氟乙酸、三氟甲磺酸、甲醇、乙醇、丙醇、THF、二噁烷、醚、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、DMF、DMA、NMP、吡啶等，該等可單獨或混合使用，其中，較好的是水、乙酸或其等之組合。

作為還原劑，例如可列舉：鐵(0)、錫(0)、二氯化錫(II)、二氯化錫(II)二水合物、鋅、亞硫酸氫鈉等，其中較好的是鐵(0)。

步驟3

化合物(Ica)可藉由使用化合物(IXIa-1)，進行與製造法3之步驟1相同之操作而製造。

又，化合物(I)及(II)中， R^2 為可具有取代基之低級烷基的化合物，例如可藉由在無溶劑條件下或在對反應為惰性之溶劑中，於-20℃~200℃之間之溫度下、較好的是室溫~80℃之間之溫度下，使1~100當量、較好的是1~10當量之適當之烷基化劑與化合物(Iaa)或化合物(Ica)反應5分鐘~72小時而製造。

作為烷基化劑，例如可列舉：三甲基矽烷基重氮甲烷、 $R^{100}-Z^4$ (式中， R^{100} 表示可具有取代基之低級烷基， Z^4 表示氯原子、溴原子、碘原子、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧

基、三氟甲磺醯氧基等離去基)等，較好的是可列舉三甲基矽烷基重氮甲烷。

作為對反應為惰性之溶劑，例如可列舉：甲醇、乙醇、乙腈、THF、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、DMF、DMA、NMP、吡啶、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯等，該等可單獨或混合使用，其中較好的是甲醇或乙腈。

又，於進行反應時，可添加1~100當量、較好的是1~10當量之適當之鹼。

作為鹼，例如可列舉：氫化鈉、氫化鉀等鹼金屬氫化物；甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等金屬醇鹽；氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等鹼金屬鹽；吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺、DBU、DBN、DMAP、N-甲基咪啉等有機鹼；Amberlyst A-21(Rohm and Hass公司製造)、AG1-X8(Bio-Rad公司製造)、聚乙烯基吡啶、N-咪啉基甲基聚苯乙烯等固體鹼等。

上述製造法中之產物之分離、純化可將通常之有機合成中使用之方法，例如過濾、萃取、清洗、乾燥、濃縮、結晶化、各種層析法等加以適當組合而進行。又，對於中間體，亦可不特別進行純化而供於以下反應。

化合物(I)及(II)中可存在如立體異構物、位置異構物、幾何異構物或光學異構物之類之異構物，可能之異構物及該異構物之所有比率之混合物亦使用、包含於本發明中。

於未取得化合物(I)及(II)之鹽之情形時，於以鹽之形態獲得化合物(I)及(II)時直接純化即可，又，於以游離之形態獲得時，於適當之溶劑中溶解或懸浮化合物(I)及(II)，添加酸或鹼等形成鹽即可。

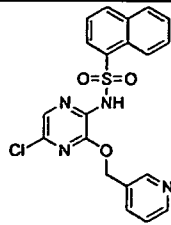
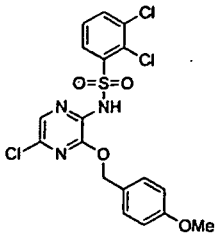
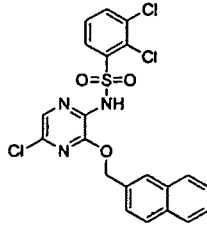
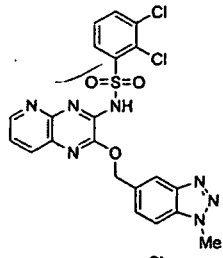
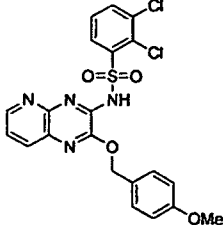
又，化合物(I)及(II)或者其等之藥理學上所容許之鹽亦有時以與水或各種溶劑之加成物之形態存在，該等加成物亦使用、包含於本發明中。

以下，於表1~表6中列出本發明中使用之化合物之具體例，但本發明之範圍並不限定於該等化合物。以下表2~6中之化合物係於後述各實施例中製造而成者。

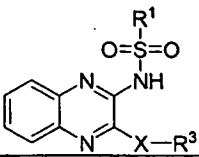
再者，於以下表中，Me、MeO、EtO及Et分別表示甲基、甲氧基、乙氧基及乙基。

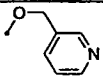
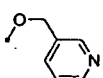
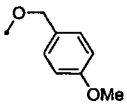
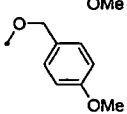
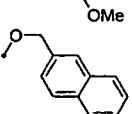
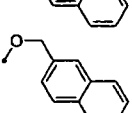
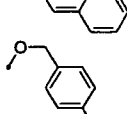
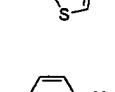
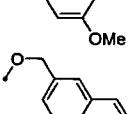
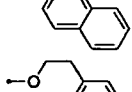
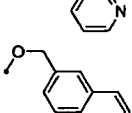
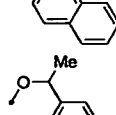
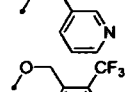
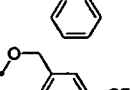
[表 1]

第 1 表

化合物編號	結構	機器資料 (MS m/z)
1		427 [M+H] ⁺
2		474 [M+H] ⁺
3		494 [M+H] ⁺
4		516 [M+H] ⁺
5		491 [M+H] ⁺

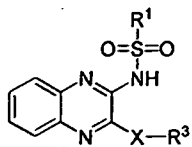
[表 2]
第 2 表

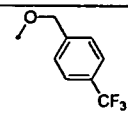
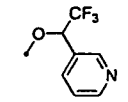
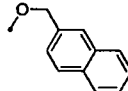
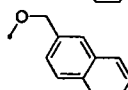
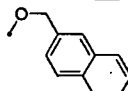
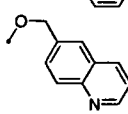
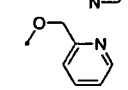
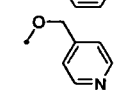
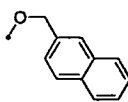
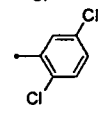
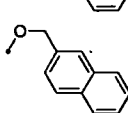
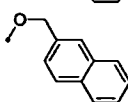
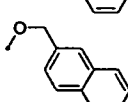
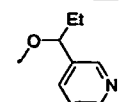


實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
1	6		
2	7		
3	8		
4	9		
5	10		
6	11		
7	12		
8	13		
9	14		
10	15		
11	16		
12	17		
13	18		

[表 3]

第 2 表 續



實施例編號	化合物編號	R¹	X-R³
14	19		
15	20		
16	21		
17	22		
18	23		
19	24		
20	25		
21	26		
22	27		
23	28		
24	29		
25	30		
26	31		

[表 4]

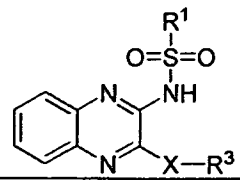
第 2 表 續

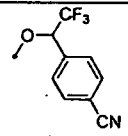
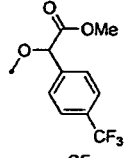
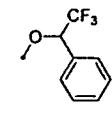
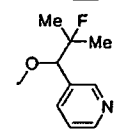
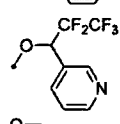
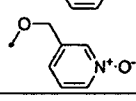
O=S(=O)(R1)c1nc2ccccc2n1X-R3

實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
27	32		
28	33		
29	34		
30	35		
31	36		
32	37		
33	38		
34	39		
35	40		
36	41		

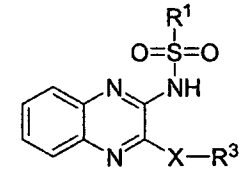
[表 5]

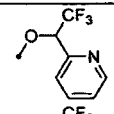
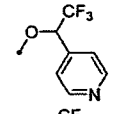
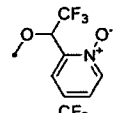
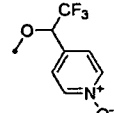
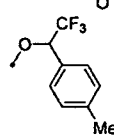
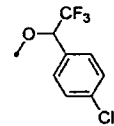
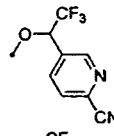
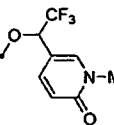
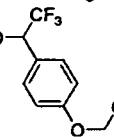
第 2 表 續



實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
37	42		
38	43		
39	44		
40	45		
41	46		
42	47		

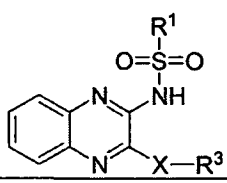
[表 6]
第 2 表 續

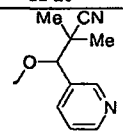
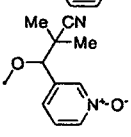
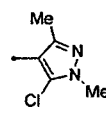
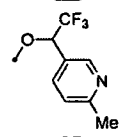
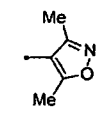
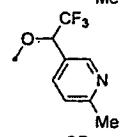
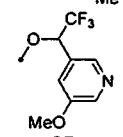
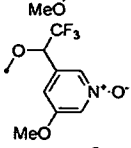
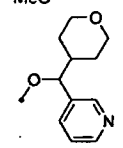
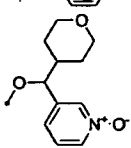
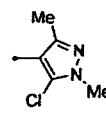
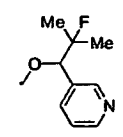
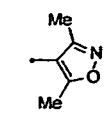
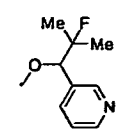


實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
43	48		
44	49		
45	50		
46	51		
47	52		
48	53		
49	54		
50	55		
51	56		

[表 8]

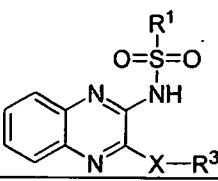
第 2 表 續

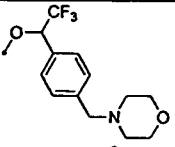
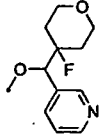
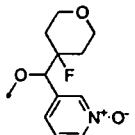
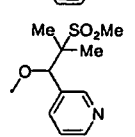
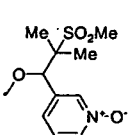
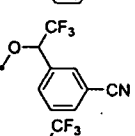
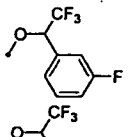
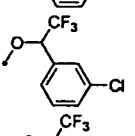
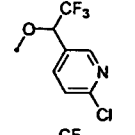
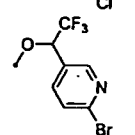


實施例編號	化合物編號	R ¹	X·R ³
62	67		
63	68		
64	69		
65	70		
66	71		
67	72		
68	73		
69	74		
70	75		
71	76		

[表 9]

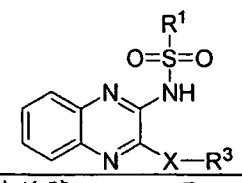
第 2 表 續

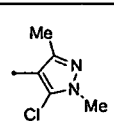
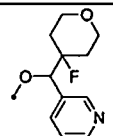
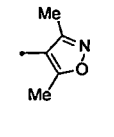
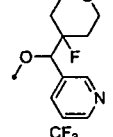
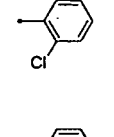
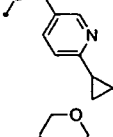
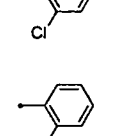
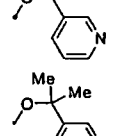
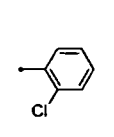
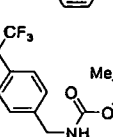
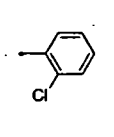
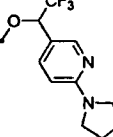
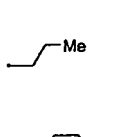
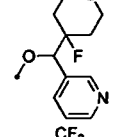
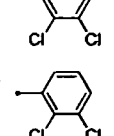
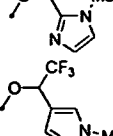


實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
72	77		
73	78		
74	79		
75	80		
76	81		
77	82		
78	83		
79	84		
80	85		
81	86		

[表 10]

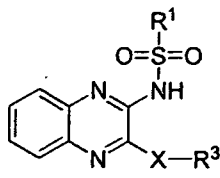
第 2 表 續

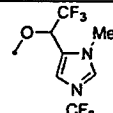
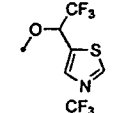
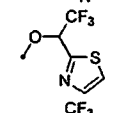
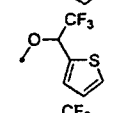
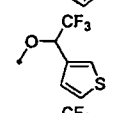
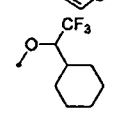
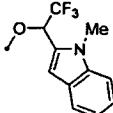
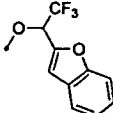
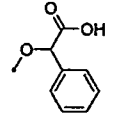
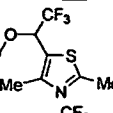
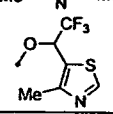


實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
82	87		
83	88		
84	89		
85	90		
86	91		
87	92		
88	93		
89	94		
90	95		
91	96		

[表 11]

第 2 表 續



實施例編號	化合物編號	R ¹	X·R ³
92	97		
93	98		
94	99		
95	100		
96	101		
97	102		
98	103		
99	104		
100	105		
101	106		
102	107		

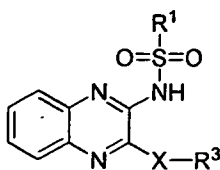
[表 12]

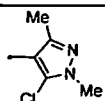
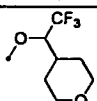
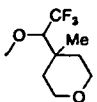
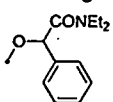
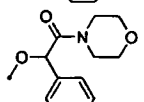
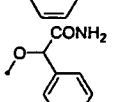
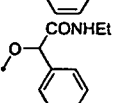
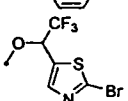
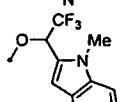
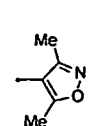
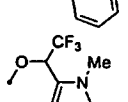
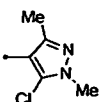
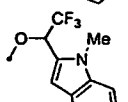
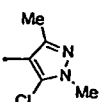
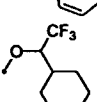
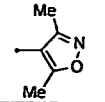
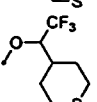
第 2 表 續

實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
103	108		
104	109		
105	110		
106	111		
107	112		
108	113		
109	114		
110	115		
111	116		
112	117		
113	118		
114	119		

[表 13]

第 2 表 續



實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
115	120		
116	121		
117	122		
118	123		
119	124		
120	125		
121	126		
122	127		
123	128		
124	129		
125	130		
126	131		

[表 14]

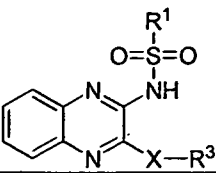
第 2 表 續

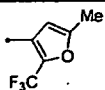
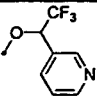
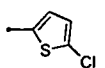
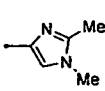
R1S(=O)(=O)Nc1nc2ccccc2n1XR3

實施例編號	化合物編號	R ¹	X·R ³
127	132	 <chem>Cn1cc(Cl)n1</chem>	 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)OC(F)(F)F)cc1</chem>
128	133	 <chem>Cn1cc(C)n1</chem>	 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)OC(F)(F)F)cc1</chem>
129	134	 <chem>Clc1ccccc1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)S2=NC3=CC=CC=C3N=C2</chem>
130	135	 <chem>CCC</chem>	 <chem>CN1C=CC2=CC=CC=C2N1C3=CC=CC=C3OC(F)(F)F</chem>
131	136	 <chem>Clc1ccccc1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)C2OCCO2</chem>
132	137	 <chem>c1ccccc1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)c2ccncc2</chem>
133	138	 <chem>Clc1ccccc1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)c2ccncc2</chem>
134	139	 <chem>c1ccncc1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)c2ccncc2</chem>
135	140	 <chem>c1ccsc1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)c2ccncc2</chem>
136	141	 <chem>Cn1cc(Cl)n1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)c2ccncc2</chem>
137	142	 <chem>C(F)(F)Fc1ccccc1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)c2ccncc2</chem>

[表 15]

第 2 表 續



實施例編號	化合物編號	R ¹	X·R ³
138	143		
139	144		
140	145		
141	146		
142	147		
143	148	—Me	
144	149	—CF ₃	
145	150		
146	151		
147	152		
148	153		
149	154		

[表 16]

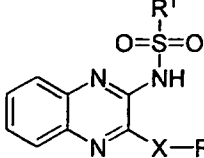
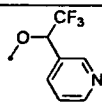
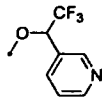
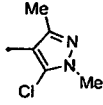
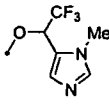
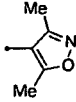
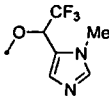
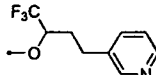
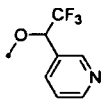
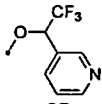
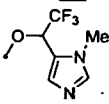
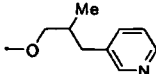
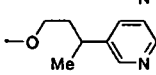
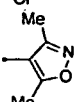
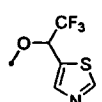
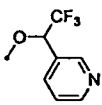
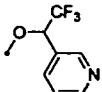
第 2 表 續

R1S(=O)(=O)Nc1nc2ccccc2nc1XR3

實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
150	155		
151	156		
152	157		
153	158		
154	159		
155	160		
156	161		
157	162		
158	163		
159	164		
160	165		
161	166		
162	167		

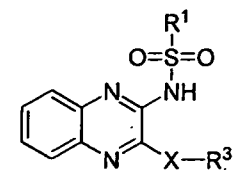
[表 17]

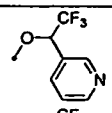
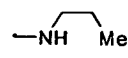
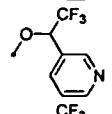
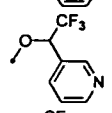
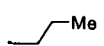
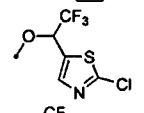
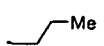
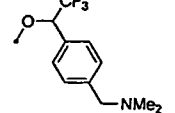
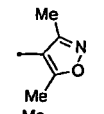
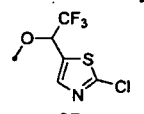
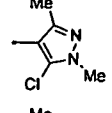
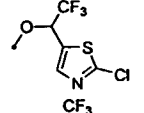
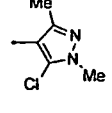
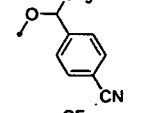
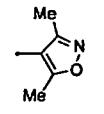
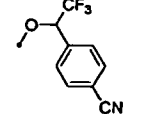
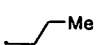
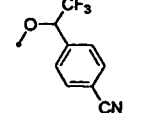
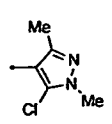
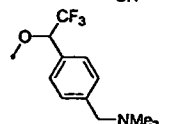
第2表 續

			
實施例編號	化合物編號	R ¹	X·R ³
163	168		
164	169		
165	170		
166	171		
167	172		
168	173		
169	174		
170	175		
171	176		
172	177		
173	178		
174	179		
175	180		

[表 19]

第 2 表 續



實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
188	193		
189	194		
190	195		
191	196		
192	197		
193	198		
194	199		
195	200		
196	201		
197	202		
198	203		

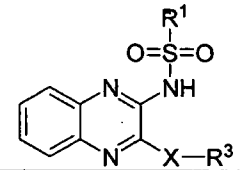
[表 21]

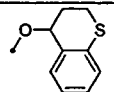
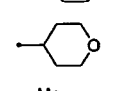
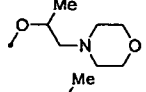
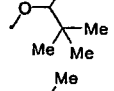
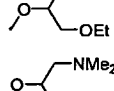
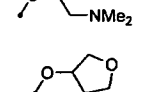
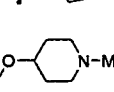
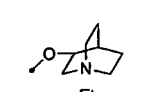
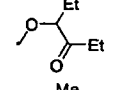
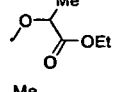
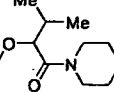
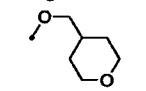
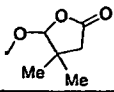
第 2 表 續

實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
210	215		
211	216		
212	217		
213	218		
214	219		
215	220		
216	221		
217	222		
218	223		
219	224		
220	225		
221	226		
222	227		

[表 22]

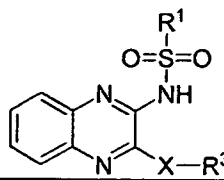
第 2 表 續

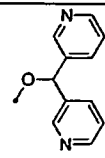
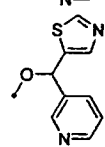
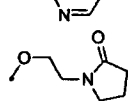
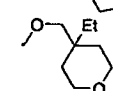
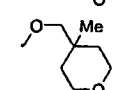
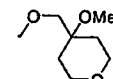
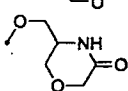
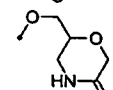
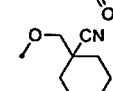
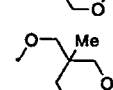


實施例編號	化合物編號	R ¹	X·R ³
223	228		
224	229		
225	230		
226	231		
227	232		
228	233		
229	234		
230	235		
231	236		
232	237		
233	238		
234	239		
235	240		
236	241		

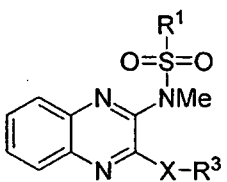
[表 23]

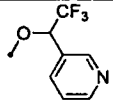
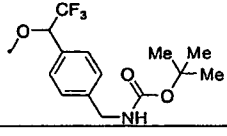
第 2 表 續



實施例編號	化合物編號	R ¹	X·R ³
237	242		
238	243		
239	244		
240	245		
241	246		
242	247		
243	248		
244	249		
245	250		
246	251		

[表 24]
第 3 表



實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
247	252		
248	253		

[表 25]

第 4 表

實施例編號	化合物編號	結構
249	254	
250	255	
251	256	
252	257	
253	258	
254	259	

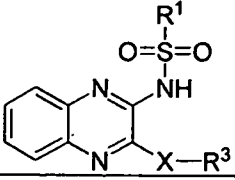
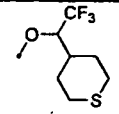
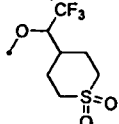
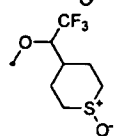
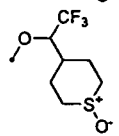
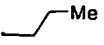
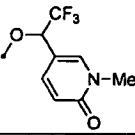
[表 26]

第 4 表 續

實施例編號	化合物編號	結構
255	260	
256	261	
257	262	
258	263	
259	264	
260	265	
261	266	

[表 27]

第 5 表

			
實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
262	267		
263	268		
264	269		
264	270		
265	271		

[表 29]

第 5 表 續

實施例編號	化合物編號	R ¹	X·R ³
275	281		
276	282		
277	283		
278	284		
279	285		
280	286		
281	287		
282	288		
283	289		
284	290		

[表 30]

第 5 表 續

R1S(=O)(=O)Nc1nc2ccccc2n1X-R3

實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
285	291		
286	292		
287	293		
288	294		
289	295		
290	296		
291	297		
292	298		
293	299		
294	300		
295	301		

[表 31]

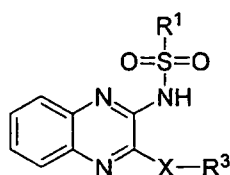
第 5 表 續

R1S(=O)(=O)Nc1nc2ccccc2n1X-R3

實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
296	302		
297	303		
298	304		
299	305		
300	306		
301	307		
302	308		
303	309		
304	310		
305	311		
306	312		

[表 32]

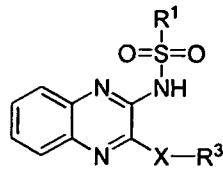
第 5 表 續

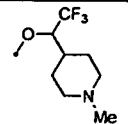
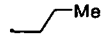
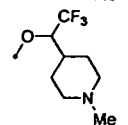
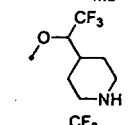
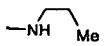
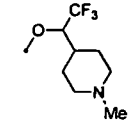
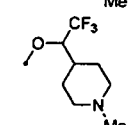
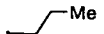
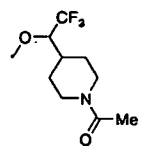
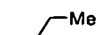
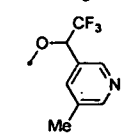
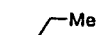
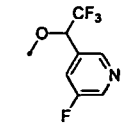
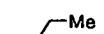
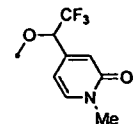
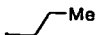
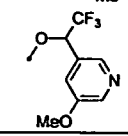


實施例編號	化合物編號	R ¹	X·R ³
307	313		
308	314		
309	315		
310	316		
311	317		
312	318		
313	319		
314	320		
315	321		
316	322		
317	323		
318	324		

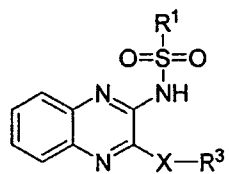
[表 33]

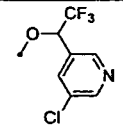
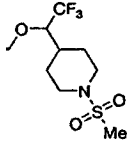
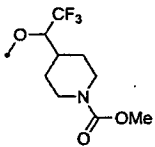
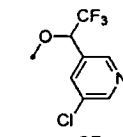
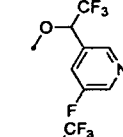
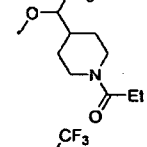
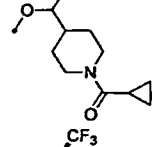
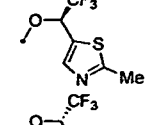
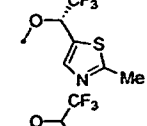
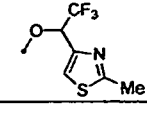
第 5 表 續



實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
319	325		
320	326		
321	327		
322	328		
323	329		
324	330		
325	331		
326	332		
327	333		
328	334		

[表 34]
第 5 表 續



實施例編號	化合物編號	R ¹	X·R ³
329	335		
330	336		
331	337		
332	338		
333	339		
334	340		
335	341		
336	342		
337	343		
338	344		

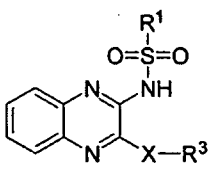
[表 35]

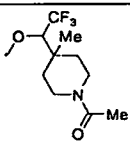
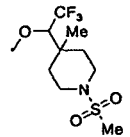
第 5 表 續

實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
339	345		
340	346		
340	347		
341	348		
342	349		
343	350		
344	351		
345	352		
346	353		
347	354		
348	355		

[表 36]

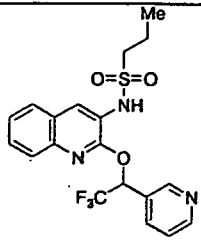
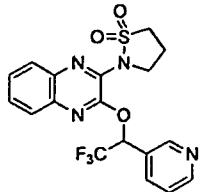
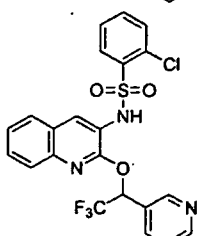
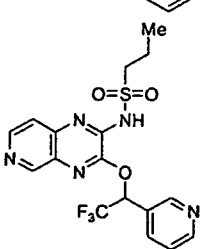
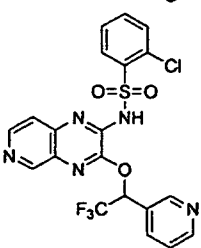
第 5 表 續



實施例編號	化合物編號	R ¹	X-R ³
349	356		
350	357		

[表 37]

第 6 表 續

實施例編號	化合物編號	結構
351	358	
352	359	
353	360	
354	361	
355	362	

以下，於試驗例中對化合物(I)及(II)之藥理作用進行說明。

試驗例 1：犬尿胺酸產生抑制活性

對藥物化學雜誌(J. Biol. Chem)第 263 卷第 2041~2048 頁 (1988 年)之方法加以變更而進行。於源自人類胃癌之細胞

株 KATO-III 之培養中使用添加有 10 vol% 之 FBS(Fetal Bovine Serum , 胎牛血清)(GIBCO , 10091-148 , lot.665285)的 RPMI 1640(GIBCO , 11875)。將 1 μ L 試驗藥物之 DMSO 溶液以 199 μ L 之培養基加以稀釋，向 384 孔板之各孔中各添加 10 μ L。繼而，將在以成為 31.25 ng/mL 之方式添加有 IFN- γ (Sigma , I-3265)之培養基中以 50000 個 / mL 而懸浮之 KATO-III，於各孔中添加 40 μ L(2000 個 / 孔)，於 37°C、5% CO₂ 存在下培養 96 小時。再者，DMSO 之最終濃度係為了不會對該分析中測定之犬尿胺酸量單獨造成影響而設為 0.1 vol% 以下。該培養後，向各孔中添加 10 μ L 之 30 w/v% 三氯乙酸水溶液，於 65°C 下培養 30 分鐘。將該板於 2500 $\times$ g 下供於 5 分鐘離心作業後，將 15 μ L 之上清液回收至其他的 384 孔板中。向回收之上清液中添加 15 μ L 之 2 w/v% 對二甲基胺基苯甲醛乙酸溶液，於 65°C 下培養 20 分鐘後，測定 480 nm 下之吸光度。

[數 1]

$$\text{抑制率(抑制\%)} = \frac{(\text{對照-樣品})}{(\text{對照-空白})} \times 100$$

Sample：添加包含試驗藥物之 DMSO 溶液，以 IFN- γ 對細胞進行處理之孔之吸光度值

Blank：僅添加不包含試驗藥物之 DMSO，以 IFN- γ 對細胞進行處理之孔之吸光度值

Control：僅添加不包含試驗藥物之 DMSO，未以 IFN- γ 對細胞進行處理之孔之吸光度值

於各種濃度之藥物存在下測定抑制率，作為提供抑制率50%之濃度而算出 IC_{50} 值。其結果，實施例之化合物10、11、15、16、18、20~24、27~29、31、34~37、39~49、51~60、62~80、82~90、92~94、96~104、106~113、115~121、126~144、146、147、150~153、155~159、161~165、167~208、210、211、213~217、224、226、230、237、242、243、245、246、253、262~271、272、274~276、278~286、288、290~295、297~312、314~319、321~325、330~342、344、347~351、及353~357顯示出小於1 $\mu\text{mol/L}$ 之 IC_{50} 值，化合物2、3、5、6、13、26、30、32、91、125、148、221、231、232、239、247、250、251、260、273、277、287、289、313、326、328、343、345、346、352、358、360、及362顯示出1 $\mu\text{mol/L}$ ~10 $\mu\text{mol/L}$ 之 IC_{50} 值。

即，可知本發明之化合物(I)具有犬尿胺酸產生抑制活性。

本分析中以IFN- γ 對KATO-III細胞進行處理，誘導IDO之表現，對培養基中之犬尿胺酸進行定量。已知培養基中之犬尿胺酸濃度係與細胞內之IDO酶活性成比例地增加(例如生物化學雜誌(J. Biol. Chem.)第263卷第2041~2048頁(1988年))。本發明中之化合物表現出犬尿胺酸產生抑制作用。已知藉由IDO抑制劑，犬尿胺酸產生得到抑制。(例如臨床研究雜誌(J Clin Invest.)第117卷第5號第1147~1154頁(1988年))。由此推測化合物(I)亦具有抑制IDO之作用。

又，已知表現出犬尿胺酸產生抑制作用及/或IDO抑制作用之化合物作為抗腫瘤劑、抗AIDS劑、抗AIDS癡呆症劑、抗阿爾茨海默氏病劑、抗抑鬱劑等較為有用(例如臨床研究雜誌(J Clin Invest.)第117卷第1147~1154頁(2007年)、病毒學雜誌(J Virol.)第81卷第11593~11603頁(2007年)、神經病理學與應用神經生物學(Neuropathology and Applied Neurobiology, Neuropathol Appl Neurobiol.)第31卷第395~404頁(2005年)、神經科學快報(neuroscience letters, Neurosci Lett.)第187卷第9~12頁(1995年)、神經心理藥物學(Neuropsychopharmacology)第33卷第2341~2351頁(2008年))。進而亦已知表現出免疫活化作用(例如，自然免疫學(Nat. Immunol.)第2卷第64~68頁(2001年))。因此，可期待本發明中之化合物(I)作為抗腫瘤劑、抗AIDS劑、抗AIDS癡呆症劑、抗阿爾茨海默氏病劑、抗抑鬱劑、免疫活化劑等。

試驗例2：抗腫瘤效果

購入5週齡之BALB/c小白鼠(雄性，日本Clea公司供給)，檢疫及馴化後，使用體重增加順利且外觀上無異常之個體，於6週齡開始試驗。動物係於室溫為19~25℃、濕度為30~70%、一天12小時照明(上午7點~下午7點)之飼養室中，以每6隻收容於塑膠籠中，使其自由攝取市售之固體飼料及水進行飼養。

試驗之前一天，於腹部經剃毛之BALB/c小白鼠之剃毛部，皮下注射將 1×10^6 個小白鼠乳癌細胞4T1懸浮於100 μ L

之磷酸緩衝生理食鹽水(PBS, phosphate buffered saline)中者，藉此進行移植。

於腫瘤體積達到30~80 mm³之時間點，以各組之平均腫瘤體積均勻之方式實施分組。將試驗化合物懸浮於0.5%(w/v)甲基纖維素400 cP(和光純藥工業公司製造)中，對分組之小白鼠1天經口投予1次至2次。腫瘤體積之測量係使用 $(a \times b^2)/2$ (a：腫瘤長徑，b：腫瘤短徑)算出。一週測定腫瘤體積(V)2次至3次，將除以投予第一天之腫瘤體積(V₀)而得者作為腫瘤增殖率(V/V₀)而算出。將試驗化合物處置組之V/V₀除以對照組之V/V₀而得者作為T/C(處置組/對照組)而算出，以判定抗腫瘤效果。

對於對照組之腫瘤體積與處置組之腫瘤體積，使用學生T檢定(student's T-test)，實施統計處理，將p值<0.05視為顯著。於以下第7表及第8表中表示結果。

[表 38]

第 7 表

化合物編號	投予量(mg/kg)	第3天		第7天	
		T/C	p值	T/C	p值
16	100	0.62	0.032	0.58	0.091

第 8 表

化合物編號	投予量(mg/kg)	第4天		第7天	
		T/C	p值	T/C	p值
20	10	0.68	0.028	0.69	0.072
179	0.1	0.76	0.040	0.50	0.000032

以上之結果為，化合物16顯著抑制投予開始後第3天、及第7天之腫瘤增殖，又，化合物20及179顯著抑制投予開

始後第4天、及第7天之腫瘤增殖。由上述結果可知，化合物16、20及179等本發明中之化合物(I)可用作抗腫瘤劑。

化合物(I)及(II)或者其等之藥理學上所容許之鹽可根據其藥理作用、投予目標等，直接或以各種製藥形態使用。本發明之製藥組合物通常可將有效量之化合物(I)及(II)或者其等之藥理學上所容許之鹽作為活性成分，與藥理學上所容許之載體均勻混合而製造。該載體可根據對於投予較好之製劑之形態，而採取較廣範圍之形態。該等製藥組合物較好的是處於適合於經口或注射等非經口投予之單位服用形態。

製備錠劑時，例如可依據常法使用乳糖、甘露醇等賦形劑；澱粉等崩解劑；硬脂酸鎂等潤滑劑；聚乙醇醇、羥丙基纖維素等黏合劑；蔗糖脂肪酸酯、山梨糖醇脂肪酸酯等界面活性劑等。每個錠劑含有1~200 mg之活性成分之錠劑較為合適。

製備注射劑時，可依據常法使用水、生理食鹽水；橄欖油、花生油等植物油；油酸乙酯、丙二醇等溶劑；苯甲酸钠、水楊酸钠、胺基甲酸酯等助溶劑；食鹽、葡萄糖等的等張劑；苯酚、甲酚、對羥基苯甲酸酯、氯丁醇等保存劑；抗壞血酸、焦亞硫酸鈉等抗氧化劑等。

化合物(I)及(II)或者其等之藥理學上所容許之鹽可經口或非經口(例：注射劑等)投予，其有效劑量及投予次數根據投予形態、患者之年齡、體重、症狀等而有所不同，通常較好的是每一天投予0.01~100 mg/kg。

作為投予化合物(I)及(II)或者其等之藥理學上所容許之鹽之對象，較好的是如上所述之與犬尿胺酸產生有關之疾病之患者。其中，較適合的是癌(腫瘤)、神經退化性疾病、感染症、免疫性疾病等之患者，更適合的是癌(腫瘤)等之患者。該等疾病之患者可根據眾所周知之診斷方法而選擇。又，為了預防該疾病之發病，亦可將上述化合物投予至該疾病可能發病之哺乳類。化合物(I)及(II)或者其等之藥理學上所容許之鹽、或含有其之組合物可對人類、人類以外之哺乳動物(例：小白鼠、大白鼠、倉鼠、豚鼠、兔、貓、狗、豬、牛、馬、羊、猴等)進行經口或非經口投予。

以下，利用實施例及參考例來更詳細地說明本發明，但本發明並不限定於該等。

質子核磁共振光譜(proton nuclear magnetic resonance spectrum, ^1H -NMR)中，根據化合物及測定條件，有時無法明確觀測到交換性氫。再者，訊號之多重性之表述係使用通常所使用者，br係表示外觀上寬幅之訊號。

下述參考例及實施例中之各化合物之機器資料係由以下機器測定。

^1H -NMR : JEOL JNM-EX270(270 MHz) 或 JEOL JNM-AL300(300 MHz)

MS : JEOL SX-102AQQ(FAB法(Fast Atom Bombardment method, 快速原子撞擊法))、JEOL JMS-DX303(FAB法)、Micromass Quattro(APCI法(Atmospheric Pressure Chemical

Ionization method, 大氣壓力化學游離法)或Micromass LCT(ESI(Electrospray Ionization, 電噴霧電離)、APCI法)

只要未特別說明, 則表示濃度之%意指質量%, 溶劑比意指體積比。

[實施例1]

2,3-二氯-N-{3-[(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺
(化合物6)

使2-胺基-3-[(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉(化合物BA)(383 mg, 1.52 mmol)溶解於四氫呋喃(10.0 mL)中, 於氮氣環境下, 於0°C下添加60%氫化鈉(油性)(182 mg, 4.55 mmol)。於同溫度下攪拌15分鐘後, 添加2,3-二氯苯磺醯氯(954 mg, 4.55 mmol), 於室溫下攪拌12小時。繼而, 向反應液中添加飽和氯化銨水溶液, 以乙酸乙酯進行萃取, 以飽和食鹽水進行清洗後, 以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)將殘渣純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得2,3-二氯-N-{3-[(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物6)(172 mg, 產率為25%)。

ESIMS m/z : 461 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 5.62 (s, 2H), 7.14-7.52 (m, 5H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.88-8.33 (m, 2H), 8.67 (dd, $J=1.1, 4.8$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

[實施例2]

N-{3-[(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}-1-萘磺醯胺(化

物 7)

使 2-胺基-3-[(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉(化合物 BA)(60.0 mg, 0.238 mmol)、1-萆磺醯氯(189 mg, 0.834 mmol)溶解於吡啶(0.6 mL)中，於氮氣環境下，於室溫下攪拌 72 小時。繼而，向反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=9/1)將殘渣純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2-萆-1-基-N-{3-[(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}萆磺醯胺(化合物 7)(39.8 mg, 產率為 38%)。

ESIMS m/z : 253 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.56 (s, 2H), 7.41-7.77 (m, 8H), 7.98 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=7.71$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.56-8.59 (m, 2H), 8.81-8.87 (m, 2H)。

[實施例 3]

2,3-二氯-N-{3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]喹啉-2-基}萆磺醯胺(化合物 8)

依據實施例 1，使用 2-胺基-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]喹啉(化合物 BB)(68.8 mg, 0.242 mmol)、2,3-二氯萆磺醯氯(178 mg, 0.725 mmol)、60%氫化鈉(油性)(19.4 mg, 0.484 mmol)、四氫呋喃(1.4 mL)，於室溫下攪拌 92 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2,3-二氯-N-{3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]喹啉-2-基}萆磺醯胺(化合物

8)(49.9 mg, 產率為42%)。

ESIMS m/z : 490 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.34 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.48-8.32 (m, 9H)。

[實施例4]

N-{3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]喹啉-2-基}-1-萘磺醯胺(化合物9)

依據實施例1, 使用2-胺基-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]喹啉(化合物BB)(69.4 mg, 0.247 mmol)、1-萘磺醯氯(168 mg, 0.740 mmol)、60%氫化鈉(油性)(24.7 mg, 0.618 mmol)、四氫呋喃(1.4 mL), 於室溫下攪拌28.5小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得N-{3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]喹啉-2-基}-1-萘磺醯胺(化合物9)(11.6 mg, 產率為10%)。

ESIMS m/z : 472 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.75 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.94 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.45-8.90 (m, 13H), 11.86 (br s, 1H)。

[實施例5]

2,3-二氯-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物10)

依據實施例1, 使用2-胺基-3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉(化合物BC)(71.5 mg, 0.237 mmol)、2,3-二氯苯磺醯氯(175 mg, 0.712 mmol)、60%氫化鈉(油性)(23.7 mg, 0.593

mmol)、四氫呋喃(1.4 mL)，於室溫下攪拌28.5小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2,3-二氯-N-{3[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物10)(61.9 mg，產率為50%)。

ESIMS m/z : 510 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.73 (s, 2H), 7.52-8.30 (m, 14H)。

[實施例6]

N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}-1-萘磺醯胺(化合物11)

依據實施例1，使用2-胺基-3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉(化合物BC)(72.7 mg，0.241 mmol)、1-萘磺醯氯(164 mg，0.724 mmol)、60%氫化鈉(油性)(24.1 mg，0.603 mmol)、四氫呋喃(1.4 mL)，於室溫下攪拌28.5小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}-1-萘磺醯胺(化合物11)(37.4 mg，產率為32%)。

ESIMS m/z : 492 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.72 (s, 2H), 7.46-8.92 (m, 18H), 11.93 (br s, 1H)。

[實施例7]

N-{3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]喹啉-2-基}-1-噻吩磺醯胺(化合物12)

依據實施例1，使用2-胺基-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]喹

喹啉(化合物BB)(72.2 mg, 0.257 mmol)、1-噻吩磺醯氯(141 mg, 0.770 mmol)、60%氫化鈉(油性)(30.8 mg, 0.770 mmol)、四氫呋喃(1.4 mL)，於室溫下攪拌28.5小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得N-{3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]喹啉-2-基}-1-噻吩磺醯胺(化合物12)(9.2 mg, 產率為8%)。

ESIMS m/z : 428 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.76 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 6.94-6.99 (m, 2H), 7.17 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.52-7.99 (m, 8H), 11.54 (br s, 1H)。

[實施例8]

N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}-4-甲苯磺醯胺(化合物13)

使N-(3-氯喹啉-2-基)-4-甲苯磺醯胺(化合物AB)(70.0 mg, 0.210 mmol)、2-萘乙醇(40.0 mg, 252 mmol)溶解於四氫呋喃(1.5 mL)中，於氮氣環境下，於0℃下添加60%氫化鈉(油性)(18.5 mg, 0.462 mmol)，於室溫下攪拌2小時後，向反應液中添加氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，以甲醇將殘渣進行漿料純化，獲得N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}-4-甲苯磺醯胺(化合物13)(79.0 mg, 產率為83%)。

ESIMS m/z : 446 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.34 (s, 3H), 5.70 (s, 2H), 7.40 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.53-7.56

(m, 4H), 7.71-8.12 (m, 9H), 11.33 (br s, 1H)。

[實施例 9]

2,3-二氯-N-{3-[2-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 14)

依據實施例 8，使用 2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(70.0 mg, 0.180 mmol)、3-(2-羥乙基)吡啶(33.4 mg, 0.270 mmol)、60%氫化鈉(油性)(18.0 mg, 0.450 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌 4 小時進行反應後，以甲醇進行漿料純化，獲得 2,3-二氯-N-{3-[2-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 14)(20.6 mg, 產率為 24%)。

ESIMS m/z : 475 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.16 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.61 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.82-7.84 (m, 2H), 8.27 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H)。

[實施例 10]

3,5-二氯-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 15)

依據實施例 1，使用 2-胺基-3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉(化合物 BC)(47.9 mg, 0.159 mmol)、3,5-二氯苯磺醯氯(117 mg, 0.477 mmol)、60%氫化鈉(油性)(15.9 mg, 0.398 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌 12 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 3,5-二氯-N-{3-

[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物15)(10.5 mg, 產率為13%)。

ESIMS m/z : 510 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.71 (s, 2H), 7.51-8.13 (m, 14H)。

[實施例11]

2,3-二氯-N-{3-[1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物16)

依據實施例8, 使用2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(70.0 mg, 0.180 mmol)、化合物CA(33.4 mg, 0.270 mmol)、60%氫化鈉(油性)(18.0 mg, 0.450 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL), 於室溫下攪拌2小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得2,3-二氯-N-{3-[1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物16)(57.0 mg, 產率為67%)。

ESIMS m/z : 475 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.72 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 6.42 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.40-7.67 (m, 6H), 7.93 (dd, $J=1.1, 8.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J=1.1, 4.8$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

[實施例12]

2,3-二氯-N-{3-[(2-三氯甲基苯基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物17)

依據實施例8, 使用2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺

醯胺(化合物AA)(70.0 mg, 0.180 mmol)、2-(三氟甲基)苄醇(35.9 μ L, 0.270 mmol)、60%氫化鈉(油性)(18.0 mg, 0.450 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL), 於室溫下攪拌2小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得2,3-二氯-N-{3-[(2-三氟甲基苯基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物17)(61.7 mg, 產率為65%)。

ESIMS m/z : 528 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.71 (s, 2H), 7.50-7.94 (m, 10 H), 8.30 (br s, 1H)。

[實施例 13]

2,3-二氯-N-{3-[(3-三氟甲基苯基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物18)

依據實施例8, 使用2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(70.0 mg, 0.180 mmol)、3-(三氟甲基)苄醇(36.7 μ L, 0.270 mmol)、60%氫化鈉(油性)(18.0 mg, 0.450 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL), 於室溫下攪拌2小時進行反應後, 以甲醇進行漿料純化, 獲得2,3-二氯-N-{3-[(3-三氟甲基苯基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物18)(43.8 mg, 產率為46%)。

ESIMS m/z : 528 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.64 (s, 2H), 7.49-7.94 (m, 10H), 8.31 (br s, 1H)。

[實施例 14]

2,3-二氯-N-{3-[(4-三氟甲基苯基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物19)

依據實施例8，使用2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(70.0 mg, 0.180 mmol)、4-(三氟甲基)苯醇(37.0 μ L, 0.270 mmol)、60%氫化鈉(油性)(18.0 mg, 0.450 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌2小時進行反應後，以甲醇進行漿料純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[(4-三氟甲基苯基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物19)(48.3 mg, 產率為51%)。

ESIMS m/z : 528 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.65 (s, 2H), 7.50-7.95 (m, 10 H), 8.31 (br s, 1H)。

[實施例15]

2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物20)

依據實施例8，使用2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(83.7 mg, 0.215 mmol)、化合物CB(57.2 mg, 0.323 mmol)、60%氫化鈉(油性)(21.5 mg, 0.538 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)，於室溫下攪拌17小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物20)(74.8 mg, 產率為66%)。

ESIMS m/z : 529 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.19 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.52-7.68 (m, 6H), 7.94 (dd, $J=1.5$, 8.1 Hz, 1H), 8.28-8.37 (m, 2H), 8.67 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H)。

[實施例 16]

2-(三氟甲基)-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 21)

依據實施例 1，使用 2-胺基-3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉(化合物 BC)(70.0 mg, 0.232 mmol)、2-(三氟甲基)苯磺醯氯(107 μ L, 0.696 mmol)、60%氫化鈉(油性)(23.2 mg, 0.580 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌 12 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2-(三氟甲基)-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 21)(55.7 mg, 產率為 47%)。

ESIMS m/z : 510 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.72 (s, 2H), 7.49-8.09 (m, 14H), 8.48 (br s, 1H)。

[實施例 17]

3-(三氟甲基)-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 22)

依據實施例 1，使用 2-胺基-3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉(化合物 BC)(70.0 mg, 0.232 mmol)、3-(三氟甲基)苯磺醯氯(112 μ L, 0.696 mmol)、60%氫化鈉(油性)(23.2 mg, 0.580 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌 12 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 3-(三氟甲基)-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 22)(16.3 mg, 產率為 14%)。

ESIMS m/z : 510 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.71 (s, 2H), 7.51-8.11 (m, 13H), 8.43-8.54 (m, 2H)。

[實施例 18]

4-(三氟甲基)-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 23)

依據實施例 1，使用 2-胺基-3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉(化合物 BC)(70.0 mg, 0.232 mmol)、4-(三氟甲基)苯磺醯氯(170 mg, 0.696 mmol)、60%氫化鈉(油性)(23.2 mg, 0.580 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌 12 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後，進而以甲醇進行漿料純化，獲得 4-(三氟甲基)-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 23)(22.5 mg, 產率為 19%)。

ESIMS m/z : 510 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.72 (s, 2H), 7.53-8.11 (m, 13H), 8.37-8.40 (m, 2H)。

[實施例 19]

2,3-二氯-N-{3-[(喹啉-6-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 24)

依據實施例 8，使用 2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(78.1 mg, 0.201 mmol)、6-喹啉甲醇(64.0 mg, 0.402 mmol)、60%氫化鈉(油性)(24.1 mg, 0.603 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌 24 小時進行反應後，以甲醇進行漿料純化，獲得 2,3-二氯-N-{3-[(喹啉-6-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 24)(63.2 mg,

產率為61%)。

ESIMS m/z : 511 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.67 (s, 2H), 7.07-7.22 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.55 (dd, $J=4.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=1.7, 8.6$ Hz, 1H), 8.03-8.08 (m, 2H), 8.23 (dd, $J=1.3, 7.9$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J=1.7, 4.3$ Hz, 1H)。

[實施例 20]

2,3-二氯-N-{3-[(吡啶-2-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺
(化合物 25)

依據實施例 8，使用 2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(70.0 mg, 0.180 mmol)、2-吡啶甲醇(26.1 μ L, 0.270 mmol)、60%氫化鈉(油性)(18.0 mg, 0.450 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌 24 小時進行反應後，以甲醇進行漿料純化，獲得 2,3-二氯-N-{3-[(吡啶-2-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 25)(57.5 mg，產率為 69%)。

ESIMS m/z : 460 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.58 (s, 2H), 7.63-7.37 (m, 4H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.79-7.86 (m, 2H), 8.27 (dd, $J=1.7, 7.9$ Hz, 1H), 8.58 (ddd, $J=1.0, 1.7, 5.0$ Hz, 1H)。

[實施例 21]

2,3-二氯-N-{3-[(吡啶-4-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺
(化合物 26)

依據實施例 8，使用 2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(70.0 mg, 0.180 mmol)、4-吡啶甲醇(29.5 mg, 0.270 mmol)、60%氫化鈉(油性)(18.0 mg, 0.450 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌 24 小時進行反應後，以甲醇進行漿料純化，獲得 2,3-二氯-N-{3-[(吡啶-4-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 26)(41.7 mg，產率為 50%)。

ESIMS m/z : 460 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.62 (s, 2H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.56-7.68 (m, 5H), 7.92 (dd, $J=1.7, 7.9$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J=1.3, 8.3$ Hz, 1H), 8.60-8.62 (m, 2H)。

[實施例 22]

2,6-二氯-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 27)

依據實施例 1，使用 2-胺基-3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉(化合物 BC)(70.0 mg, 0.232 mmol)、2,6-二氯苯磺醯氯(171 mg, 0.696 mmol)、60%氫化鈉(油性)(23.2 mg, 0.580 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌 24 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後，進而以甲醇進行漿料純化，獲得 2,6-二氯-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 27)(29.6 mg，產率為 25%)。

ESIMS m/z : 510 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.75 (s, 2H), 7.49-7.73 (m, 10H), 7.91-7.97 (m, 3H), 8.07

(s, 1H)。

[實施例 23]

2,5-二氯-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 28)

依據實施例 1，使用 2-胺基-3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉(化合物 BC)(70.0 mg, 0.232 mmol)、2,5-二氯苯磺醯氯(171 mg, 0.696 mmol)、60%氫化鈉(油性)(23.2 mg, 0.580 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌 24 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後，進而以甲醇進行漿料純化，獲得 2,5-二氯-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 28)(40.2 mg，產率為 25%)。

ESIMS m/z : 510 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.72 (s, 2H), 7.50-7.73 (m, 9H), 7.91-7.96 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (s, 1H)。

[實施例 24]

2,4-二氯-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 29)

依據實施例 1，使用 2-胺基-3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉(化合物 BC)(70.0 mg, 0.232 mmol)、2,4-二氯苯磺醯氯(171 mg, 0.696 mmol)、60%氫化鈉(油性)(23.2 mg, 0.580 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌 24 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後，進而以甲醇進行漿料純化，獲得 2,4-二氯-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 29)。

基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物29)(43.5 mg, 產率為37%)。

ESIMS m/z : 510 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.73 (s, 2H), 7.50-8.07 (m, 13 H), 8.31 (s, 1H)。

[實施例25]

3,4-二氯-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物30)

依據實施例1, 使用2-胺基-3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉(化合物BC)(70.0 mg, 0.232 mmol)、3,4-二氯苯磺醯氯(171 mg, 0.696 mmol)、60%氫化鈉(油性)(23.2 mg, 0.580 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL), 於室溫下攪拌24小時進行反應後, 以甲醇進行漿料純化, 獲得3,4-二氯-N-{3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物30)(37.1 mg, 產率為31%)。

ESIMS m/z : 510 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.71 (s, 2H), 7.53-7.99 (m, 12H), 8.11 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。

[實施例26]

2,3-二氯-N-{3-[1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物31)

依據實施例8, 使用2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(70.0 mg, 0.180 mmol)、化合物CC(37.0 mg, 0.270 mmol)、60%氫化鈉(油性)(18.0 mg, 0.450 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL), 於室溫下攪拌2小時進行反應

後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=9/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物31)(60.1 mg，產率為68%)。

ESIMS m/z : 489 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 0.97 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.91-2.10 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 6.20 (dd, $J=5.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.39-7.68 (m, 6H), 7.91-8.02 (m, 2H), 8.35 (dd, $J=1.0, 7.9$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J=1.3, 5.0$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

[實施例27]

2,3-二氯-N-(3-苄氧基喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物32)

依據實施例8，使用2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(70.0 mg，0.180 mmol)、苄醇(27.9 μ L，0.270 mmol)、60%氫化鈉(油性)(18.0 mg，0.450 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌12小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=5/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2,3-二氯-N-(3-苄氧基喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物32)(59.7 mg，產率為72%)。

ESIMS m/z : 460 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.56 (s, 2H), 7.31-7.71 (m, 10H), 7.93 (dd, $J=1.0, 8.3$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H)。

[實施例28]

2,3-二氯-N-{3-[(吡啶-2-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物33)

依據實施例8，使用2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(53.2 mg, 0.137 mmol)、化合物CD(18.1 mg, 0.164 mmol)、60%氫化鈉(油性)(12.4 mg, 0.301 mmol)、四氫呋喃(1.0 mL)，於室溫下攪拌18小時進行反應後，以甲醇進行漿料純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[(吡啶-2-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物33)(34.2 mg，產率為54%)。

ESIMS m/z : 462 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.59 (s, 2H), 7.02-7.23 (m, 3H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.64 (dd, $J=1.3, 7.9$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=1.7, 7.9$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J=1.3, 2.6$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J=1.3$ Hz, 1H)。

[實施例29]

2,3-二氯-N-{3-[2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物34)

依據實施例8，使用2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(70.0 mg, 0.180 mmol)、化合物CE(40.8 mg, 0.270 mmol)、60%氫化鈉(油性)(18.0 mg, 0.450 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌24小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=9/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物34)(23.8 mg，產率為26%)。

ESIMS m/z : 503 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ):

1.13 (d, $J=5.6$ Hz, 6H), 2.28-2.45 (m, 1H), 5.87-5.95 (m, 1H), 7.40-7.75 (m, 9H), 8.51 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H)。

[實施例 30]

2-(三氟甲基)-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-三氟甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 35)

依據實施例 8，使用 2-(三氟甲基)-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AC)(30.0 mg, 0.077 mmol)、化合物 CF(28.2 mg, 0.116 mmol)、60% 氫化鈉(油性)(7.7 mg, 0.193 mmol)、四氫呋喃(1.0 mL)，於室溫下攪拌 12 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後，進而以己烷進行漿料純化，獲得 2-(三氟甲基)-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-三氟甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 35)(25.8 mg, 產率為 56%)。

ESIMS m/z : 596 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.18-7.20 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 4H), 7.85-8.09 (m, 7H), 8.55 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)。

[實施例 31]

2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-三氟甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 36)

依據實施例 8，使用 2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(57.0 mg, 0.147 mmol)、化合物 CF(43.0 mg, 0.176 mmol)、60% 氫化鈉(油性)(13.0 mg, 0.323 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌 12 小時進行反

應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後，進而以己烷進行漿料純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氯-1-(4-三氯甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物36)(18.9 mg，產率為22%)。

ESIMS m/z : 596 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.19-7.22 (m, 1H), 7.53-7.69 (m, 5H), 7.85-7.96 (m, 5H), 8.36 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)。

[實施例32]

2,3-二氯-N-{3-[2,2-二甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物37)

依據實施例8，使用2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(97.2 mg，0.250 mmol)、化合物CG(62.0 mg，0.375 mmol)、60%氫化鈉(油性)(25.0 mg，0.625 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)，於室溫下攪拌24小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以己烷進行漿料純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[2,2-二甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物37)(62.6 mg，產率為48%)。

ESIMS m/z : 517 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.02 (s, 9H), 6.11 (s, 1H), 7.36-7.54 (m, 5H), 7.65 (dd, $J=7.7, 8.4$ Hz, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.34 (dd, $J=1.1, 8.1$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H)。

[實施例33]

2,3-二氯-N-{3-[2-羥基-1-(4-三氯甲基苯基)乙氧基]喹啉-

2-基}苯磺醯胺(化合物38)

步驟1

依據實施例8，使用2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(82.2 mg, 0.211 mmol)、化合物CM(115 mg, 0.3175 mmol)、60%氫化鈉(油性)(21.1 mg, 0.528 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)，於室溫下攪拌1小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=19/1)進行純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[2-三異丙基矽烷氧基-1-(4-三氟甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(117 mg，產率為78%)。

ESIMS m/z : 714 ($M+H$)⁺

步驟2

使2,3-二氯-N-{3-[2-三異丙基矽烷氧基-1-(4-三氟甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(113 mg, 0.159 mmol)懸浮於甲醇(1.0 mL)中，於室溫下添加10%氯化氫/甲醇溶液(1.0 mL)，攪拌2小時。向反應液中添加四氫呋喃(1.0 mL)，於室溫下攪拌18.5小時。將反應液濃縮，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化後，進而以己烷進行漿料純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[2-羥基-1-(4-三氟甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物38)(20.0 mg，產率為23%)。

ESIMS m/z : 558 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ); 4.32 (br s, 1H), 4.64 (br s, 1H), 5.25 (br s, 1H), 6.12 (br s, 1H), 7.47-7.99 (m, 10H), 8.41 (br s, 1H), 11.76 (br s, 1H)。

[實施例34]

2,3-二氯-N-{3-[2-氯-2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物39)

依據實施例8，使用2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(70.0 mg, 0.180 mmol)、化合物CI(45.7 mg, 0.270 mmol)、60%氫化鈉(油性)(18.0 mg, 0.450 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於50°C下攪拌8小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以甲醇進行漿料純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[2-氯-2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物39)(68.3 mg, 產率為73%)。

ESIMS m/z : 521 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.43 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.50 ($J=7.0$ Hz, 3H), 6.40 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 7.40-7.67 (m, 6H), 7.93 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.35 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H)。

[實施例35]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氯-1-(4-甲氧基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物40)

依據實施例8，使用2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(70.0 mg, 0.198 mmol)、化合物CJ(61.1 mg, 0.296 mmol)、60%氫化鈉(油性)(19.8 mg, 0.495 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌14小時，於50°C下攪拌2小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯

=3/1)進行純化後，進而以甲醇進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物40)(17.5 mg，產率為17%)。

ESIMS m/z : 523 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.76 (s, 3H), 6.94-7.02 (m, 3H), 7.50-7.80 (m, 9H), 8.37 (s, 1H), 12.46 (br s, 1H)。

[實施例36]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物41)

依據實施例8，使用2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(70.0 mg，0.198 mmol)、化合物CK(56.8 mg，0.297 mmol)、60%氫化鈉(油性)(31.7 mg，0.495 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌16.5小時，於50℃下攪拌7小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物41)(38.8 mg，產率為39%)。

ESIMS m/z : 509 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.48 (s, 3H), 7.12 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.52-7.65 (m, 7H), 8.17 (br s, 1H), 8.34-8.38 (m, 1H), 8.90 (s, 1H)。

[實施例37]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物42)

使 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟基苯基)乙氧基]喹啉(化合物BO)(42.6 mg, 0.117 mmol)溶解於二甲基亞碲(1.0 mL)中，於室溫下添加 2-氯苯磺醯胺(22.4 mg, 0.117 mmol)、碳酸鉀(16.2 mg, 0.117 mmol)。將其於 150°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物放置冷卻至室溫，添加 1% 乙酸水溶液(1.0 mL)，將析出之固體過濾取出。利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)將所獲得之固體純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物42)(20.6 mg，產率為 34%)。

ESIMS m/z : 518 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.22 (br s, 1H), 7.52-7.66 (m, 7H), 7.97-8.13 (m, 4H), 8.38 (br s, 1H), 12.52 (br s, 1H)。

[實施例 38]

2,3-二氯-N-{3-[甲氧基羰基[4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物43)

依據實施例 37，使用 2-氯-3-{甲氧基羰基[4-(三氟甲基)苯基]甲氧基}喹啉(化合物BR)(50.1 mg, 0.126 mmol)、二甲基亞碲(1.0 mL)、2,3-二氯苯磺醯胺(28.5 mg, 0.126 mmol)、碳酸鉀(17.4 mg, 0.126 mmol)，於 150°C 下攪拌 1 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2,3-二氯-N-{3-{甲氧基羰基[4-(三氟甲基)苯基]甲氧基}喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物43)(3.7 mg，產率為 5%)。

ESIMS m/z : 585 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.69 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.54-7.67 (m, 5H), 7.84-7.99 (m, 5H), 8.31 (br s, 1H)。

[實施例 39]

2-氯-N-[3-(2,2,2-三氟-1-苯基乙氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 44)

依據實施例 8，使用 2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(70.0 mg, 0.198 mmol)、 α -(三氟甲基)苄醇(52.3 mg, 0.297 mmol)、60%氫化鈉(油性)(19.8 mg, 0.495 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌 16.5 小時，於 50°C 下攪拌 7 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)進行純化後，進而以己烷進行漿料純化，獲得 2-氯-N-[3-(2,2,2-三氟-1-苯基乙氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 44)(24.0 mg, 產率為 25%)。

ESIMS m/z : 493 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.03 (br s, 1H), 7.44-7.87 (m, 12H), 8.37 (br s, 1H), 12.51 (br s, 1H)。

[實施例 40]

2-氯-N-{3-[2-氯-2-甲基-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 45)

依據實施例 8，使用 2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(70.0 mg, 0.198 mmol)、化合物 CI(50.3 mg, 0.297 mmol)、60%氫化鈉(油性)(19.8 mg, 0.495 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於 50°C 下攪拌 1 小時進行反應後，利用

製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-[2-氯-2-甲基-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物45)(66.1 mg，產率為69%)。

ESIMS m/z : 487 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.43 (d, $J=5.3$ Hz, 3H), 1.51 (d, $J=5.3$ Hz, 3H), 6.44 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.40-7.65 (m, 8H), 8.06 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.35-8.38 (m, 1H), 8.53 (dd, $J=1.3, 5.0$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H)。

[實施例41]

2,3-二氯-N-{3-[3,3,3,2,2-五氟-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物46)

依據實施例8，使用2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(70.0 mg，0.180 mmol)、3-(3,3,3,2,2-五氟-1-羥丙基)吡啶(61.3 mg，0.270 mmol)、60%氫化鈉(油性)(18.0 mg，0.450 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於室溫下攪拌12小時，於50℃下攪拌5小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以甲醇進行漿料純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[3,3,3,2,2-五氟-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物46)(28.8 mg，產率為28%)。

ESIMS m/z : 578 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.23 (dd, $J=5.9, 19.8$ Hz, 1H), 7.52-7.69 (m, 6H), 7.94 (dd, $J=1.3, 8.3$ Hz, 1H), 8.33-8.36 (m, 2H), 8.68 (dd, $J=1.7, 5.0$

Hz, 1H), 9.07 (s, 1H)。

[實施例 42]

3-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶1-氧化物(化合物 47)

使 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 138)(50.0 mg, 0.101 mmol)溶解於二氯甲烷(2.0 mL)中，於氮氣環境下，於 0°C 下添加間氯過苯甲酸(26.1 mg, 0.152 mmol)。於同溫度下攪拌 2.5 小時後，將反應液濃縮。利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)將殘渣純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 3-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶1-氧化物(化合物 47)(44.6 mg, 產率為 86%)。

ESIMS m/z : 511 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.27 (br s, 1H), 7.52-7.91 (m, 9H), 8.29-8.38 (m, 1H), 9.06 (br s, 1H)。

[實施例 43]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 48)

依據實施例 8，使用 2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(150 mg, 0.423 mmol)、化合物 CN(113 mg, 0.635 mmol)、60%氫化鈉(油性)(42.3 mg, 1.06 mmol)、四氫呋喃(5.0 mL)，於 50°C 下攪拌 96 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡

啉-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物48)(74.2 mg, 產率為35%)。

ESIMS m/z : 494 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 6.98 (br s, 1H), 7.47-7.64 (m, 8H), 7.93-8.12 (m, 2H), 8.64-8.67 (m, 1H)。

[實施例44]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-4-基}苯磺醯胺(化合物49)

依據實施例37, 使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BD)(223 mg, 0.659 mmol)、二甲基亞砜(4.0 mL)、2-氯苯磺醯胺(126 mg, 0.659 mmol)、碳酸鉀(91.1 mg, 0.659 mmol), 於150°C下攪拌0.5小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-4-基}苯磺醯胺(化合物49)(95.2 mg, 產率為29%)。

ESIMS m/z : 494 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.15 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.52-7.65 (m, 7H), 7.87 (br s, 2H), 8.35-8.38 (m, 1H), 8.69-8.71 (m, 2H)。

[實施例45]

2-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]2,2,2-三氟乙基}吡啶1-氧化物(化合物50)

依據實施例42, 使用2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物48)(50.0 mg,

0.101 mmol)、二氯甲烷(2.0 mL)、間氯過苯甲酸(43.7 mg, 0.253 mmol), 於室溫下攪拌6.5小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得2-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶1-氧化物(化合物50)(39.7 mg, 產率為77%)。

ESIMS m/z : 510 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.52-7.65 (m, 9H), 7.82 (br s, 1H), 8.37-8.45 (m, 3H), 12.41 (br s, 1H)。

[實施例46]

4-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶1-氧化物(化合物51)

依據實施例42, 使用2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物49)(50.0 mg, 0.101 mmol)、二氯甲烷(2.0 mL)、間氯過苯甲酸(43.7 mg, 0.253 mmol), 於室溫下攪拌5小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得4-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2,2,2-三氟乙基}吡啶1-氧化物(化合物51)(45.5 mg, 產率為88%)。

ESIMS m/z : 510 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.20 (br s, 1H), 7.52-7.65 (m, 8H), 7.96 (br s, 2H), 8.35 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 12.47 (br s, 1H)。

[實施例47]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲苯甲酯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物52)

依據實施例8，使用2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(70.0 mg, 0.198 mmol)、化合物DE(75.3 mg, 0.369 mmol)、60%氫化鈉(油性)(23.7 mg, 0.594 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於50℃下攪拌3小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=3/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲苯甲酯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物52)(57.6 mg, 產率為57%)。

ESIMS m/z : 508 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.36 (s, 3H), 6.61-6.75 (m, 1H), 7.18-7.62 (m, 11H), 8.20-8.54 (m, 2H)。

[實施例48]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-氯苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物53)

依據實施例8，使用2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(70.0 mg, 0.198 mmol)、化合物CP(83.4 mg, 0.369 mmol)、60%氫化鈉(油性)(23.7 mg, 0.594 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於50℃下攪拌3小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=3/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-氯苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物53)(59.7 mg, 產率為57%)。

ESIMS m/z : 527 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 6.61-6.74 (m, 1H), 7.33-7.64 (m, 11H), 8.18-8.54 (m, 2H)。

[實施例 49]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-氟基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 54)

依據實施例 37，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(6-氟基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BS)(70.0 mg, 0.192 mmol)、二甲基亞碲(2.0 mL)、2-氯苯磺醯胺(40.5 mg, 0.211 mmol)、碳酸鉀(29.2 mg, 0.211 mmol)，於 150°C 下攪拌 2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化後，進而以己烷進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-氟基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 54)(9.4 mg, 產率為 9%)。

ESIMS m/z : 520 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.42-7.65 (m, 8H), 8.24 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 9.33 (s, 1H), 12.48 (br s, 1H)。

[實施例 50]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-2(1H)吡啶酮-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 55)

依據實施例 37，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-2(1H)吡啶酮-5-基)乙氧基]喹啉(化合物 BT)(70.0 mg, 0.190 mmol)、二甲基亞碲(2.0 mL)、2-氯苯磺醯胺(39.9 mg, 0.208 mmol)、碳酸鉀(28.7 mg, 0.208 mmol)，於 150°C 下攪拌 1.5 小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸

乙酯=1/1)進行純化後，進而以甲醇進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-2(1H)吡啶酮-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物55)(36.7 mg，產率為37%)。

ESIMS m/z : 520 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.44 (s, 3H), 6.50 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.91 (br s, 1H), 7.48-7.72 (m, 7H), 8.01 (br s, 1H), 8.37 (br s, 2H), 12.30 (br s, 1H)。

[實施例51]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基甲氧基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物56)

依據實施例8，使用2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(150 mg，0.423 mmol)、化合物CQ(150 mg，0.635 mmol)、60%氫化鈉(油性)(42.3 mg，1.06 mmol)、四氫呋喃(5.0 mL)，於50°C下攪拌2小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=3/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基甲氧基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物56)(115 mg，產率為49%)。

ESIMS m/z : 553 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 5.17 (s, 3H), 6.71 (s, 2H), 6.58-6.76 (m, 1H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.29-7.66 (m, 9H), 8.20-8.54 (m, 2H)。

[實施例52]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-二乙氧基甲氧基苯基)乙氧基]

喹喏啉-2-基}苯磺醯胺(化合物57)

依據實施例8，使用2-氯-N-(3-氯喹喏啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(500 mg, 1.41 mmol)、化合物CR(589 mg, 2.12 mmol)、60%氫化鈉(油性)(141 mg, 3.53 mmol)、四氫呋喃(10 mL)，於50°C下攪拌5小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-二乙氧基甲氧基苯基)乙氧基]喹喏啉-2-基}苯磺醯胺(化合物57)(789 mg, 產率為94%)。

ESIMS m/z : 596 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.20-1.29 (m, 6H), 3.53-3.65 (m, 4H), 5.47-5.56 (m, 2H), 7.26-7.73 (m, 11H), 8.18-8.53 (m, 2H)。

[實施例53]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲醯基苯基)乙氧基]喹喏啉-2-基}苯磺醯胺(化合物58)

使2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-二乙氧基甲氧基苯基)乙氧基]喹喏啉-2-基}苯磺醯胺(化合物57)(506 mg, 0.894 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)中，添加1 mol/L氯化氫水溶液(10 mL)，於室溫下攪拌1小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液將反應液進行中和，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化後，進而以甲醇進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲醯基苯基)乙氧基]喹喏啉-2-基}苯磺醯胺(化合物58)(282 mg, 產率為64%)。

ESIMS m/z : 521 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 6.71-6.82 (m, 1H), 7.32-7.97 (m, 11H), 8.23-8.55 (m, 2H), 10.04 (s, 1H)。

[實施例 54]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 59)

使化合物 CS(478 mg, 2.51 mmol)、2,3-二氯喹啉(618 mg, 3.11 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)中，於氮氣環境下，於 0°C 下添加 60% 氫化鈉(油性)(124 mg, 3.11 mmol)。於室溫下攪拌 1 小時後，向反應液中添加飽和氯化銨，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=9/1)將殘渣純化，獲得 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙氧基]喹啉與 2,3-二氯喹啉之混合物(702 mg)。使混合物溶解於二甲基亞碲(7.0 mL)，於室溫下添加 2-氯苯磺醯胺(455 mg, 2.37 mmol)、碳酸鉀(328 mg, 2.37 mmol)。將其於 150°C 下攪拌 30 分鐘。將反應混合物放置冷卻至室溫，添加 1% 乙酸水溶液(1.0 mL)，將析出之固體過濾取出。利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將所獲得之固體純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 59)(541 mg, 產率為 42%)。

ESIMS m/z : 511 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ):

6.63-6.78 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.31-7.61 (m, 9H), 8.20-8.54 (m, 2H)。

[實施例 55]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-羥甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 60)

使 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲醯基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 58)(52.0 mg, 0.100 mmol)溶解於四氫呋喃(1.0 mL)與甲醇(0.5 mL)中，於氮氣環境下，於 0°C 下添加硼氫化鈉(5.7 mL)，於同溫度下攪拌 1 小時。向反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，以二異丙醚將殘渣進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-羥甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 60)(26.7 mg, 產率為 51%)。

ESIMS m/z : 523 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 4.48 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.20 (br s, 1H), 6.92-7.68 (m, 11H), 8.29 (br s, 1H)。

[實施例 56]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-羧基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 61)

使 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲醯基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 58)(102 mg, 0.189 mmol)溶解於丙酮(5.0 mL)中，於室溫下滴加瓊斯試劑(Jones Reagent)

直至保持黃色。向反應液中添加2-丙醇，以矽藻土進行過濾，濃縮濾液。利用矽膠管柱層析法(甲醇/氯仿=9/1)將殘渣純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-羧基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物61)(85.4 mg，產率為84%)。

ESIMS m/z : 537 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 6.78 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 6H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.72 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.45 (br s, 1H)。

[實施例 57]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-二甲基胺基甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物62)

使2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物58)(50.0 mg，0.096 mmol)溶解於乙腈(1.0 mL)中，於氮氣環境下，於室溫下添加二甲胺(2.0 mol/L四氫呋喃溶液，0.48 mL，0.958 mmol)、乙酸(54.8 μ L，0.958 mmol)。於同溫度下攪拌30分鐘後，添加三乙氧基硼氫化鈉(61.0 mg，0.288 mmol)，進而攪拌4小時。向反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿進行萃取，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=9/1)將殘渣純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-二甲基胺基甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物62)(48.2 mg，產率為91%)。

ESIMS m/z : 551 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.25 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 6.75 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.35-7.64 (m, 11H), 8.44-8.48 (m, 11H)。

[實施例 58]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-二甲基胺甲鹽基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 63)

使 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-羧基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 61)(46.0 mg, 0.171 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺中，於氮氣環境下，於室溫下添加二甲基胺(2.0 mol/L 四氫呋喃溶液, 85.5 μ L, 0.171 mmol)、1-羥基苯并三唑一水合物(13.1 mg, 0.086 mmol)。進而，於 0°C 下添加 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽(32.8 mg, 0.171 mmol)，於室溫下攪拌 4 小時。向反應液中添加水，將所生成之固體過濾取出，於 50°C 下加以乾燥，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-二甲基胺甲鹽基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 63)(45.1 mg, 產率為 93%)。

ESIMS m/z : 565 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.96 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 6.76 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.41-7.52 (m, 9H), 7.60-7.65 (m, 3H), 8.44-8.47 (m, 1H)。

[實施例 59]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 64)

依據實施例 8，使用 2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺

(化合物AD)(70.0 mg, 0.198 mmol)、化合物CT(61.5 mg, 0.297 mmol)、60%氫化鈉(油性)(15.8 mg, 0.396 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)，於50°C下攪拌5小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=5/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物64)(78.9 mg, 產率為76%)。

ESIMS m/z : 525 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.94 (s, 3H), 6.63-6.82 (m, 2H), 7.28-7.67 (m, 7H), 7.82 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.20-8.52 (m, 3H)。

[實施例60]

3-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2,2,2-三氟乙基}-6-甲基吡啶1-氧化物(化合物65)

依據實施例42，使用2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物41)(49.3 mg, 0.097 mmol)、二氯甲烷(2.0 mL)、間氯過苯甲酸(41.8 mg, 0.242 mmol)，於室溫下攪拌3.5小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得3-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2,2,2-三氟乙基}-6-甲基吡啶1-氧化物(化合物65)(43.2 mg, 產率為85%)。

ESIMS m/z : 525 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.36 (s, 3H), 7.24 (br s, 1H), 7.53-7.76 (m, 10H), 8.38 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H)。

[實施例 61]

3-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2-氯-2-甲基丙基}吡啶1-氧化物(化合物 66)

依據實施例 42，使用 2-氯-N-{3-[2-氯-2-甲基-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 45)(45.0 mg，0.092 mmol)、二氯甲烷(2.0 mL)、間氯過苯甲酸(39.9 mg，0.242 mmol)，於室溫下攪拌 3.5 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 3-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2-氯-2-甲基丙基}吡啶1-氧化物(化合物 66)(47.3 mg，產率：定量)。

ESIMS m/z : 503 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.45 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 6.51 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 7.41-7.63 (m, 9H), 8.18 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 12.28 (br s, 1H)。

[實施例 62]

2-氯-N-{3-[2-氯基-2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 67)

依據實施例 8，使用 2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(100 mg，0.282 mmol)、化合物 CU(74.6 mg，0.423 mmol)、60%氫化鈉(油性)(28.2 mg，0.705 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)，於 50°C 下攪拌 3 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{3-[2-氯基-2-甲基-1-

(吡啶-3-基)丙氧基]喹喏啉-2-基}苯磺醯胺(化合物67)(99.9 mg, 產率為72%)。

ESIMS m/z : 494 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.43 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 6.41 (s, 1H), 7.43-7.67 (m, 9H), 8.10 (br s, 1H), 8.36-8.39 (m, 1H), 8.56 (dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.88 (br s, 1H)。

[實施例63]

3-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹喏啉-2-基氧基]-2-氯基-2-甲基丙基}吡啶1-氧化物(化合物68)

依據實施例42, 使用2-氯-N-{3-[2-氯基-2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹喏啉-2-基}苯磺醯胺(化合物67)(50.0 mg, 0.101 mmol)、二氯甲烷(2.0 mL)、間氯過苯甲酸(43.7 mg, 0.253 mmol), 於室溫下攪拌3小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得3-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹喏啉-2-基氧基]-2-氯基-2-甲基丙基}吡啶1-氧化物(化合物68)(51.1 mg, 產率為99%)。

ESIMS m/z : 509 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 4.48 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 7.47-7.91 (m, 9H), 8.21 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 12.31 (br s, 1H)。

[實施例64]

5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物69)

使 5-氯-1,3-二甲基-N-(3-氯喹啉-2-基)-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物 AF)(70.0 mg, 0.188 mmol)、化合物 CK(53.9 mg, 0.282 mmol)溶解於 1,2-二甲氧基乙烷(1.5 mL)中，於氮氣環境下，於 0°C 下添加 60% 氫化鈉(油性)(18.8 mg, 0.470 mmol)，於 80°C 下攪拌 2 小時後，向反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)將殘渣純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物 69)(69.0 mg, 產率為 70%)。ESIMS m/z : 526 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.47 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 7.12 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.53-7.70 (m, 4H), 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) 8.92 (s, 1H)。

[實施例 65]

3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}異噁唑-4-磺醯胺(化合物 70)

依據實施例 64，使用 3,5-二甲基-N-(3-氯喹啉-2-基)異噁唑-4-磺醯胺(化合物 AG)(70.0 mg, 0.207 mmol)、化合物 CK(59.2 mg, 0.310 mmol)、60% 氫化鈉(油性)(20.7 mg, 0.518 mmol)、1,2-二甲氧基乙烷(1.5 mL)，於 80°C 下攪拌 3 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=9/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 3,5-二甲

基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}異噁唑-4-磺醯胺(化合物70)(76.7 mg, 產率為75%)。

ESIMS m/z : 494 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.48 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 7.11 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.55-7.70 (m, 4H), 8.18 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H) 8.92 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

[實施例66]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(5-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物71)

依據實施例8, 使用2-氯-N-{3-氯喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物AD)(100 mg, 0.282 mmol)、化合物CV(87.6 mg, 0.423 mmol)、60%氫化鈉(油性)(28.2 mg, 0.705 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL), 於50°C下攪拌3小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(5-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物71)(138 mg, 產率為93%)。

ESIMS m/z : 525 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.87 (s, 3H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.52-7.65 (m, 7H), 7.98 (br s, 1H), 8.36-8.38 (m, 2H), 8.65 (s, 1H)。

[實施例67]

3-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2,2,2-三氟乙基}-5-甲氧基吡啶1-氧化物(化合物72)

依據實施例42, 使用2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(5-甲氧基

吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物71)(54.0 mg, 0.103 mmol)、二氯甲烷(2.0 mL)、間氯過苯甲酸(44.4 mg, 0.257 mmol), 於室溫下攪拌2.5小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得3-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2,2,2-三氟乙基}-5-甲氧基吡啶1-氧化物(化合物72)(48.4 mg, 產率為87%)。

ESIMS m/z : 525 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.87 (s, 3H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.52-7.65 (m, 7H), 7.98 (br s, 1H), 8.36-8.38 (m, 2H), 8.65 (s, 1H)。

[實施例68]

2-氯-N-{3-[四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物73)

依據實施例37, 使用2-氯-3-[四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉(化合物BE)(176 mg, 0.495 mmol)、二甲基亞砜(4.0 mL)、2-氯苯磺醯胺(94.9 mg, 0.495 mmol)、碳酸鉀(68.4 mg, 0.495 mmol), 於150°C下攪拌1小時進行反應後, 以二異丙醚進行漿料純化, 獲得2-氯-N-{3-[四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物73)(191 mg, 產率為76%)。

ESIMS m/z : 510 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.13-1.40 (m, 1H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 1H), 2.33-3.36 (m, 1H), 3.21-3.36 (m, 2H), 3.80-3.96 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.54-7.66 (m, 4H), 8.01 (d, $J=7.6$ Hz,

1H), 8.38 (dd, J=3.6, 6.0 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=1.7, 4.6 Hz, 1H), 8.79 (d, J=1.7 Hz, 1H), 12.15 (br s, 1H)。

[實施例 69]

3-{[3(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基](四氫吡喃-4-基)}甲基吡啶1-氧化物(化合物 74)

依據實施例 42，使用 2-氯-N-{3-[四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 73)(93.0 mg, 0.182 mmol)、二氯甲烷(3.0 mL)、間氯過苯甲酸(78.5 mg, 0.455 mmol)，於室溫下攪拌 2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 3-{[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基](四氫吡喃-4-基)}甲基吡啶1-氧化物(化合物 74)(84.0 mg, 產率為 88%)。

ESIMS m/z: 527 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.20-1.25 (m, 1H), 1.34-1.50 (m, 2H), 1.83-1.88 (m, 1H), 2.27-3.31 (m, 1H), 3.22-3.33 (m, 2H), 3.84-3.94 (m, 2H), 7.38-7.64 (m, 9H), 8.13 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 12.09 (br s, 1H)。

[實施例 70]

5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2-氯-2-甲基-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡啶-4-磺醯胺(化合物 75)

依據實施例 64，使用 5-氯-1,3-二甲基-N-(3-氯喹啉-2-基)-1H-吡啶-4-磺醯胺(化合物 AF)(70.0 mg, 0.188 mmol)、化合物 CI(40.7 mg, 0.241 mmol)、60%氫化鈉(油

性)(17.1 mg, 0.429 mmol)、1,2-二甲氧基乙烷(1.5 mL), 於80°C下攪拌3小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2-氯-2-甲基-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物75)(73.4 mg, 產率為77%)。

ESIMS m/z : 504 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.45 (d, $J=10.6$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J=10.6$ Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 6.46 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=5.0$, 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.66 (m, 4H), 8.12 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J=1.7$, 5.0 Hz, 1H), 8.87 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 11.99 (br s, 1H)。

[實施例71]

3,5-二甲基-N-{3-[2-氯-2-甲基-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}異吡唑-4-磺醯胺(化合物76)

依據實施例64, 使用3,5-二甲基-N-(3-氯喹啉-2-基)異吡唑-4-磺醯胺(化合物AG)(70.0 mg, 0.207 mmol)、化合物CI(41.0 mg, 0.242 mmol)、60%氫化鈉(油性)(18.0 mg, 0.449 mmol)、1,2-二甲氧基乙烷(1.5 mL), 於80°C下攪拌3小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=9/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得3,5-二甲基-N-{3-[2-氯-2-甲基-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}異吡唑-4-磺醯胺(化合物76)(82.4 mg, 產率為84%)。

ESIMS m/z : 471 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ):

1.45 (d, $J=21.1$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J=21.1$ Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 6.42 (d, $J=17.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=4.6$, 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.67 (m, 4H), 8.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=1.7$, 4.6 Hz, 1H), 8.87 (d, $J=1.7$ Hz, 1H)。

[實施例 72]

2-氯-N-{3-{2,2,2-三氟-1-[4-(咪啉-1-基)甲基苯基]乙氧基}喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 77)

依據實施例 57，使用 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲醯基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 58)(32.0 mg，0.061 mmol)、乙腈(1.0 mL)、咪啉(53.5 μ L，0.613 mmol)、乙酸(33.6 μ L，0.613 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(39.9 mg，0.184 mmol)，於室溫下攪拌 5 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=9/1)進行純化後，進而以己烷進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{3-{2,2,2-三氟-1-[4-(咪啉-1-基)甲基苯基]乙氧基}喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 77)(28.9 mg，產率為 80%)。

ESIMS m/z : 593 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.76 (br s, 4H), 3.65 (br s, 4H), 3.92 (br s, 2H), 7.02 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.28-7.50 (m, 9H), 7.81 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 8.29-8.32 (m, 1H)。

[實施例 73]

2-氯-N-{3-[4-氟四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 78)

依據實施例 37，使用 2-氯-3-[4-氟四氫吡喃-4-基(吡啶-3-

基)甲氧基]喹啉(化合物BF)(100 mg, 0.268 mmol)、二甲基亞碲(2.0 mL)、2-氯苯磺醯胺(51.3 mg, 0.268 mmol)、碳酸鉀(37.0 mg, 0.268 mmol), 於150°C下攪拌1小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得2-氯-N-{3-[4-氯四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物78)(138 mg, 產率為97%)。

ESIMS m/z : 529 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.53-1.61 (m, 1H), 1.94-2.17 (m, 3H), 3.46-3.64 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 2H), 6.42 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 7.40-7.65 (m, 8H), 8.06 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.35-8.38 (m, 1H), 8.53 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H)。

[實施例74]

3-{[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]氟(四氫吡喃-4-基)}甲基吡啶1-氧化物(化合物79)

依據實施例42, 使用2-氯-N-{3-[4-氯四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物78)(55.0 mg, 0.104 mmol)、二氯甲烷(2.0 mL), 間氯苯甲酸(44.9 mg, 0.260 mmol), 於室溫下攪拌2.5小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得3-{[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]氟(四氫吡喃-4-基)}甲基吡啶1-氧化物(化合物79)(49.9 mg, 產率為88%)。

ESIMS m/z : 545 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ):

1.60-1.68 (m, 1H), 1.92-2.15 (m, 3H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.80-3.83 (m, 2H), 6.48 (d, $J=18.7$ Hz, 1H), 7.41-7.63 (m, 8H), 8.18 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 12.32 (br s, 1H)。

[實施例 75]

2-氯-N-{3-[2-甲磺醯基-2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 80)

依據實施例 8，使用 2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(100 mg, 0.282 mmol)、化合物 CY(86.7 mg, 0.378 mmol)、60%氫化鈉(油性)(26.4 mg, 0.660 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)，於 50℃ 下攪拌 2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{3-[2-甲磺醯基-2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 80)(110 mg, 產率為 71%)。

ESIMS m/z : 547 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.21 (s, 3H), 1.61 (br s, 3H), 3.10 (br s, 3H), 6.67 (br s, 1H), 7.42-7.65 (m, 8H), 8.08 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.54 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 8.85 (br s, 1H)。

[實施例 76]

3-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2-甲磺醯基-2-甲基丙基}吡啶 1-氧化物(化合物 81)

依據實施例 42，使用 2-氯-N-{3-[2-甲磺醯基-2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 80)(55.0

mg, 0.101 mmol)、二氯甲烷(2.0 mL), 間氯過苯甲酸(43.7 mg, 0.253 mmol), 於室溫下攪拌2小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得3-{1-[3-(2-氯苯磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2-甲磺醯基-2-甲基丙基}吡啶1-氧化物(化合物81)(39.8 mg, 產率為70%)。

ESIMS m/z : 562 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.28 (s, 3H), 1.66 (br s, 3H), 3.16 (br s, 3H), 6.75 (br s, 1H), 7.42-7.63 (m, 9H), 8.19 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 12.24 (br s, 1H)。

[實施例77]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氯-1-(3-氯基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物82)

依據實施例8, 使用2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(70.0 mg, 0.198 mmol)、化合物CZ(59.5 mg, 0.296 mmol)、60%氫化鈉(油性)(19.8 mg, 0.495 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL), 於室溫下攪拌12小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=3/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氯-1-(3-氯基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物82)(68.2 mg, 產率為66%)。

ESIMS m/z : 519 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.25 (br s, 1H), 7.52-7.74 (m, 8H), 7.96 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 12.45 (br s,

1H)。

[實施例 78]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(3-氟苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 83)

使化合物 DA(100 mg, 0.515 mmol)、2,3-二氯喹啉(103 mg, 0.515 mmol)溶解於四氫呋喃(2.0 mL)中，於氮氣環境下，於 0°C 下添加 60% 氫化鈉(油性)(30.9 mg, 0.773 mmol)。於室溫下攪拌 2 小時後，向反應液中添加飽和氯化銨，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=9/1)將殘渣純化，獲得 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(3-氟苯基)乙氧基]喹啉與 2,3-二氯喹啉之混合物(170 mg)。使混合物溶解於二甲基亞砜(3.0 mL)中，於室溫下添加 2-氯苯磺醯胺(91.3 mg, 0.477 mmol)、碳酸鉀(65.9 mg, 0.477 mmol)。將其於 150°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物放置冷卻至室溫，添加 1% 乙酸水溶液(1.0 mL)，將析出之固體過濾取出。利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將所獲得之固體純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(3-氟苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 83)(129 mg, 產率為 49%)。

ESIMS m/z : 512 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.15 (br s, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.52-7.92 (m, 10H), 8.38 (br s, 1H), 12.48 (br s, 1H)。

[實施例 79]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(3-氯苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 84)

使化合物 DB(100 mg, 0.475 mmol)、2,3-二氯喹啉(95.4 mg, 0.475 mmol)溶解於四氫呋喃(2.0 mL)中，於氮氣環境下，於 0°C 下添加 60% 氫化鈉(油性)(28.5 mg, 0.713 mmol)。於室溫下攪拌 2 小時後，向反應液中添加飽和氯化銨，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=9/1)將殘渣純化，獲得 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(3-氯苯基)乙氧基]喹啉與 2,3-二氯喹啉之混合物(153 mg)。使混合物溶解於二甲基亞砜(3.0 mL)中，於室溫下添加 2-氯苯磺醯胺(78.6 mg, 0.410 mmol)、碳酸鉀(56.7 mg, 0.410 mmol)。將其於 150°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物放置冷卻至室溫，添加 1% 乙酸水溶液(1.0 mL)，將析出之固體過濾取出。利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將所獲得之固體純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(3-氯苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 84)(110 mg, 產率為 44%)。

ESIMS m/z : 528 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.16 (br s, 1H), 7.48-7.65 (m, 9H), 7.84 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 12.53 (br s, 1H)。

[實施例 80]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-氯吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 85)

依據實施例 8，使用 2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(100 mg, 0.282 mmol)、化合物 DC(89.5 mg, 0.423 mmol)、60%氫化鈉(油性)(28.2 mg, 0.705 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)，於室溫下攪拌 28 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=3/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-氯吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 85)(68.8 mg, 產率為 46%)。

ESIMS m/z : 528 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.67 (br s, 1H), 7.90-8.10 (m, 8H), 8.75-8.84 (m, 2H), 9.34 (br s, 1H), 12.82 (br s, 1H)。

[實施例 81]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-溴吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 86)

依據實施例 8，使用 2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(300 mg, 0.847 mmol)、化合物 DD(325 mg, 1.27 mmol)、60%氫化鈉(油性)(84.7 mg, 2.12 mmol)、四氫呋喃(6.0 mL)，於 50°C 下攪拌 5 小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-溴吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 86)(306 mg, 產率為 63%)。

ESIMS m/z : 575 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.26 (br s, 1H), 7.53-7.66 (m, 7H), 7.85 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.38 (br s, 2H), 8.94 (br s, 1H), 12.46 (br s, 1H)。

[實施例 82]

5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[4-氯四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}-1H-吡啶-4-磺醯胺(化合物 87)

依據實施例 37，使用 2-氯-3-[4-氯四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉(化合物 BF)(70.0 mg, 0.187 mmol)、二甲基亞砷(1.5 mL)、化合物 FB(39.3 mg, 0.187 mmol)、碳酸鉀(25.8 mg, 0.187 mmol)，於 150°C 下攪拌 2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[4-氯四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}-1H-吡啶-4-磺醯胺(化合物 87)(64.6 mg，產率為 63%)。

ESIMS m/z : 547 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.52-1.60 (m, 1H), 1.92-2.13 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.46-3.64 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.78-3.86 (m, 2H), 6.44 (d, $J=19.4$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=4.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.50-7.66 (m, 4H), 8.19 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H)。

[實施例 83]

3,5-二甲基-N-{3-[4-氯四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}異噁唑-4-磺醯胺(化合物 88)

依據實施例 37，使用 2-氯-3-[4-氯四氫吡喃-4-基(吡啶-3-

基)甲氧基]喹啉(化合物BF)(70.0 mg, 0.187 mmol)、二甲基亞砜(1.5 mL)、化合物FC(32.9 mg, 0.187 mmol)、碳酸鉀(25.8 mg, 0.187 mmol), 於150°C下攪拌2小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得3,5-二甲基-N-{3-[4-氟四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}異喹啉-4-磺醯胺(化合物88)(66.2 mg, 產率為69%)。

ESIMS m/z : 514 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.46-1.55 (m, 1H), 1.94-2.12 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.43-3.60 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 2H), 6.42 (d, $J=20.4$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=4.6, 8.2$ Hz, 1H), 7.51-7.66 (m, 4H), 8.09 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H)。

[實施例84]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-環丙基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物89)

使2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-溴吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物86)(50.0 mg, 0.087 mmol)、[雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(7.1 mg, 0.0087 mmol)、碳酸鈉(27.7 mg, 0.261 mmol)懸浮於1,4-二噁烷(1.0 mL)與水(0.5 mL)中, 於氮氣環境下, 於室溫下添加環己基頻那醇硼烷(23.8 μ L, 0.131 mmol), 於100°C下攪拌24小時。向反應液中添加飽和氯化銨, 以乙酸乙酯進行萃取, 以飽和食鹽水進行清洗後, 以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將

溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化後，進而以己烷進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-環丙基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物89)(14.2 mg，產率為31%)。

ESIMS m/z : 535 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 0.93-0.98 (m, 4H), 2.07-2.16 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.40-7.64 (m, 8H), 8.17-8.84 (m, 3H)。

[實施例85]

2-氯-N-{3-{[4-(吡啶-3-基)四氫吡喃-4-基]氧基}喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物90)

依據實施例37，使用2-氯-3-{[4-(吡啶-3-基)四氫吡喃-4-基]氧基}喹啉(化合物BH)(21.8 mg，0.064 mmol)、二甲基亞砜(0.6 mL)、2-氯苯磺醯胺(18.3 mg，0.096 mmol)、碳酸鉀(13.3 mg，0.096 mmol)，於150℃下攪拌1小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-{[4-(吡啶-3-基)四氫吡喃-4-基]氧基}喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物90)(16.3 mg，產率為75%)。

ESIMS m/z : 497 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.17-2.51 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.82-3.85 (m, 4H), 7.26-7.37 (m, 5H), 7.62-7.65 (m, 3H), 7.92 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.36-8.42 (m, 2H), 8.76 (s, 1H)。

[實施例86]

2-氯-N-{3-[1-甲基-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺

醯胺(化合物91)

依據實施例37，使用2-氯-3-[1-甲基-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BI)(50.0 mg, 0.167 mmol)、二甲基亞碲(1.5 mL)、2-氯苯磺醯胺(47.9 mg, 0.250 mmol)、碳酸鉀(34.6 mg, 0.250 mmol)，於150°C下攪拌2小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-[1-甲基-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物91)(17.7 mg, 產率為23%)。

ESIMS m/z : 455 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.01 (s, 6H), 7.24-7.38 (m, 5H), 7.59-7.67 (m, 3H), 7.86 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.32-8.41 (m, 2H), 8.71 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)。

[實施例87]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(第三丁氧基羰基胺基甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物92)

使2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲醯基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物58)(238 mg, 0.456 mmol)、胺甲酸第三丁酯(320 mg, 2.74 mmol)溶解於乙腈(5.0 mL)中，於氮氣環境下，於室溫下添加三乙基矽烷(369 μ L, 2.74 μ mol)、三氟乙酸(141 mL, 1.82 mmol)，於同溫度下攪拌48小時。向反應液中添加飽和碳酸氫鈉，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)將殘渣純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三

氟-1-(第三丁氧基羰基氨基甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基} 苯磺醯胺(化合物92)(174 mg, 產率為61%)。

ESIMS m/z : 637 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.44 (s, 9H), 3.57 (s, 3H), 4.31 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.84 (br s, 1H), 6.76 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.30-7.76 (m, 11H), 8.18 (d, $J=7.0$ Hz, 1H)。

[實施例88]

2-氯-N-{3-{2,2,2-三氟-1-[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]乙氧基}喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物93)

依據實施例8, 使用2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(70.0 mg, 0.198 mmol)、化合物DH(73.0 mg, 0.296 mmol)、60%氫化鈉(油性)(19.8 mg, 0.495 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL), 於50°C下攪拌3.5小時進行反應後, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=5/1)進行純化後, 進而以二異丙醚進行漿料純化, 獲得2-氯-N-{3-{2,2,2-三氟-1-[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]乙氧基}喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物93)(60.2 mg, 產率為54%)。

ESIMS m/z : 564 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.89-1.94 (m, 4H), 3.37 (br s, 4H), 6.53 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.88 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.49-7.68 (m, 7H), 8.33-8.37 (m, 1H), 8.43 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

[實施例89]

N-{3-[4-氟四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基} 丙-1-磺醯胺(化合物94)

依據實施例37，使用2-氯-3-[4-氟四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉(化合物BF)(70.0 mg, 0.187 mmol)、二甲基亞碲(1.5 mL)、化合物FS(23.0 mg, 0.187 mmol)、碳酸鉀(25.8 mg, 0.187 mmol)，於150°C下攪拌2小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得N-{3-[4-氟四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物94)(36.5 mg, 產率為52%)。

ESIMS m/z : 461 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.70-2.19 (m, 5H), 3.38-3.59 (m, 2H), 3.74-3.87 (m, 4H), 6.41 (d, $J=19.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=4.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.54-7.63 (m, 3H), 7.77-7.81 (m, 1H), 8.07 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.52 (dd, $J=1.7, 4.6$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 11.22 (br s, 1H)。

[實施例90]

2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物95)

使60%氫化鈉(油性)(15.5 mg, 0.387 mmol)懸浮於四氫呋喃(1.0 mL)中，於氮氣環境下，於室溫下添加化合物DI(46.5 mg, 0.258 mmol)之四氫呋喃溶液(1.5 mL)。於同溫度下攪拌15分鐘後，獲得2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(50.0 mg, 0.129 mmol)，攪拌3.5小時。繼而，向反應液中添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓

下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)將殘渣純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物95)(52.0 mg，產率為76%)。

ESIMS m/z : 532 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.86 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.38-7.47 (m, 4H), 7.62-7.67 (m, 2H), 8.35 (br s, 1H)。

[實施例91]

2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物96)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(23.3 mg，0.581 mmol)、四氫呋喃(3.5 mL)、化合物DJ(46.5 mg，0.258 mmol)、2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(50.0 mg，0.129 mmol)，於50℃下攪拌1.6小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=20/1)進行純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物96)(38.7 mg，產率為56%)。

ESIMS m/z : 534, 532 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃+CD₃OD, δ): 3.89 (s, 3H), 6.92 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.42-7.59 (m, 5H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.71 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J=1.6, 7.9$ Hz, 1H)。

[實施例92]

2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物97)

基]喹喏啉-2-基}苯磺醯胺(化合物97)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(23.3 mg，0.581 mmol)、四氫呋喃(3.5 mL)、化合物DK(46.5 mg，0.258 mmol)、2,3-二氯-N-(3-氯喹喏啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(50.0 mg，0.129 mmol)，於50℃下攪拌1.6小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙氧基]喹喏啉-2-基}苯磺醯胺(化合物97)(31.3 mg，產率為46%)。

ESIMS m/z : 532, 530 ($M-H$)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.90 (s, 3H), 6.82 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.63-7.73 (m, 4H), 8.40 (br s, 1H)。

[實施例93]

2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(噻唑-5-基)乙氧基]喹喏啉-2-基}苯磺醯胺(化合物98)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(15.5 mg，0.387 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物DL(47.0 mg，0.258 mmol)、2,3-二氯-N-(3-氯喹喏啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(50.0 mg，0.129 mmol)，於室溫至50℃下攪拌1.8小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(噻唑-5-基)乙氧基]喹喏啉-2-基}苯磺醯胺(化合物98)(43.5 mg，產率為63%)。

ESIMS m/z : 535, 533 ($M-H$)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃,

δ): 7.19 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.67 (dd, $J=1.3$, 8.3 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H)。

[實施例 94]

2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氯-1-(噻唑-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 99)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(31.0 mg, 0.774 mmol)、四氫呋喃(4.0 mL)、化合物 DM(94.0 mg, 0.516 mmol)、2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(50.0 mg, 0.129 mmol)，於室溫至 50°C 下攪拌 17 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，獲得 2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氯-1-(噻唑-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 99)(12.3 mg, 產率為 18%)。

ESIMS m/z : 535, 533 ($M-H$)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.26 (br s, 1H), 7.40-7.50 (m, 5H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.91 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.39 (br s, 1H)。

[實施例 95]

2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氯-1-(噻吩-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 100)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(21.0 mg, 0.516 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物 DN(70.0 mg, 0.387 mmol)、2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(50.0 mg, 0.129 mmol)，於 50°C 下攪拌 5.3 小時進行反

應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=100/1)進行純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(噻吩-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物100)(37.4 mg，產率為54%)。

ESIMS m/z : 536, 534 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.04 (dd, $J=4.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.40-7.49 (m, 7H), 7.66 (dd, $J=1.7, 8.3$ Hz, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 8.41 (br s, 1H)。

[實施例96]

2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(噻吩-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物101)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(21.0 mg，0.516 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物DO(70.0 mg，0.387 mmol)、2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(50.0 mg，0.129 mmol)，於室溫至50°C下攪拌3.8小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=100/1)進行純化，獲得2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(噻吩-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物101)(43.7 mg，產率為63%)。

ESIMS m/z : 534 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 6.93 (br s, 1H), 7.29-7.48 (m, 7H), 7.63 (br s, 1H), 7.67 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.41 (br s, 1H)。

[實施例97]

2,3-二氯-N-[3-(1-環己基-2,2,2-三氟乙氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物102)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(21.0 mg，0.516 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物 DP(70.5 mg，0.387 mmol)、2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(50.0 mg，0.129 mmol)，於 50°C 下攪拌 2.6 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)進行純化，獲得 2,3-二氯-N-[3-(1-環己基-2,2,2-三氟乙氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 102)(43.3 mg，產率為 63%)。

ESIMS m/z : 536, 534 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.12-1.34 (m, 4H), 1.71-1.90 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 5.88 (br s, 1H), 7.41-7.50 (m, 4H), 7.65-7.70 (m, 2H), 8.10-8.43 (m, 2H)。

[實施例 98]

2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 103)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(15.0 mg，0.387 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物 DQ(59.0 mg，0.258 mmol)、2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(50.0 mg，0.129 mmol)，於 50°C 下攪拌 2.3 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，獲得 2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 103)(60.7 mg，產率為 81%)。

ESIMS m/z : 581, 579 ($M-H$)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.95 (s, 3H), 6.87 (br s, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd,

$J=6.9, 7.3$ Hz, 1H), 7.26-7.45 (m, 7H), 7.60-7.66 (m, 3H), 8.35 (br s, 1H)。

[實施例 99]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(苯并呋喃-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 104)

依據實施例 90，使用 60%氫化鈉(油性)(25.5 mg, 0.635 mmol)、四氫呋喃(3.5 mL)、化合物 DR(91.0 mg, 0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg, 0.141 mmol)，於 50°C 下攪拌 3.2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=30/1)進行純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(苯并呋喃-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 104)(38.4 mg, 產率為 51%)。

ESIMS m/z : 536, 534 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.08 (m, 2H), 7.23-7.61 (m, 10H), 7.71 (m, 1H), 8.30-8.49 (m, 2H)。

[實施例 100]

2-[3-(2-氯苯基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2-苯基乙酸(化合物 105)

依據實施例 90，使用 60%氫化鈉(油性)(45.0 mg, 1.13 mmol)、四氫呋喃(6.0 mL)、2-羥基-2-苯基乙酸(93.3 mg, 0.610 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(80.0 mg, 0.226 mmol)，於 50°C 下攪拌 3.7 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=5/1)進行純化，獲得 2-[3-(2-氯苯基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2-苯基乙酸(化

合物 105)(79.4 mg, 產率為 75%)。

ESIMS m/z : 472, 470 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 6.53 (s, 1H), 7.15-7.63 (m, 12H), 8.32 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H)。

[實施例 101]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2,4-二甲基噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 106)

依據實施例 90, 使用 60% 氫化鈉(油性)(23 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物 DS(89.0 mg, 0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物)(50.0 mg, 0.141 mmol), 於 50°C 下攪拌 1.7 小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=30/1)進行純化, 獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2,4-二甲基噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 106)(47.4 mg, 產率為 64%)。

ESIMS m/z : 531, 529 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.62 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 7.00 (m, 1H), 7.40-7.63 (m, 7H), 8.25 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H)。

[實施例 102]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲基噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 107)

依據實施例 90, 使用 60% 氫化鈉(油性)(23 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物 DT(83.0 mg, 0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg, 0.141 mmol), 於 50°C 下攪拌 1.7 小時進行反

應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=30/1)進行純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲基噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物107)(41.6 mg，產率為57%)。

ESIMS m/z : 517, 515 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.72 (s, 3H), 7.08 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 7H), 7.66 (m, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H)。

[實施例103]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-乙基-1H-咪唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物108)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(23 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(3.0 mL)、化合物DU(84.7 mg，0.436 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於50℃下攪拌1.8小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-乙基-1H-咪唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物108)(51.0 mg，產率為71%)。

ESIMS m/z : 514, 512 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃+CD₃OD, δ): 1.51 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 4.19-4.39 (m, 2H), 6.92 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.36-7.67 (m, 9H), 8.41 (m, 1H)。

[實施例104]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(呋喃-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物109)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉 (油性) (23 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃 (2.5 mL)、2,2,2-三氟-1-(呋喃-2-基)乙醇 (70.0 mg, 0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺 (化合物 AD) (50.0 mg, 0.141 mmol)，於室溫下攪拌 2.0 小時進行反應後，利用製備薄層層析法 (氯仿/甲醇=40/1) 進行純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(呋喃-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺 (化合物 109) (43.3 mg, 產率為 63%)。

ESIMS m/z : 486, 484 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 6.44 (s, 1H), 6.72 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 7H), 7.71 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.48 (br s, 1H)。

[實施例 105]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-氯噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺 (化合物 110)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉 (油性) (23 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃 (2.5 mL)、化合物 DV (92.0 mg, 0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺 (化合物 AD) (50.0 mg, 0.141 mmol)，於 50°C 下攪拌 2.0 小時進行反應後，利用製備薄層層析法 (氯仿/甲醇=40/1) 進行純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-氯噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺 (化合物 110) (21.1 mg, 產率為 28%)。

ESIMS m/z : 537, 535 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.02 (br s, 1H), 7.49-7.52 (m, 7H), 7.70 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H)。

[實施例106]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-環丙基甲基-1H-咪唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物111)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(23 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物DW(93.0 mg，0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於50°C下攪拌2.0小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-環丙基甲基-1H-咪唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物111)(58.6 mg，產率為77%)。

ESIMS m/z : 540, 538 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.36-0.45 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 3.98 (dd, $J=6.9, 14.2$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J=7.3, 14.2$ Hz, 1H), 6.97 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.41-7.59 (m, 7H), 7.62 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.45 (m, 1H)。

[實施例107]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-環丙基甲基-1H-咪唑-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物112)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(21.0 mg，0.527 mmol)、四氫呋喃(3.0 mL)、化合物DX(85.2 mg，0.386 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於50°C下攪拌2.2小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，

獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-環丙基甲基-1H-咪唑-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 112)(63.3 mg, 產率為 83%)。

ESIMS m/z : 540, 538 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.37 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 3.79 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.07 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 7H), 7.57 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.48 (br s, 1H)。

[實施例 108]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 113)

依據實施例 90, 使用 60%氫化鈉(油性)(23 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物 DL(77.0 mg, 0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg, 0.141 mmol), 於 50°C 下攪拌 2.0 小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化, 獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 113)(44.0 mg, 產率為 62%)。

ESIMS m/z : 503, 501 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.21 (br s, 1H), 7.47-7.51 (m, 7H), 7.70 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H)。

[實施例 109]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-(N-咪啉基)噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 114)

依據實施例 90, 使用 60%氫化鈉(油性)(17.0 mg, 0.417

mmol)、四氫呋喃(3.0 mL)、化合物DY(79.8 mg, 0.298 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(42.0 mg, 0.119 mmol), 於室溫下攪拌3.0小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1, 50/1)進行純化, 獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-(N-咪啉基)噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物114)(7.0 mg, 產率為10%)。

ESIMS m/z : 586, 584 ($M-H$)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.44 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 6.77 (m, 1H), 7.24 (m, 4H), 8.48 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H)。

[實施例110]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物115)

依據實施例90, 使用60%氫化鈉(油性)(23 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃(3.5 mL)、化合物DZ(82.0 mg, 0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg, 0.141 mmol), 於50°C下攪拌2.5小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化, 獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物115)(53.8 mg, 產率為75%)。

ESIMS m/z : 514, 512 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.38 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.88 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.45-7.57 (m, 7H), 7.66 (m, 1H), 8.41 (m, 1H)。

[實施例 111]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 116)

依據實施例 90，使用 60%氫化鈉(油性)(28.0 mg，0.705 mmol)、四氫呋喃(3.5 mL)、化合物 EA(104 mg，0.564 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於 50℃ 下攪拌 1.2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=20/1)進行純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 116)(54.3 mg，產率為 77%)。

ESIMS m/z : 504, 502 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.60-1.81 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 5.94 (br s, 1H), 7.49-7.71 (m, 7H), 8.25 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H)。

[實施例 112]

2-氯-N-[3-(1-環丙基-2,2,2-三氟乙氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 117)

依據實施例 90，使用 60%氫化鈉(油性)(28.0 mg，0.705 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物 EB(79.0 mg，0.564 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於 50℃ 下攪拌 1.2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)進行純化，獲得 2-氯-N-[3-(1-環丙基-2,2,2-三氟乙氧基)喹啉-2-

基]苯磺醯胺(化合物117)(30.7 mg, 產率為48%)。

ESIMS m/z : 460, 458 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.61-0.67 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 7.45-7.66 (m, 7H), 8.21 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H)。

[實施例113]

2-氯-N-[3-(1-環己基-2,2,2-三氟乙氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物118)

依據實施例90, 使用60%氫化鈉(油性)(28.0 mg, 0.692 mmol)、四氫呋喃(3.0 mL)、化合物DP(94.5 mg, 0.519 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(61.3 mg, 0.173 mmol), 於50°C下攪拌1.5小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)進行純化, 獲得2-氯-N-[3-(1-環己基-2,2,2-三氟乙氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物118)(55.2 mg, 產率為64%)。

ESIMS m/z : 502, 500 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.23-1.29 (m, 4H), 1.71-2.05 (m, 6H), 2.34 (m, 1H), 5.91 (br s, 1H), 7.46-7.59 (m, 6H), 7.68 (m, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H)。

[實施例114]

3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]-喹啉-2-基}異噁唑-4-磺醯胺(化合物119)

依據實施例90, 使用60%氫化鈉(油性)(16.0 mg, 0.396 mmol)、四氫呋喃(3.0 mL)、化合物DP(52.0 mg, 0.283 mmol)、N-(3-氯喹啉-2-基)-3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯胺

(化合物 AG)(38.0 mg, 0.113 mmol), 於 50°C 下攪拌 2 小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=20/1)進行純化, 獲得 3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}異噁唑-4-磺醯胺(化合物 119)(29.7 mg, 產率為 54%)。

ESIMS m/z : 485 (M-H)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.52-1.81 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.91 (br s, 3H), 3.44 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 8.12 (br s, 1H)。

[實施例 115]

5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物 120)

依據實施例 90, 使用 60% 氫化鈉(油性)(16.0 mg, 0.402 mmol)、四氫呋喃(3.5 mL)、化合物 DP(52.0 mg, 0.283 mmol)、5-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物 AF)(42.0 mg, 0.113 mmol), 於 50°C 下攪拌 2 小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=20/1)進行純化, 獲得 5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物 120)(35.6 mg, 產率為 61%)。

ESIMS m/z : 522, 520 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.55-1.76 (m, 4H), 2.34 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 5.96 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 2H), 8.19 (br s, 1H)。

[實施例116]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物121)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(46.3 mg，1.16 mmol)、四氫呋喃(4.6 mL)、化合物EC(119 mg，0.602 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(68.0 mg，0.192 mmol)，於50℃至回流下攪拌6小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=20/1，己烷/乙酸乙酯=3/1)進行純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物121)(5.5 mg，產率為6%)。

ESIMS m/z : 518, 516 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.37 (br s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.76-1.95 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 6.00 (br s, 1H), 7.45-7.50 (m, 6H), 7.70 (m, 1H), 8.15-8.50 (m, 2H)。

[實施例117]

2-[3-(2-氯苯基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-N,N-二乙基-2-苯基乙醯胺(化合物122)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(23.0 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物ED(88.0 mg，0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於50℃下攪拌2.8小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=20/1)進行純化，獲得2-[3-(2-氯苯基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-N,N-二乙基-

2-苯基乙醯胺(化合物122)(46.1 mg, 產率為62%)。

ESIMS m/z : 527, 525 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.10 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.27-3.58 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 7.29-7.61 (m, 12H), 8.48 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H)。

[實施例118]

2-氯-N-[3-(2-(N-咪啉基)-2-氧基-1-苯基乙氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物123)

使實施例100中獲得之2-[3-(2-氯苯基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2-苯基乙酸(化合物105)(29.1 mg, 0.0619 mmol)溶解於四氫呋喃(1.75 mL)中, 添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽(24.0 mg, 0.124 mmol)、1-羥基苯并三唑一水合物(4.3 mg, 0.031 mmol)、N,N-二甲基胺基吡啶(DMAP)(3.8 mg, 0.031 mmol), 於0℃下攪拌15分鐘。進而, 追加N,N-二甲基甲醯胺(0.8 mL)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽(24.0 mg, 0.124 mmol)、1-羥基苯并三唑一水合物(4.3 mg, 0.031 mmol)、N,N-二甲基胺基吡啶(3.8 mg, 0.031 mmol)、咪啉(0.0324 mL, 0.371 mmol), 於室溫下攪拌18.7小時。向反應液中添加水、1 mol/L鹽酸, 以乙酸乙酯進行萃取, 以飽和食鹽水進行清洗後, 以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=50/1)將殘渣純化, 獲得2-氯-N-[3-(2-(N-咪啉基)-2-氧基-1-苯基乙氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物123)(9.1 mg, 產率為

27%)。

ESIMS m/z : 541, 539 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.64 (m, 8H), 6.76 (s, 1H), 7.41-7.65 (m, 13H), 8.48 (br s, 1H)。

[實施例 119]

2-[3-(2-氯苯基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2-苯基乙醯胺(化合物 124)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(16.9 mg, 0.423 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、2-羥基-2-苯基乙醯胺(42.6 mg, 0.282 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg, 0.141 mmol)，於 50°C 下攪拌 2.5 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，獲得 2-[3-(2-氯苯基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-2-苯基乙醯胺(化合物 124)(43.0 mg, 產率為 65%)。

ESIMS m/z : 469, 467 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.78 (br s, 2H), 6.74 (br s, 1H), 7.32-7.52 (m, 12 H), 7.64 (br d, $J=6.6$ Hz, 2H), 8.44 (br s, 1H)。

[實施例 120]

2-[3-(2-氯苯基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-N-乙基-2-苯基乙醯胺(化合物 125)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(23.0 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物 EF(76.0 mg, 0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg, 0.141 mmol)，於 50°C 下攪拌 3.2 小時進行反

應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=20/1)進行純化，獲得2-[3-(2-氯苯基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]-N-乙基-2-苯基乙醯胺(化合物125)(45.2 mg，產率為65%)。

ESIMS m/z : 497, 495 ($M-H$)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.03 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 3.23-3.29 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.26-7.51 (m, 10 H), 7.57 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 8.38 (br s, 1H)。

[實施例121]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-溴噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物126)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(42.3 mg，1.06 mmol)、四氫呋喃(7.5 mL)、化合物EG(166 mg，0.635 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(150.0 mg，0.423 mmol)，於50℃下攪拌3小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=50/1)進行純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-溴噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物126)(83.3 mg，產率為34%)。

ESIMS m/z : 583, 581, 579 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.06 (br s, 1H), 7.30-7.62 (m, 7H), 7.69 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H)。

[實施例122]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物127)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(17.0 mg，0.423

mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物DQ(65.0 mg, 0.282 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg, 0.141 mmol), 於50°C下攪拌3.3小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=40/1)進行純化, 獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物127)(65.5 mg, 產率為85%)。

ESIMS m/z : 547, 545 (M-H)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃+CD₃OD, δ): 3.98 (s, 3H), 6.89 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.11 (ddd, J=0.7, 6.9, 7.6 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J=1.2, 7.1, 8.3 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 7H), 7.62 (m, 2H), 8.43 (br s, 1H)。

[實施例123]

3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}異噁唑-4-磺醯胺(化合物128)

依據實施例90, 使用60%氫化鈉(油性)(18.0 mg, 0.444 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物DQ(68.0 mg, 0.296 mmol)、N-(3-氯喹啉-2-基)-3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯胺(化合物AG)(50.0 mg, 0.148 mmol), 於50°C下攪拌1.7小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=20/1)進行純化, 獲得3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}異噁唑-4-磺醯胺(化合物128)(46.6 mg, 產率為59%)。

ESIMS m/z : 530 (M-H)⁻; ¹H-NMR (270 MHz,

$\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ): 2.54 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.90 (br s, 1H), 7.12 (dd, $J=6.9$, 6.9 Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.28 (dd, $J=6.9$, 7.3 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.53-7.67 (m, 5H)。

[實施例 124]

5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡啶-4-磺醯胺(化合物 129)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(16.0 mg, 0.402 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物 DQ(52.0 mg, 0.268 mmol)、5-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-4-磺醯胺(化合物 AF)(50.0 mg, 0.134 mmol)，於 50°C 下攪拌 1.5 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=100/1)進行純化，獲得 5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡啶-4-磺醯胺(化合物 129)(53.2 mg, 產率為 70%)。

ESIMS m/z : 565, 563 (M-H^-); $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 2.66 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.89 (s, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.11 (dd, $J=6.9$, 7.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=6.9$, 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.50-7.73 (m, 5H), 8.31 (br s, 1H)。

[實施例 125]

5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡啶-4-磺醯胺(化合物 130)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(21.0 mg, 0.536

mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物EH(80.5 mg, 0.402 mmol)、5-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物AF)(50.0 mg, 0.134 mmol), 於50°C下攪拌2.2小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1~3/1)進行純化, 獲得5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物130)(35.3 mg, 產率為49%)。

ESIMS m/z : 538, 536 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.66-1.75 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 3H), 2.59-2.78 (m, 7H), 3.77 (s, 3H), 5.95 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 8.17 (br, 1H)。

[實施例126]

3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}異噁唑-4-磺醯胺(化合物131)

依據實施例90, 使用60%氫化鈉(油性)(24.0 mg, 0.592 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物EH(89.0 mg, 0.444 mmol)、N-(3-氯喹啉-2-基)-3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯胺(化合物AG)(50.0 mg, 0.148 mmol), 於50°C下攪拌2.5小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)進行純化, 獲得3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}異噁唑-4-磺醯胺(化合物131)(39.9 mg, 產率為54%)。

ESIMS m/z : 503 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.62-1.75 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.63-

2.78 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 5.93 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.65 (br s, 1H), 7.73 (m, 2H)。

[實施例 127]

5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-1,1-二氧化物-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物 132)

使實施例 125 中獲得之 5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物 130)(24.6 mg, 0.0459 mmol)溶解於二氯甲烷(2.0 mL)中，添加間氯過苯甲酸(24.0 mg, 0.138 mmol)，於氮氣環境下，於室溫下攪拌 2.8 小時。向反應液中添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=30/1)將殘渣純化，獲得 5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-1,1-二氧化物-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物 132)(18.6 mg, 產率為 71%)。

ESIMS m/z : 570, 568 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.19-2.22 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.06 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 8.32 (br s, 1H)。

[實施例 128]

3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-1,1-二氧化物-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}異噁唑-4-磺醯胺(化合物 133)

依據實施例127之步驟，使實施例126中獲得之3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}異噻唑-4-磺醯胺(化合物131)(27.0 mg, 0.0537 mmol)溶解於二氯甲烷(2.2 mL)中，使用間氯過苯甲酸(37.3 mg, 0.215 mmol)，於氮氣環境下，於室溫下攪拌3.3小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=30/1)進行純化，獲得3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-1,1-二氧化物-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}異噻唑-4-磺醯胺(化合物133)(23.6 mg, 產率為82%)。

ESIMS m/z : 535 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.23-2.32 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.06-3.16 (m, 4H), 6.04 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.71 (m, 2H)。

[實施例129]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-苯基噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物134)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(10.0 mg, 0.251 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物EI(43.2 mg, 0.167 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(29.6 mg, 0.0835 mmol)，於50℃下攪拌5小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/丙酮=100/1)進行純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-苯基噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物134)(23.6 mg, 產率為49%)。

ESIMS m/z : 579, 577 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.18 (br s, 1H), 7.44-7.57 (m, 9H), 7.72 (m, 1H), 7.92

(m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H)。

[實施例 130]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 135)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(17.0 mg, 0.420 mmol)、四氫呋喃(2 mL)、化合物 DQ(64.0 mg, 0.280 mmol)、N-(3-氯喹啉-2-基)丙-1-磺醯胺(化合物 AH)(40.0 mg, 0.140 mmol)，於 50°C 下攪拌 2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/丙酮=100/1)進行純化，獲得 N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 135)(54.5 mg, 產率為 81%)。

ESIMS m/z: 477 (M-H)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.10 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.98 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.12 (dd, J=6.9, 7.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=6.9, 8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.86 (br s, 1H)。

[實施例 131]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫呋喃-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 136)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(16.0 mg, 0.396 mmol)、四氫呋喃(3.2 mL)、化合物 EJ(44.0 mg, 0.260 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(40.0 mg, 0.113 mmol)，於 50°C 下攪拌 2.5 小時進行反

應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=30/1)進行純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫呋喃-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物136)(16.6 mg，產率為30%)。

ESIMS m/z : 490, 488 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.90 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.76-4.14 (m, 4H), 6.11 (br s, 1H), 7.49-7.71 (m, 7H), 8.26 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H)。

[實施例132]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物137)

使2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(73 mg，0.21 mmol)溶解於二甲基亞砜(2 mL)中，於室溫下添加苯磺醯胺(33 mg，0.21 mmol)、碳酸鉀(29 mg，0.21 mmol)。將其於150℃下攪拌2小時。將反應混合物放置冷卻至室溫，添加1%乙酸水溶液(20 mL)，將析出之固體過濾取出。使用甲醇將所獲得之固體進行漿料純化，獲得N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物137)(31 mg，32%)。

ESIMS m/z : 461 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.16 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.46-7.79 (m, 8H), 8.15-8.35 (m, 3H), 8.64 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 11.92 (br s, 1H)。

[實施例133]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}

苯磺醯胺(化合物 138)

依據實施例 132，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(80 mg, 0.24 mmol)、二甲基亞砜(2 mL)、2-氯苯磺醯胺(45 mg, 0.24 mmol)、碳酸鉀(33 mg, 0.24 mmol)，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 138)(68 mg, 產率為 58%)。

ESIMS m/z : 495 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.20 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.49-7.67 (m, 8H), 8.26-8.42 (m, 2H), 8.66 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H)。

[實施例 134]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}吡啶-3-磺醯胺(化合物 139)

依據實施例 132，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞砜(2 mL)、化合物 FA(33 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於 150°C 下攪拌 1.5 小時，獲得 N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}吡啶-3-磺醯胺(化合物 139)(55 mg, 產率為 59%)。

ESIMS m/z : 462 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 6.75 (q, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.29-8.05 (m, 8H), 8.45-8.91 (m, 4H), 9.45 (br s, 1H)。

[實施例 135]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}噻吩-

2-磺醯胺(化合物140)

依據實施例132，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞砜(2 mL)、噻吩-2-磺醯胺(34 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於150°C下攪拌1.5小時，獲得N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}噻吩-2-磺醯胺(化合物140)(71 mg, 產率為74%)。

ESIMS m/z : 467 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 6.78 (q, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.06-7.75 (m, 6H), 7.86-8.17 (m, 3H), 8.67 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H)。

[實施例136]

5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物141)

依據實施例132，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞砜(2 mL)、化合物FB(43 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於150°C下攪拌1.5小時，獲得5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物141)(67 mg, 產率為70%)。

ESIMS m/z : 513 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.68 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.80 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.34-7.80 (m, 5H), 7.95 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H)。

[實施例137]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-2-(三氟甲基)苯磺醯胺(化合物142)

依據實施例132，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(100 mg, 0.29 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、2-(三氟甲基)苯磺醯胺(66 mg, 0.29 mmol)、碳酸鉀(40 mg, 0.29 mmol)，於150°C下攪拌1小時，獲得N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-2-(三氟甲基)苯磺醯胺(化合物142)(104 mg，產率為68%)。

ESIMS m/z : 486 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 6.83 (q, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.12-8.12 (m, 10H), 8.66 (dd, $J=1.5$, 4.8 Hz, 1H), 8.84 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

[實施例138]

5-甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺醯胺(化合物143)

依據實施例132，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(73 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物FD(47 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於150°C下攪拌1.5小時後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~50/1)進行純化，獲得5-甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺醯胺(化合物143)(41 mg, 38%)。

ESIMS m/z : 533 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.88 (s, 3H), 6.77 (br s, 1H), 7.21-7.76 (m, 5H), 7.95 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J=1.5$, 4.8 Hz, 1H), 8.88 (d, $J=1.5$

Hz, 1H)。

[實施例 139]

2-氟-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 144)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(35 mg，0.87 mmol)、四氫呋喃(3 mL)、化合物 CB(78 mg，0.44 mmol)、N-(3-氟喹啉-2-基)-2-氟苯磺醯胺(化合物 AE)(100 mg，0.29 mmol)，於室溫下攪拌 4 小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~100/1)進行純化，獲得 2-氟-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 144)(51 mg，產率為 37%)。

ESIMS m/z : 479 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 6.76 (br s, 1H), 7.11-7.74 (m, 9H), 7.96 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H)。

[實施例 140]

2-氟基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 145)

依據實施例 132，使用 2-氟-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(70 mg，0.21 mmol)、二甲基亞砜(2 mL)、2-氟基苯磺醯胺(38 mg，0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg，0.21 mmol)，於 150°C 下攪拌 1.5 小時。將反應混合物放置冷卻至室溫，添加 1% 乙酸水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。以飽和氯化鈉水溶液將有機層進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥，於減壓下將溶劑蒸餾除去。使用甲

醇將所獲得之殘渣進行漿料純化，獲得2-氯基-N-{3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物145)(70 mg, 70%)。

ESIMS m/z : 486 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 6.84 (br s, 1H), 7.35-8.30 (m, 10H), 8.70 (m, 1H), 8.98 (s, 1H)。

[實施例141]

5-氯-N-{3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}噻吩-2-磺醯胺(化合物146)

依據實施例132，使用2-氯-3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、5-氯噻吩-2-磺醯胺(41 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於150°C下攪拌1.5小時，獲得5-氯-N-{3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}噻吩-2-磺醯胺(化合物146)(61 mg, 產率為59%)。

ESIMS m/z : 501 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 6.77 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.20-7.89 (m, 6H), 7.96 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J=1.6, 4.9$ Hz, 1H), 8.87 (s, $J=1.6$ Hz, 1H)。

[實施例142]

1-苯基-N-{3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}甲磺醯胺(化合物147)

依據實施例132，使用2-氯-3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞

碲(2 mL)、 α -甲 苯磺 醯 胺(35 mg, 0.21 mmol)、碳酸 鉀(28 mg, 0.21 mmol), 於 150°C 下 攪 拌 1.5 小 時, 獲 得 1-苯 基-N-{3-[2,2,2-三 氟-1-(吡 啶-3-基)乙 氧 基]喹 啉-2-基}甲 磺 醯 胺(化 合 物 147)(56 mg, 產 率 為 57%)。

ESIMS m/z : 475 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 5.04 (s, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.98-8.07 (m, 11H), 8.68 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H)。

[實施例 143]

N-{3-[2,2,2-三 氟-1-(吡 啶-3-基)乙 氧 基]喹 啉-2-基}甲 磺 醯 胺(化 合 物 148)

依 據 實 施 例 132, 使 用 2-氯-3-[2,2,2-三 氟-1-(吡 啶-3-基)乙 氧 基]喹 啉(化 合 物 BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二 甲 基 亞 碲(2 mL)、甲 磺 醯 胺(20 mg, 0.21 mmol)、碳酸 鉀(28 mg, 0.21 mmol), 於 150°C 下 攪 拌 1.5 小 時 後, 使 用 異 丙 醚 進 行 漿 料 純 化, 獲 得 N-{3-[2,2,2-三 氟-1-(吡 啶-3-基)乙 氧 基]喹 啉-2-基}甲 磺 醯 胺(化 合 物 148)(40 mg, 產 率 為 33%)。

ESIMS m/z : 399 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.62 (s, 3 H), 6.81 (br s, 1H), 7.73-8.01 (m, 6H), 8.68 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

[實施例 144]

1,1,1-三 氟-N-{3-[2,2,2-三 氟-1-(吡 啶-3-基)乙 氧 基]喹 啉-2-基}甲 磺 醯 胺(化 合 物 149)

依 據 實 施 例 132, 使 用 2-氯-3-[2,2,2-三 氟-1-(吡 啶-3-基)

乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、三氟甲磺醯胺(31 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol), 於150°C下攪拌1.5小時。將反應混合物放置冷卻至室溫, 添加1%乙酸水溶液, 以乙酸乙酯進行萃取。以飽和氯化鈉水溶液將有機層清洗後, 以無水硫酸鎂加以乾燥, 於減壓下將溶劑蒸餾除去。利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~20/1)將所獲得之殘渣純化, 繼而使用異丙醚進行漿料純化, 獲得1,1,1-三氟-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}甲磺醯胺(化合物149)(13 mg, 14%)。

ESIMS m/z : 453 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 6.73 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.36-7.79 (m, 5H), 8.02 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J=1.6, 4.9$ Hz, 1H), 8.86 (s, $J=1.6$ Hz, 1H)。

[實施例145]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}環丙磺醯胺(化合物150)

依據實施例132, 使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、環丙磺醯胺(25 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol), 於150°C下攪拌1.5小時, 獲得N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}環丙磺醯胺(化合物150)(21 mg, 產率為24%)。

ESIMS m/z : 425 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ):

1.06-1.69 (m, 5H), 6.83 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.34-8.02 (m, 6H), 8.69 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H)。

[實施例 146]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-2-(三氟甲氧基)苯磺醯胺(化合物 151)

依據實施例 132，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞砜(2 mL)、2-(三氟甲氧基)苯磺醯胺(50 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於 150°C 下攪拌 1 小時，獲得 N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-2-(三氟甲氧基)苯磺醯胺(化合物 151)(26 mg, 產率為 23%)。

ESIMS m/z : 545 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.19 (br s, 1H), 7.40-7.84 (m, 9H), 8.20-8.21 (m, 1H), 8.65 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H)。

[實施例 147]

3,5-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 152)

依據實施例 140，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞砜(2 mL)、化合物 FE(47 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於 150°C 下攪拌 1 小時，獲得 3,5-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 152)(69 mg, 產率為 56%)。

ESIMS m/z : 530 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ):

7.15 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.49-7.75 (m, 5H), 7.98 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 8.25 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=1.6, 4.9$ Hz, 1H), 9.03 (s, $J=1.6$ Hz, 1H)。

[實施例 148]

3,5-二氟-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 153)

依據實施例 140，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物 FF(40 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於 150°C 下攪拌 1 小時，獲得 3,5-二氟-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 153)(20 mg, 產率為 20%)。

ESIMS m/z : 497 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.15 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.48-7.77 (m, 6H), 7.86 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 8.25 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H)。

[實施例 149]

1,2-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-咪唑-4-磺醯胺(化合物 154)

依據實施例 132，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(80 mg, 0.24 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物 FG(82 mg, 0.48 mmol)、碳酸鉀(66 mg, 0.48 mmol)，於 150°C 下攪拌 3 小時後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=10/1)進行純化，獲得 1,2-二甲基-N-{3-

[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉-2-基}-1H-咪唑-4-磺醯胺(化合物154)(15 mg, 13%)。

ESIMS m/z : 479 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.27 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 7.15 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.46-7.69 (m, 4H), 7.82 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H)。

[實施例150]

3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉-2-基}異喏唑-4-磺醯胺(化合物155)

依據實施例132，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉(化合物BJ)(80 mg, 0.24 mmol)、二甲基亞砜(2 mL)、化合物FC(42 mg, 0.24 mmol)、碳酸鉀(33 mg, 0.24 mmol)，於150°C下攪拌1.5小時，獲得3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉-2-基}異喏唑-4-磺醯胺(化合物155)(40 mg, 產率為36%)。

ESIMS m/z : 480 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.49 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 7.18 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.49-7.75 (m, 5H), 8.31 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

[實施例151]

2-甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉-2-基}苯磺醯胺(化合物156)

依據實施例140，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉(化合物BJ)(85 mg, 0.25 mmol)、二甲基亞

硯(2 mL)、鄰甲苯磺醯胺(43 mg, 0.25 mmol)、碳酸鉀(35 mg, 0.25 mmol), 於150°C下攪拌1.5小時, 獲得2-甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物156)(81 mg, 產率為69%)。

ESIMS m/z : 475 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.69 (s, 3H), 7.17 (br s, 1H), 7.31-7.69 (m, 8H), 8.17-8.40 (m, 2H), 8.65 (dd, $J=1.6, 4.9$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H)。

[實施例152]

2-胺基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物157)

依據實施例132, 使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(85 mg, 0.25 mmol)、二甲基亞硯(2 mL)、2-胺基苯磺醯胺(43 mg, 0.25 mmol)、碳酸鉀(35 mg, 0.25 mmol), 於150°C下攪拌1.5小時, 獲得2-胺基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物157)(70 mg, 產率為59%)。

ESIMS m/z : 476 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 6.65 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.49 -7.71 (m, 5H), 7.87 (dd, $J=1.6, 7.7$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=1.6, 4.9$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)。

[實施例153]

2-甲氧基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物158)

依據實施例 132，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物 FH(39 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於 150°C 下攪拌 1.5 小時，獲得 2-甲氧基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 158)(22 mg, 產率為 22%)。

ESIMS m/z : 491 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3.78 (s, 3H), 7.05-7.27 (m, 3H), 7.34-7.68 (m, 6H), 8.11 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 9.12 (s, 1H)。

[實施例 154]

2,3-二氯-N-{3-[3-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 159)

使 60% 氫化鈉(油性)(25 mg, 0.62 mmol)懸浮於四氫呋喃(2 mL)中，於氮氣環境下，於室溫下添加 3-吡啶丙醇(0.048 mL, 0.37 mmol)，於同溫度下攪拌 15 分鐘後，添加 2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(100 mg, 0.25 mmol)，於室溫下攪拌 5 小時。繼而，向反應液中添加飽和氯化銨水溶液與乙酸乙酯，將析出之固體過濾取出。使用甲醇將所獲得之固體進行漿料純化，獲得 2,3-二氯-N-{3-[3-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 159)(77 mg, 產率為 63%)。

ESIMS m/z : 490 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.13 (quin, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.34 (t,

$J=6.8$ Hz, 2H), 6.99-7.23 (m, 3H), 7.26-7.49 (m, 3H), 7.63 (dd, $J=1.6$, 7.7 Hz, 1H), 7.72 (dt, $J=1.6$, 7.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=1.6$, 7.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, $J=1.6$, 4.8 Hz, 1H), 8.49 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)。

[實施例 155]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}吡啶-2-磺醯胺(化合物 160)

依據實施例 140，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物 FI(33 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於 150°C 下攪拌 0.5 小時，獲得 N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}吡啶-2-磺醯胺(化合物 160)(61 mg, 產率為 64%)。

ESIMS m/z : 462 ($M+H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.18 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.46-7.71 (m, 6H), 8.18 (td, $J=1.6$, 7.8 Hz, 1H), 8.30-8.39 (m, 2H), 8.64-8.68 (m, 2H), 9.09 (s, 1H)。

[實施例 156]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}噻吩-3-磺醯胺(化合物 161)

依據實施例 140，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物 FJ(34 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於 150°C 下攪拌 1 小時，獲得 N-{3-[2,2,2-

三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}噻吩-3-磺醯胺(化合物161)(72 mg, 產率為75%)。

ESIMS m/z : 467 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.16 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.47-7.75 (m, 6H), 7.84-7.90 (m, 1H), 8.30 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.60-8.70 (m, 2H), 9.07 (s, 1H)。

[實施例157]

2,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}噻吩-3-磺醯胺(化合物162)

依據實施例132, 使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物FK(43 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol), 於150°C下攪拌1.5小時, 獲得2,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}噻吩-3-磺醯胺(化合物162)(67 mg, 產率為66%)。

ESIMS m/z : 495 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.35 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 7.10-7.24 (m, 2H), 7.49-7.75 (m, 5H), 8.31 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 11.85 (br s, 1H)。

[實施例158]

2,4-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}噻唑-5-磺醯胺(化合物163)

依據實施例144, 使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞

碘 (2 mL)、化合物 FL(40 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀 (28 mg, 0.21 mmol), 於 150°C 下攪拌 0.5 小時後, 利用矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇=100/1~20/1) 進行純化, 繼而, 使用異丙醚進行漿料純化, 獲得 2,4-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}噻唑-5-磺醯胺 (化合物 163)(72 mg, 70%)。

ESIMS m/z : 496 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.63 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 7.18 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.49-7.80 (m, 5H), 8.30 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H)。

[實施例 159]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯并[b]噻吩-2-磺醯胺 (化合物 164)

依據實施例 140, 使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉 (化合物 BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碘 (2 mL)、化合物 FM(44 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀 (28 mg, 0.21 mmol), 於 150°C 下攪拌 0.5 小時, 獲得 N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯并[b]噻吩-2-磺醯胺 (化合物 164)(72 mg, 產率為 68%)。

ESIMS m/z : 517 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.18 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.45-7.71 (m, 6H), 7.90-7.97 (m, 1H), 8.06-8.14 (m, 2H), 8.30 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.65 (dd, $J=1.5, 4.9$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

[實施例 160]

4-甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘧啶-7-磺醯胺(化合物165)

依據實施例140，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物FN(47 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於150°C下攪拌0.5小時，獲得4-甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]嘧啶-7-磺醯胺(化合物165)(40 mg，產率為37%)。

ESIMS m/z : 532 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.93 (s, 3H), 3.26 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.16 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.38-7.69 (m, 6H), 7.74 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H)。

[實施例161]

2,3-二氯-N-{3-[2-(吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物166)

依據實施例154，使用60%氫化鈉(油性)(31 mg, 0.77 mmol)、四氫呋喃(2 mL)、2-吡啶乙醇(47 mg, 0.38 mmol)、2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)(100 mg, 0.25 mmol)，於室溫下攪拌1小時，獲得2,3-二氯-N-{3-[2-(吡啶-2-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物166)(60 mg，產率為51%)。

ESIMS m/z : 476 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ):

3.29 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.68 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.98-7.48 (m, 7H), 7.62 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)。

[實施例 162]

2-氯-N-{3-[2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 167)

依據實施例 154，使用 60% 氫化鈉(油性)(28 mg, 0.70 mmol)、四氫呋喃(2 mL)、化合物 EK(64 mg, 0.42 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(100 mg, 0.28 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時，獲得 2-氯-N-{3-[2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 167)(101 mg, 產率為 77%)。

ESIMS m/z : 469 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.51 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 7.24 (dd, $J=4.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.54-7.66 (m, 5H), 7.91 (dt, $J=1.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J=1.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

[實施例 163]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-2-磺醯胺(化合物 168)

依據實施例 132，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物 FO(25 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28

mg, 0.21 mmol), 於 150°C 下攪拌 0.5 小時, 獲得 N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-2-磺醯胺(化合物 168)(32 mg, 產率為 37%)。

ESIMS m/z : 427 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.30-1.47 (m, 6H), 4.24 (m, 1H), 7.19 (q, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.47-7.88 (m, 5H), 8.23-7.42 (m, 1H), 8.65 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H)。

[實施例 164]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}環戊磺醯胺(化合物 169)

依據實施例 132, 使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞砜(2 mL)、化合物 FP(31 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol), 於 150°C 下攪拌 0.5 小時, 獲得 N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}環戊磺醯胺(化合物 169)(33 mg, 產率為 36%)。

ESIMS m/z : 453 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.49-2.22 (m, 8H), 4.55 (br s, 1H), 7.20 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.46-7.90 (m, 5H), 8.34 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J=1.3, 4.6$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H)。

[實施例 165]

5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物 170)

依據實施例 132, 使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-

咪唑-2-基)乙氧基]喹啉(化合物BK)(70 mg, 0.20 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物FB(43 mg, 0.20 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.20 mmol), 於150°C下攪拌1.5小時, 獲得5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物170)(21 mg, 產率為20%)。

ESIMS m/z : 516 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.38 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.04 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.41-7.65 (m, 4H), 7.79 (s, 1H)。

[實施例166]

3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}異噁唑-4-磺醯胺(化合物171)

依據實施例132, 使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基]喹啉(化合物BK)(70 mg, 0.20 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物FC(36 mg, 0.20 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.20 mmol), 於150°C下攪拌0.5小時, 獲得3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}異噁唑-4-磺醯胺(化合物171)(16 mg, 產率為16%)。

ESIMS m/z : 483 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.32 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.05 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.34-7.61 (m, 5H), 8.05 (s, 1H)。

[實施例167]

2-氯-N-{3-[1,1,1-三氟-4-(吡啶-3-基)丁烷-2-基氧基]喹啉

啉-2-基}苯磺醯胺(化合物172)

使60%氫化鈉(油性)(25 mg, 0.62 mmol)懸浮於四氫呋喃(2 mL)中，於氮氣環境下，於室溫下添加化合物EL(0.048 mL, 0.37 mmol)，於同溫度下攪拌15分鐘後，添加2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(88 mg, 0.25 mmol)，於室溫下攪拌5小時。繼而，向反應液中添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~1/33)將所獲得之殘渣純化，繼而，使用異丙醚進行漿料純化，獲得2-氯-N-{3-[1,1,1-三氯-4-(吡啶-3-基)丁烷-2-基氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物172)(45 mg, 產率為35%)。

ESIMS m/z : 523 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.17-2.44 (m, 2H), 2.67-2.87 (m, 2H), 5.96-6.11 (m, 1H), 7.32 (dd, $J=4.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.47-7.74 (m, 8H), 8.33-8.46 (m, 3H)。

[實施例168]

1-(2-氯苯基)-N-{3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}甲磺醯胺(化合物173)

依據實施例132，使用2-氯-3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物FQ(42 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於150°C下攪拌1小時，獲得1-(2-氯苯基)-N-{3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}甲

磺醯胺(化合物173)(53 mg, 產率為51%)。

ESIMS m/z : 509 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.23 (s, 2H), 7.20 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.33-7.79 (m, 8H), 7.89 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H)。

[實施例169]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N',N'-二甲基-磺醯胺(化合物174)

依據實施例132, 使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物FR(26 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol), 於150°C下攪拌1小時, 獲得N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N',N'-二甲基-磺醯胺(化合物174)(28 mg, 產率為32%)。

ESIMS m/z : 428 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.99 (s, 6H), 7.21 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.47-7.86 (m, 5H), 8.37 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 11.17 (br s, 1H)。

[實施例170]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物175)

依據實施例167, 使用60%氫化鈉(油性)(24 mg, 0.59 mmol)、四氫呋喃(2 mL)、化合物DK(53 mg, 0.30 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(70

mg, 0.20 mmol), 於 60°C 下攪拌 4 小時, 使用甲醇進行漿料純化, 獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 175)(54 mg, 產率為 56%)。

ESIMS m/z : 498 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3.92 (s, 3H), 7.15 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.39-7.68 (m, 8H), 8.03 (s, 1H), 8.26-8.35 (m, 1H)。

[實施例 171]

2-氯-N-{3-[2-甲基-3-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 176)

依據實施例 167, 使用 60% 氫化鈉(油性)(26 mg, 0.66 mmol)、四氫呋喃(2 mL)、化合物 EM(51 mg, 0.34 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(80 mg, 0.22 mmol), 於室溫下攪拌 2 小時, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化, 繼而使用異丙醚進行漿料純化, 獲得 2-氯-N-{3-[2-甲基-3-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 176)(22 mg, 產率為 21%)。

ESIMS m/z : 469 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.24-2.68 (m, 2H), 2.87-3.02 (m, 1H), 4.28 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 7.27-7.73 (m, 9H), 8.29-8.51 (m, 3H)。

[實施例 172]

2-氯-N-{3-[3-(吡啶-3-基)丁氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺

(化合物 177)

依據實施例 167，使用 60% 氫化鈉 (油性) (26 mg, 0.66 mmol)、四氫呋喃 (2 mL)、化合物 EN (51 mg, 0.34 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺 (化合物 AD) (80 mg, 0.22 mmol)，於室溫下攪拌 2 小時，利用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯 = 1/0~1/1) 進行純化，獲得 2-氯-N-{3-[3-(吡啶-3-基)丁氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺 (化合物 177) (51 mg, 產率為 49%)。

ESIMS m/z : 469 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.29 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.02-2.25 (m, 2H), 3.01-3.18 (m, 1H), 4.17-4.44 (m, 2H), 7.28-7.77 (m, 9H), 8.28-8.51 (m, 3H)。

[實施例 173]

3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}異噻唑-4-磺醯胺 (化合物 178)

依據實施例 167，使用 60% 氫化鈉 (油性) (24 mg, 0.60 mmol)、四氫呋喃 (2 mL)、化合物 DL (57 mg, 0.30 mmol)、N-(3-氯喹啉-2-基)-3,5-二甲基異噻唑-4-磺醯胺 (化合物 AG) (70 mg, 0.20 mmol)，於 60°C 下攪拌 3 小時，利用矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 1/0~33/1) 進行純化，獲得 3,5-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}異噻唑-4-磺醯胺 (化合物 178) (9.8 mg, 產率為 10%)。

ESIMS m/z : 486 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.56 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 7.37-8.04 (m, 5H), 8.23 (s, 1H),

8.92 (s, 1H)。

[實施例 174]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 179)

依據實施例 132，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(70 mg，0.21 mmol)、二甲基亞砜(2 mL)、化合物 FS(25 mg，0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg，0.21 mmol)，於 150°C 下攪拌 0.5 小時，獲得 N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 179)(28 mg，產率為 33%)。

ESIMS m/z : 427 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.01 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.76-1.88 (m, 2H), 3.73 (br s, 2H), 7.20 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=4.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.56-7.77 (m, 3H), 7.78 -7.88 (m, 1H), 8.33 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 11.38 (br s, 1H)。

[實施例 175]

2-甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 180)

依據實施例 132，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(70 mg，0.21 mmol)、二甲基亞砜(2 mL)、化合物 FT(28 mg，0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg，0.21 mmol)，於 150°C 下攪拌 0.5 小時，獲得 2-甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺

醯胺(化合物180)(47 mg, 產率為52%)。

ESIMS m/z : 441 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.08 (dd, $J=6.8, 12.6$ Hz, 6H), 2.19-2.37 (m, 1H), 3.56-3.79 (m, 2H), 7.20 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=4.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.56-7.88 (m, 4H), 8.34 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 11.41 (br s, 1H)。

[實施例176]

3-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物181)

依據實施例140, 使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物FU(39 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol), 於150°C下攪拌1小時, 獲得3-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物181)(70 mg, 產率為70%)。

ESIMS m/z : 495 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.16 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.48-7.80 (m, 7H), 8.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.24 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

[實施例177]

4-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物182)

依據實施例140, 使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞

碘(2 mL)、化合物 FV(39 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol), 於150°C 下攪拌1小時, 獲得4-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物182)(59 mg, 產率為58%)。

ESIMS m/z : 495 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7.17 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.48-7.83 (m, 7H), 8.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.29 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

[實施例178]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}環己磺醯胺(化合物183)

依據實施例140, 使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碘(2 mL)、化合物FW(34 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol), 於150°C 下攪拌1小時, 獲得N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}環己磺醯胺(化合物183)(52 mg, 產率為54%)。

ESIMS m/z : 467 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.13-1.41 (m, 3H), 1.47-1.69 (m, 3H), 1.76-1.93 (m, 2H), 2.06-2.27 (m, 2H), 7.19 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=4.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.56-7.75 (m, 3H), 7.80-7.89 (m, 1H), 8.34 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 11.31 (br s, 1H)。

[實施例179]

5-氯-1,3-二甲基-N-{3-(2,2,2-三氟-1-苯基乙氧基)喹[呔]啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物184)

依據實施例167，使用60%氫化鈉(油性)(23 mg，0.56 mmol)、四氫呋喃(2 mL)、 α -(三氟甲基)苄醇(50 mg，0.28 mmol)、5-氯-N-(3-氯喹呔啉-2-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物AF)(70 mg，0.19 mmol)，於60°C下攪拌6小時，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化，進而使用甲醇進行漿料純化，獲得5-氯-1,3-二甲基-N-[3-(2,2,2-三氟-1-苯基乙氧基)喹呔啉-2-基]-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物184)(16 mg，產率為17%)。

ESIMS m/z : 512 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.50 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 7.04 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.39-7.73 (m, 7H), 7.82-7.95 (m, 2H), 12.24 (br s, 1H)。

[實施例180]

3,5-二甲基-N-[3-(2,2,2-三氟-1-苯基乙氧基)喹呔啉-2-基]異呔唑-4-磺醯胺(化合物185)

依據實施例167，使用60%氫化鈉(油性)(25 mg，0.62 mmol)、四氫呋喃(2 mL)、 α -(三氟甲基)苄醇(55 mg，0.31 mmol)、N-(3-氯喹呔啉-2-基)-3,5-二甲基異呔唑-4-磺醯胺(化合物AG)(70 mg，0.21 mmol)，於60°C下攪拌6小時，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化，進而使用甲醇進行漿料純化，獲得3,5-二甲基-N-[3-(2,2,2-三氟-1-苯基乙氧基)喹呔啉-2-基]異[呔]唑-4-磺醯胺(化合物185)(21 mg，產率為21%)。

ESIMS m/z : 479 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.49 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 7.03 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.39-7.73 (m, 7H), 7.80-7.90 (m, 2H)。

[實施例181]

5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物186)

依據實施例167，使用60%氫化鈉(油性)(30 mg，0.75 mmol)、四氫呋喃(2 mL)、化合物DL(103 mg，0.56 mmol)、5-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物AF)(70 mg，0.19 mmol)，於50°C下攪拌5小時，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~33/1)進行純化，進而使用甲醇進行漿料純化，獲得5-氯-1,3-二甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物186)(36 mg，產率為37%)。

ESIMS m/z : 519 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.48 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.50-7.78 (m, 5H), 8.41 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 12.20 (br s, 1H)。

[實施例182]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丁-2-磺醯胺(化合物187)

依據實施例132，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg，0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物FX(28 mg，0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg，0.21 mmol)，於150°C下攪拌1小時，獲得N-{3-[2,2,2-

三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丁-2-磺醯胺(化合物187)(18 mg, 產率為20%)。

ESIMS m/z : 441 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 0.92-1.12 (m, 3H), 1.30-1.44 (m, 3H), 1.50-1.75 (m, 1H), 1.93-2.16 (m, 1H), 3.92-4.18 (m, 1H), 7.20 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.47-7.87 (m, 5H), 8.27-8.44 (m, 1H), 8.65 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H)。

[實施例183]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}咪啉-4-磺醯胺(化合物188)

依據實施例132, 使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物FY(34 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol), 於150°C下攪拌1小時, 獲得N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}咪啉-4-磺醯胺(化合物188)(46 mg, 產率為48%)。

ESIMS m/z : 470 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.21-3.36 (m, 2H), 3.56-3.69 (m, 2H), 3.76-3.89 (m, 4H), 6.82 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.32-7.84 (m, 5H), 7.91-8.03 (m, 1H), 8.68 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 11.22 (br s, 1H)。

[實施例184]

N-環丙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}硫醯胺(化合物189)

依據實施例132，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物FZ(28 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於150°C下攪拌1小時，獲得N-環丙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}硫醯胺(化合物189)(32 mg, 產率為35%)。

ESIMS m/z : 440 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.63-0.91 (m, 4H), 2.34-2.47 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.83 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=4.0, 7.7$ Hz, 1H), 7.50-8.03 (m, 5H), 8.69 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H)。

[實施例185]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}乙磺醯胺(化合物190)

依據實施例132，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物GA(22 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於150°C下攪拌1小時，獲得N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}乙磺醯胺(化合物190)(32 mg, 產率為38%)。

ESIMS m/z : 413 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.33 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.53 (br s, 2H), 7.20 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=4.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.57-7.77 (m, 3H), 7.79-7.87 (m, 1H), 8.34 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 11.38 (br s, 1H)。

[實施例 186]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丁-1-磺醯胺(化合物 191)

依據實施例 132，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(70 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物 GB(28 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於 150°C 下攪拌 1 小時，獲得 N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丁-1-磺醯胺(化合物 191)(31 mg, 產率為 34%)。

ESIMS m/z : 441 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 0.87 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.36-1.52 (m, 2H), 1.70-1.86 (m, 2H), 3.76 (br s, 2H), 7.20 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=4.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.57-7.77 (m, 3H), 7.79-7.87 (m, 1H), 8.34 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 11.39 (br s, 1H)。

[實施例 187]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 192)

依據實施例 132，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BM)(77 mg, 0.19 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物 FS(37 mg, 0.19 mmol)、碳酸鉀(26 mg, 0.19 mmol)，於 150°C 下攪拌 2 小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化，進而使用甲醇進行漿料純化，獲得 N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡

啉-3-基)乙氧基]喹喏啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物192)(41 mg, 39%)。

ESIMS m/z : 441 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.03 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.76-1.90 (m, 2H), 3.73 (br s, 2H), 7.14 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.54-7.90 (m, 4H), 8.21 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 11.43 (br s, 1H)。

[實施例188]

2,2,2-三氟-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉-2-基}乙磺醯胺(化合物193)

依據實施例132，使用2-氟-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉(化合物BJ)(34 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞砜(2 mL)、化合物GC(34 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於150°C下攪拌1小時後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~10/1)進行純化，進而使用甲醇進行漿料純化，獲得2,2,2-三氟-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉-2-基}乙磺醯胺(化合物193)(7.2 mg, 8%)。

ESIMS m/z : 467 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 4.38 (br s, 2H), 6.76 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=4.8$, 8.1 Hz, 1H), 7.48-8.04 (m, 5H), 8.68 (dd, $J=1.8$, 4.8 Hz, 1H), 8.88 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

[實施例189]

N-丙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉-2-

基}硫醯胺(化合物194)

依據實施例132，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉(化合物BJ)(73 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物GD(28 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於150°C下攪拌1小時後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~15/1)進行純化，繼而使用甲醇進行漿料純化，獲得N-丙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉-2-基}硫醯胺(化合物194)(19 mg, 21%)。

ESIMS m/z : 442 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.93 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.53-1.69 (m, 2H), 3.09 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 5.69 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 6.82 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=4.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.47-7.93 (m, 4H), 7.96 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 8.89, (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

[實施例190]

N-乙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉-2-基}硫醯胺(化合物195)

依據實施例140，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉(化合物BJ)(73 mg, 0.21 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物GE(26 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(28 mg, 0.21 mmol)，於150°C下攪拌1小時後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~20/1)進行純化，繼而使用甲醇進行漿料純化，獲得N-乙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉-2-基}硫醯胺(化合物195)(38 mg, 23%)。

ESIMS m/z : 428 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.19 (quin, $J=7.1$ Hz, 2H), 5.64 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.82 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=4.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.48-7.87 (m, 4H), 7.96 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J=1.6, 4.9$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)。

[實施例191]

N-{3-[1-(2-氯噻唑-5-基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物196)

依據實施例140，使用2-氯-5-[1-(3-氯喹啉-2-基氧基)-2,2,2-三氟乙基]噻唑(化合物BL)(70 mg, 0.18 mmol)、二甲基亞砜(2 mL)、化合物FS(24 mg, 0.18 mmol)、碳酸鉀(26 mg, 0.18 mmol)，於150°C下攪拌2小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~3/1)進行純化，獲得N-{3-[1-(2-氯噻唑-5-基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物196)(22 mg, 26%)。

ESIMS m/z : 467 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.12 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.90-2.08 (m, 2H), 3.72-3.83 (m, 2H), 7.10 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.50-7.97 (m, 5H), 11.56 (br s, 1H)。

[實施例192]

N-{3-[1-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物197)

依據實施例140，使用1-{4-[1-(3-氯喹啉-2-基氧基)-2,2,2-三氟乙基]苯基}-N,N-二甲基甲胺(化合物BN)(90

mg, 0.23 mmol)、二甲基亞碲(2.6 mL)、化合物FS(28 mg, 0.23 mmol)、碳酸鉀(31 mg, 0.23 mmol), 於150°C下攪拌4小時後, 利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~1/1)進行純化, 進而利用製備HPLC(High Performance Liquid Chromatography, 高效液相層析法)(乙腈/水系)進行純化, 獲得N-{3-[1-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物197)(13 mg, 12%)。

ESIMS m/z : 483 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.03 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 4.29 (s, 2H), 7.14 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.55-8.06 (m, 8H), 10.39 (br s, 1H)。

[實施例193]

N-{3-[1-(2-氯噻唑-5-基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-3,5-二甲基異噻唑-4-磺醯胺(化合物198)

依據實施例140, 使用2-氯-5-[1-(3-氯喹啉-2-基氧基)-2,2,2-三氟乙基]噻唑、(化合物BL)(70 mg, 0.18 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、化合物FC(32 mg, 0.18 mmol)、碳酸鉀(26 mg, 0.18 mmol), 於150°C下攪拌2小時後, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化, 獲得N-{3-[1-(2-氯噻唑-5-基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-3,5-二甲基異噻唑-4-磺醯胺(化合物198)(32 mg, 34%)。

ESIMS m/z : 520 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.61 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 7.10 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.51-7.10 (m, 5H), 11.52 (br s, 1H)。

[實施例194]

5-氯-N-{3-[1-(2-氯噻唑-5-基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物199)

依據實施例140，使用2-氯-5-[1-(3-氯喹啉-2-基氧基)-2,2,2-三氟乙基]噻唑(化合物BL)(120 mg, 0.31 mmol)、二甲基亞碲(3.4 mL)、化合物FB(66 mg, 0.31 mmol)、碳酸鉀(43 mg, 0.31 mmol)，於150℃下攪拌2小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化，進而使用己烷進行漿料純化，獲得5-氯-N-{3-[1-(2-氯噻唑-5-基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物199)(29 mg, 17%)。

ESIMS m/z : 534 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.49 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 7.50-7.84 (m, 5H), 8.23 (s, 1H), 12.15 (br s, 1H)。

[實施例195]

5-氯-N-{3-[1-(4-氯基苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物200)

依據實施例140，使用4-[1-(3-氯喹啉-2-基氧基)-2,2,2-三氟乙基]苯甲腈(化合物BO)(100 mg, 0.27 mmol)、二甲基亞碲(2.8 mL)、化合物FB(58 mg, 0.27 mmol)、碳酸鉀(37 mg, 0.27 mmol)，於150℃下攪拌2小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~3/1)進行純化，進而使用甲醇進行漿料純化，獲得5-氯-N-{3-[1-(4-氯基苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺

醯胺(化合物200)(32 mg, 22%)。

ESIMS m/z : 537 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.52 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.23 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.49-7.77 (m, 4H), 7.95-8.23 (m, 4H), 12.24 (br s, 1H)。

[實施例196]

N-{3-[1-(4-氟基苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-3,5-二甲基異喹啉-4-磺醯胺(化合物201)

依據實施例140，使用4-[1-(3-氯喹啉-2-基氧基)-2,2,2-三氟乙基]苯甲腈(化合物BO)(100 mg, 0.27 mmol)、二甲基亞砜(2.8 mL)、化合物FC(48 mg, 0.27 mmol)、碳酸鉀(37 mg, 0.27 mmol)，於150°C下攪拌2小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~4/1)進行純化，進而使用甲醇進行漿料純化，獲得N-{3-[1-(4-氟基苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-3,5-二甲基異喹啉-4-磺醯胺(化合物201)(27 mg, 20%)。

ESIMS m/z : 504 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.52 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 7.21 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.52-7.74 (m, 4H), 7.95-8.15 (m, 4H)。

[實施例197]

N-{3-[1-(4-氟基苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物202)

依據實施例140，使用4-[1-(3-氯喹啉-2-基氧基)-2,2,2-三氟乙基]苯甲腈(化合物BO)(100 mg, 0.27 mmol)、二甲基亞砜(2.8 mL)、化合物FS(37 mg, 0.27 mmol)、碳酸鉀

(37 mg, 0.27 mmol), 於150°C下攪拌2小時後, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~5/1)進行純化, 獲得N-{3-[1-(4-氯基苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物202)(27 mg, 22%)。

ESIMS m/z : 451 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.02 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.73-1.93 (m, 2H), 3.64-3.84 (m, 2H), 7.23 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.52-7.74 (m, 3H), 7.80-7.88 (m, 1H), 7.94-8.04 (m, 2H), 8.07-8.19 (m, 2H), 11.45 (br s, 1H)。

[實施例198]

5-氯-N-{3-[1-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物203)

依據實施例140, 使用1-{4-[1-(3-氯喹啉-2-基氧基)-2,2,2-三氟乙基]苯基}-N,N-二甲基甲胺(化合物BN)(90 mg, 0.23 mmol)、二甲基亞碲(2.6 mL)、化合物FB(48 mg, 0.23 mmol)、碳酸鉀(31 mg, 0.23 mmol), 於150°C下攪拌3.5小時後, 進而利用製備HPLC(乙腈/水系)進行純化, 獲得5-氯-N-{3-[1-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物203)(40 mg, 31%)。

ESIMS m/z : 570 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.64 (s, 3H), 2.75 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 6.79 (br s, 1H), 7.45-7.78 (m, 8H)。

[實施例199]

N-{3-[1-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯胺(化合物204)

依據實施例140，使用1-{4-[1-(3-氯喹啉-2-基氧基)-2,2,2-三氟乙基]苯基}-N,N-二甲基甲胺(化合物BN)(90 mg, 0.23 mmol)、二甲基亞碲(2.6 mL)、化合物FC(40 mg, 0.23 mmol)、碳酸鉀(31 mg, 0.23 mmol)，於150℃下攪拌3.5小時後，進而利用製備HPLC(乙腈/水系)進行純化，獲得N-{3-[1-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯胺(化合物204)(23 mg, 19%)。

ESIMS m/z : 536 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.52 (s, 3H), 2.69 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 4.28 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.12 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.52-7.75 (m, 6H), 7.96 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 10.31 (br s, 1H)。

[實施例200]

N-{3-[1-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯胺(化合物205)

依據實施例144，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(100 mg, 0.29 mmol)、二甲基亞碲(2.8 mL)、化合物GF(45 mg, 0.29 mmol)、碳酸鉀(41 mg, 0.29 mmol)，於150℃下攪拌1小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化，繼而使用異丙醚、己烷混合溶液進行漿料純化，獲得N-{3-[1-(4-((二

基胺基)甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-3,5-二
甲基異噁唑-4-磺醯胺(化合物205)(40 mg, 30%)。

ESIMS m/z : 458 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ):
3.16 (s, 3H), 3.31 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J=5.0$ Hz, 2H),
6.20 (s, 1H), 6.82 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=4.6, 7.9$
Hz, 1H), 7.47-7.63 (m, 2H), 7.65-7.88 (m, 2H), 7.97 (d,
 $J=7.9$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J=1.7, 4.6$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J=1.7$
Hz, 1H)。

[實施例201]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-
(3-甲氧基丙基)-磺醯胺(化合物206)

依據實施例144，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)
乙氧基]喹啉(化合物BJ)(90 mg, 0.26 mmol)、二甲基亞
碲(2.6 mL)、化合物GG(45 mg, 0.26 mmol)、碳酸鉀(36
mg, 0.26 mmol)，於150°C下攪拌1小時後，利用矽膠管柱
層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化，繼而使用異丙
醚、己烷混合溶液進行漿料純化，獲得N-{3-[2,2,2-三氟-
1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-(3-甲氧基丙基)-磺
醯胺(化合物206)(45 mg, 37%)。

ESIMS m/z : 472 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ):
1.66 (quin, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.98-3.10 (m, 5H), 3.25 (t, $J=6.1$
Hz, 2H), 7.21 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.47-7.75 (m, 5H), 7.94 (d,
 $J=7.3$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J=1.3, 4.6$
Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 11.18 (br s, 1H)。

[實施例 202]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-(2-乙氧基乙基)-硫醯胺(化合物 207)

依據實施例 144，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(90 mg, 0.26 mmol)、二甲基亞碲(2.6 mL)、化合物 GH(45 mg, 0.26 mmol)、碳酸鉀(36 mg, 0.26 mmol)，於 150°C 下攪拌 1 小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化，繼而使用異丙醚、己烷混合溶液進行漿料純化，獲得 N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-(2-乙氧基乙基)-硫醯胺(化合物 207)(48 mg, 39%)。

ESIMS m/z : 472 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.78 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 3.08-3.24 (m, 4H), 3.40 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 7.22 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.34-7.74 (m, 5H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 11.26 (br s, 1H)。

[實施例 203]

4-(N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}胺磺醯基)苯乙基胺甲酸第三丁酯(化合物 208)

依據實施例 144，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(150 mg, 0.44 mmol)、二甲基亞碲(4.2 mL)、化合物 GI(132 mg, 0.44 mmol)、碳酸鉀(61 mg, 0.44 mmol)，於 150°C 下攪拌 1.5 小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化，繼而使用甲

醇進行漿料純化，獲得4-(N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}胺磺醯基)苯乙基胺甲酸第三丁酯(化合物208)(176 mg, 67%)。

ESIMS m/z : 604 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.18 (s, 9H), 2.75 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.16 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.17 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.38-7.71 (m, 6H), 7.79 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 11.83 (br s, 1H)。

[實施例204]

4-(2-胺基乙基)-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物209)

使4-(N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}胺磺醯基)苯乙基胺甲酸第三丁酯(化合物208)溶解於二氯甲烷(2 mL)中，於室溫下，添加三氟乙酸(2 mL)。將其於室溫下攪拌24小時。將反應混合物之溶劑於減壓下蒸餾除去後，利用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇=1/0~5/1)進行純化，獲得4-(2-胺基乙基)-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物209)(48 mg, 90%)。

ESIMS m/z : 504 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.87-2.98 (m, 2H), 3.00-3.14 (m, 2H), 7.16 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.46-7.89 (m, 9H), 8.18 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.29 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J=1.7, 4.6$ Hz, 1H), 9.06 (s, 1H)。

[實施例 205]

N-{3-[2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 210)

依據實施例 140，使用 2-氯-3-[2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉(化合物 BP)(160 mg，0.51 mmol)、二甲基亞碲(4 mL)、化合物 FS(63 mg，0.51 mmol)、碳酸鉀(70 mg，0.51 mmol)，於 150°C 下攪拌 2.5 小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化，獲得 N-{3-[2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 210)(104 mg，51%)。

ESIMS m/z : 401 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 0.84 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.29-2.46 (m, 1H), 3.60-3.83 (m, 2H), 5.99 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.32-7.80 (m, 5H), 8.02 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 11.06 (br s, 1H)。

[實施例 206]

3-{2-甲基-1-[3-(丙基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]丙基}吡啶 1-氧化物(化合物 211)

使實施例 205 中獲得之 N-{3-[2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 210)(67 mg，0.17 mmol)溶解於二氯甲烷(3.3 mL)中，添加間氯過苯甲酸(96 mg，0.42 mmol)，於室溫下攪拌 3 小時。向反應液中添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以

無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，以異丙醚將殘渣進行漿料純化，獲得3-{2-甲基-1-[3-(丙基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]丙基}吡啶1-氧化物(化合物211)(53 mg，產率為77%)。

ESIMS m/z : 417 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 0.89 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.96-1.11 (m, 6H), 1.69-1.93 (m, 2H), 2.24-2.43 (m, 1H), 3.64-3.84 (m, 2H), 6.02 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36-7.83 (m, 6H), 8.13 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 11.09 (br s, 1H)。

[實施例207]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基]-硫醯胺(化合物212)

依據實施例144，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(160 mg，0.47 mmol)、二甲基亞碲(4 mL)、化合物GJ(113 mg，0.47 mmol)、碳酸鉀(65 mg，0.47 mmol)，於150℃下攪拌1小時後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~20/1)進行純化，獲得N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基]-硫醯胺(化合物212)(123 mg，48%)。

ESIMS m/z : 543 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.19 (s, 9H), 2.94-3.18 (m, 4H), 6.74 (br s, 1H), 7.13-7.31 (m, 1H), 7.38-7.80 (m, 5H), 7.96 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 11.26 (br s, 1H)。

[實施例 208]

N-{3-[2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}-N'-丙基-硫醯胺(化合物 213)

依據實施例 140，使用 2-氯-3-[2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉(化合物 BP)(160 mg，0.51 mmol)、二甲基亞碲(4 mL)、化合物 GD(70 mg，0.51 mmol)、碳酸鉀(70 mg，0.51 mmol)，於 150℃ 下攪拌 4 小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~3/1)進行純化，獲得 N-{3-[2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}-N'-丙基-硫醯胺(化合物 213)(55 mg，26%)。

ESIMS m/z : 416 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 0.74 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.31-1.49 (m, 2H), 2.30-2.44 (m, 1H), 2.83-2.99 (m, 2H), 5.97 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.29-7.66 (m, 5H), 7.83 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.77 (br s, 1H)。

[實施例 209]

3-{2-甲基-1-[3-(N-丙基胺磺醯基胺基)喹啉-2-基氧基]丙基}吡啶 1-氧化物(化合物 214)

依據實施例 206，添加實施例 208 中獲得之 N-{3-[2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉-2-基}-N'-丙基-硫醯胺(化合物 213)(41 mg，0.098 mmol)、二氯甲烷(2 mL)、間氯過苯甲酸(57 mg，0.25 mmol)，於室溫下攪拌 3 小時後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~20/1)進行純化，獲得 3-{2-甲

基-1-[3-(N-丙基胺磺醯基胺基)喹喏啉-2-基氧基]丙基}吡啶
1-氧化物(化合物214)(45 mg, 99%)。

ESIMS m/z : 431 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ):
0.74 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.04 (d,
 $J=6.6$ Hz, 3H), 1.33-1.49 (m, 2H), 2.21-2.38 (m, 1H), 2.85-
2.99 (m, 2H), 5.99 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.32-7.67 (m, 6H),
7.86 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.69 (s,
1H), 10.83 (br s, 1H)。

[實施例210]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹喏啉-2-
基}丙-1-磺醯胺(化合物215)

依據實施例140，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡
喃-4-基)乙氧基]喹喏啉(化合物BQ)(100 mg, 0.29 mmol)、
二甲基亞碲(2.8 mL)、化合物FS(36 mg, 0.29 mmol)、碳
酸鉀(40 mg, 0.29 mmol)，於150℃下攪拌2小時後，利用
矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~3/1)進行純化，獲得
N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹喏啉-2-
基}丙-1-磺醯胺(化合物215)(64 mg, 51%)。

ESIMS m/z : 434 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ):
1.01 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.36-1.97 (m, 8H), 2.26-2.47 (m,
1H), 3.58-4.02 (m, 4H), 5.94-6.13 (m, 1H), 7.56-7.91 (m,
4H), 11.18 (br s, 1H)。

[實施例211]

N-丙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]

喹啉-2-基}硫醯胺(化合物216)

依據實施例140，使用2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉(化合物BQ)(100 mg, 0.29 mmol)、二甲基亞碲(2.8 mL)、化合物GD(40 mg, 0.29 mmol)、碳酸鉀(40 mg, 0.29 mmol)，於150°C下攪拌2小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~3/1)進行純化，獲得N-丙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}硫醯胺(化合物216)(21 mg, 16%)。

ESIMS m/z : 449 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 0.77 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.31-1.75 (m, 6H), 2.26-2.48 (m, 1H), 2.83-3.01 (m, 2H), 3.24-3.41 (m, 2H), 3.79-3.96 (m, 2H), 5.92-6.10 (m, 1H), 7.45-8.01 (m, 4H), 10.91 (br s, 1H)。

[實施例212]

3-{2,2,2-三氟-1-[3-(丙基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]乙基}吡啶1-氧化物(化合物217)

依據實施例206，添加實施例174中獲得之N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物179)(53 mg, 0.12 mmol)、二氯甲烷(2.5 mL)、間氯過苯甲酸(53 mg, 0.31 mmol)，於室溫下攪拌3小時後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~20/1)進行純化，獲得3-{2,2,2-三氟-1-[3-(丙基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]乙基}吡啶1-氧化物(化合物217)(51 mg, 94%)。

ESIMS m/z : 443 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ):

1.04 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.82-2.02 (m, 2H), 3.54-3.93 (m, 2H), 2.26-2.48 (m, 1H), 2.83-3.01 (m, 2H), 3.24-3.41 (m, 2H), 3.79-3.96 (m, 2H), 5.92-6.10 (m, 1H), 7.45-8.01 (m, 4H), 10.91 (br s, 1H)。

[實施例 213]

2,3-二氯-N-{3-[(吡啶-3-基)甲基胺基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 218)

使 2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(71.0 mg, 0.183 mmol)、3-胺基甲基吡啶(20.5 μ L, 0.201 mmol)溶解於甲苯(1.0 mL)中，於氮氣環境下，於 125°C 下攪拌 10 小時。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣純化後，進而以甲醇進行漿料純化，獲得 2,3-二氯-N-{3-[(吡啶-3-基)甲基胺基]喹啉-2-基}-苯磺醯胺(化合物 218)(26.6 mg, 產率為 32%)。

ESIMS m/z : 460 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ): 4.65 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 7.22-7.36 (m, 3H), 7.44 (dd, $J=1.5$, 7.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=7.7$, 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.82 (m, 2H), 7.92 (dd, $J=1.5$, 8.0 Hz, 1H), 8.07 (brt, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=0.7$, 8.1 Hz, 1H), 8.43 (dd, $J=1.5$, 8.7 Hz, 1H), 8.60 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

[實施例 214]

2,3-二氯-N-{3-[1-(吡啶-3-基)乙胺基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 219)

使 2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(100 mg, 0.25 mmol)懸浮於甲苯(2 mL)中，於室溫下，添加 1-吡啶-3-基-乙胺(34 mg, 0.28 mmol)，於 125°C 下攪拌 24 小時。將反應混合物放置冷卻至室溫，向反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)將所獲得之殘渣進行純化，繼而使用甲醇進行漿料純化，獲得 2,3-二氯-N-{3-[1-(吡啶-3-基)乙胺基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 219)(33 mg, 產率為 28%)。

ESIMS m/z : 475 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.57 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 5.37 (quin, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.19-7.44 (m, 4H), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.75 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.85 (dt, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H)。

[實施例 215]

2,3-二氯-N-{3-[甲基(吡啶-3-基甲基)胺基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 220)

依據實施例 214，使用 2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(100 mg, 0.25 mmol)、甲苯(2 mL)、N-甲基-N-(3-吡啶基甲基)胺(34 mg, 0.28 mmol)，於 125°C 下攪拌 4 小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/2)進行純化，繼而使用甲醇進行漿料純化，獲得

2,3-二氯-N-{3-[甲基(吡啶-3-基甲基)胺基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物220)(42 mg, 產率為36%)。

ESIMS m/z : 475 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3.00 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 7.10 (dd, $J=4.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.29-7.58 (m, 5H), 7.82 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H)。

[實施例216]

N-[3-(苄硫基)喹啉-2-基]-2-氯苯磺醯胺(化合物221)

依據實施例90, 使用60%氫化鈉(油性)(18.0 mg, 0.452 mmol)、四氫呋喃(4 mL)、苄基甲硫醇(0.040 mL, 0.339 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(80.0 mg, 0.226 mmol), 於室溫下攪拌1.8小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=3/1)進行純化, 獲得N-[3-(苄硫基)喹啉-2-基]-2-氯苯磺醯胺(化合物221)(76.9 mg, 產率為77%)。

ESIMS m/z : 444, 442 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 4.40 (s, 2H), 7.20-7.54 (m, 11H), 7.85 (dd, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 11.91 (s, 1H)。

[實施例217]

N-[3-(苄基磺醯基)喹啉-2-基]-2-氯苯磺醯胺(化合物222)

依據實施例127之步驟, 使實施例216中獲得之N-[3-(苄硫基)喹啉-2-基]-2-氯苯磺醯胺(化合物221)(25.0 mg, 0.0566 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)中, 使用間氯過苯甲酸(49.0 mg, 0.283 mmol), 於氮氣環境下, 於室溫下攪拌

18.5 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/丙酮=1/1，氯仿/乙腈=8/1)進行純化，獲得 N-[3-(苄基磺醯基)喹啉-2-基]-2-氯苯磺醯胺(化合物 222)(22.7 mg，產率為 85%)。

ESIMS m/z : 476, 474 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃+CD₃OD, δ): 4.94 (s, 2H), 7.31-7.59 (m, 11H), 7.98 (br s, 1H), 8.45 (m, 1H)。

[實施例 218]

N-[3-(苄基亞磺醯基)喹啉-2-基]-2-氯苯磺醯胺(化合物 223)

依據實施例 127 之步驟，使實施例 216 中獲得之 N-[3-(苄硫基)喹啉-2-基]-2-氯苯磺醯胺(化合物 221)(38.0 mg，0.0860 mmol)溶解於二氯甲烷(3.0 mL)中，使用間氯過苯甲酸(16.3 mg，0.0946 mmol)，於氮氣環境下，於室溫下攪拌 1 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/丙酮=3/1)進行純化，獲得 N-[3-(苄基亞磺醯基)喹啉-2-基]-2-氯苯磺醯胺(化合物 223)(17.8 mg，產率為 45%)。

ESIMS m/z : 460, 458 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃+CD₃OD, δ): 4.35 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.25-7.73 (m, 8H), 7.97 (m, 2H), 8.35 (m, 1H)。

[實施例 219]

2-氯-N-[3-(1-苯基乙硫基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 224)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(23.0 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(4 mL)、1-苯基乙硫醇(58.0 mg，0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(100.0 mg，0.282 mmol)，於 50°C 下攪拌 1.3 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=3/1)進行純化，獲得 2-氯-N-[3-(1-苯基乙硫基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 224)(97.3 mg，產率為 76%)。

ESIMS m/z : 458, 456 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.75 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 5.07 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.18-7.48 (m, 11H), 7.82 (m, 1H), 8.23 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 11.89 (s, 1H)。

[實施例 220]

2-氯-N-[3-(1-苯基乙基磺醯基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 225)

依據實施例 127 之步驟，使實施例 219 中獲得之 2-氯-N-[3-(1-苯基乙硫基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 224)(32.6 mg，0.0715 mmol)溶解於二氯甲烷(3.3 mL)中，使用間氯過苯甲酸(74.0 mg，0.429 mmol)，於氮氣環境下，於室溫下攪拌 6 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/乙腈=8/1)進行純化，獲得 2-氯-N-[3-(1-苯基乙基磺醯基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 225)(26.2 mg，產率為 75%)。

ESIMS m/z : 490, 488 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.89 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 5.01 (br s, 1H), 7.28-7.45 (m, 8H), 7.62 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.41 (m,

1H), 9.85 (br s, 1H)。

[實施例 221]

2,3-二氯-N-[3-(2,4-二甲基戊烷-3-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 226)

依據實施例 90，使用 60%氫化鈉(油性)(21.0 mg，0.516 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、2,4-二甲基戊-3-醇(0.054 mL，0.39 mmol)、2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(50.0 mg，0.129 mmol)，於室溫至 50℃下攪拌 13.3 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿)進行純化，獲得 2,3-二氯-N-[3-(2,4-二甲基戊烷-3-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 226)(47.3 mg，產率為 78%)。

ESIMS m/z : 470, 468 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.95 (d, $J=6.3$ Hz, 12H), 2.11 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 7.37-7.54 (m, 4H), 7.64 (m, 1H), 7.66 (dd, $J=1.7, 7.9$ Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.48 (m, 1H)。

[實施例 222]

2,3-二氯-N-[3-(1,2,3,4-四氫萘-1-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 227)

依據實施例 90，使用 60%氫化鈉(油性)(21.0 mg，0.516 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、1,2,3,4-四氫萘-1-醇(57.0 mL，0.387 mmol)、2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AA)(50.0 mg，0.129 mmol)，於 50℃下攪拌 1.8 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=4/1)進行純化，獲得 2,3-二氯-N-[3-(1,2,3,4-四氫萘-1-基氧基)喹啉

啉-2-基]苯磺醯胺(化合物227)(48.3 mg, 產率為75%)。

ESIMS m/z : 500, 498 (M-H)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.89-2.20 (m, 4H), 2.72-2.93 (m, 2H), 6.53 (t, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.18-7.29 (m, 4H), 7.41-7.63 (m, 4H), 7.65 (dd, $J=1.3$, 7.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=2.0$, 8.2 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.45 (br s, 1H)。

[實施例223]

2,3-二氯-N-[3-(硫吡烷-4-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物228)

依據實施例90, 使用60%氫化鈉(油性)(23.0 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、硫吡烷-4-醇(70.0 mg, 0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg, 0.141 mmol), 於50°C下攪拌1.2小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1, 氯仿)進行純化, 獲得2,3-二氯-N-[3-(硫吡烷-4-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物228)(18.5 mg, 產率為27%)。

ESIMS m/z : 484, 482 (M-H)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.29 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 6.56 (t, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.14-7.47 (m, 8H), 7.58 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H)。

[實施例224]

2-氯-N-[3-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物229)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(23.0 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、環己醛(0.040 mL，0.42 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於 50℃ 下攪拌 2.3 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)進行純化，獲得 2-氯-N-[3-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 229)(29.7 mg，產率為 50%)。

ESIMS m/z : 422, 420 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.91 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 7.42-7.67 (m, 7H), 8.18 (m, 1H), 8.51 (m, 1H)。

[實施例 225]

2-氯-N-[3-(1-(N-咪啉基)丙烷-2-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 230)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(23.0 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、1-(N-咪啉基)丙-2-醇(61.0 mg，0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於 50℃ 下攪拌 2.3 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=20/1)進行純化，獲得 2-氯-N-[3-(1-(N-咪啉基)丙烷-2-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 230)(44.8 mg，產率為 69%)。

ESIMS m/z : 465, 463 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.45 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 2.51 (m, 5H), 2.75 (dd, $J=7.9$, 13.2 Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 5.64 (m, 1H), 7.40-7.50 (m,

6H), 7.62 (m, 1H), 8.45 (br s, 1H)。

[實施例 226]

2-氯-N-[3-(3,3-二甲基丁烷-2-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 231)

依據實施例 90，使用 60%氫化鈉(油性)(23.0 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、3,3-二甲基丁-2-醇(0.053 mL，0.42 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於 50℃ 下攪拌 1 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=30/1)進行純化，獲得 2-氯-N-[3-(3,3-二甲基丁烷-2-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 231)(41.2 mg，產率為 70%)。

ESIMS m/z : 422, 420 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.05 (s, 9H), 1.34 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 5.31 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 5H), 7.57 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.53 (m, 1H)。

[實施例 227]

2-氯-N-[3-(1-乙氧基丙烷-2-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 232)

依據實施例 90，使用 60%氫化鈉(油性)(23.0 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、1-乙氧基丙-2-醇(0.049 mL，0.42 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於 50℃ 下攪拌 1.8 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=40/1，己烷/乙酸乙酯=4/1)進行純化，獲得 2-氯-N-[3-(1-乙氧基丙烷-2-基氧

基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物232)(44.7 mg, 產率為75%)。

ESIMS m/z : 424, 422 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.91 (m, 3H), 1.43 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 5.62 (br s, 1H), 7.37-7.54 (m, 6H), 7.65 (m, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H)。

[實施例228]

2-氯-N-{3-[1,3-雙(二甲基胺基)丙烷-2-基氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物233)

依據實施例90, 使用60%氫化鈉(油性)(23.0 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、1,3-雙(二甲基胺基)丙-2-醇(0.069 mL, 0.42 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg, 0.141 mmol), 於50°C下攪拌2小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=5/1)進行純化, 獲得2-氯-N-{3-[1,3-雙(二甲基胺基)丙烷-2-基氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物233)(28.7 mg, 產率為44%)。

ESIMS m/z : 466, 464 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃+CD₃OD, δ): 2.51 (s, 12H), 2.87 (dd, $J=5.3, 12.9$ Hz, 2H), 3.06 (dd, $J=6.8, 12.7$ Hz, 2H), 5.32 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 7H), 7.57 (m, 1H), 8.48 (m, 1H)。

[實施例229]

2-氯-N-[3-(四氫呋喃-3-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物234)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(23.0 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、四氫呋喃-3-醇(0.034 mL，0.42 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於 50℃ 下攪拌 2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1，氯仿/甲醇=100/1)進行純化，獲得 2-氯-N-[3-(四氫呋喃-3-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 234)(21.0 mg，產率為 37%)。

ESIMS m/z : 408, 406 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.19-2.36 (m, 2H), 3.99-4.16 (m, 4H), 5.79 (br s, 1H), 7.43-7.65 (m, 6H), 7.89 (m, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.51 (br s, 1H)。

[實施例 230]

2-氯-N-[3-(1-甲基哌啶-4-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 235)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(23.0 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、1-甲基哌啶-4-醇(49.0 mg，0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於 50℃ 下攪拌 2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=12/1~8/1)進行純化，獲得 2-氯-N-[3-(1-甲基哌啶-4-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 235)(18.0 mg，產率為 29%)。

ESIMS m/z : 435, 433 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.98-2.23 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 3.15-3.32 (m, 4H), 5.30 (m, 1H), 7.07-7.19 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 4H), 8.22

(m, 1H), 9.50 (br s, 1H)。

[實施例 231]

2-氯-N-[3-(奎寧環-3-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 236)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(23.0 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、3-奎寧醇(54.0 mg，0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於 50℃ 下攪拌 1.7 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=12/1~8/1)進行純化，獲得 2-氯-N-[3-(奎寧環-3-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 236)(16.7 mg，產率為 27%)。

ESIMS m/z: 447, 445 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.79 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 3.23 (m, 6H), 3.83 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.04-7.29 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 4H), 8.22 (m, 1H), 9.55 (br s, 1H)。

[實施例 232]

2-氯-N-[3-(4-側氧基己烷-3-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 237)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(23.0 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、4-羥基己-3-酮(0.052 mL，0.42 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於 50℃ 下攪拌 1.5 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1，氯仿/乙腈=40/1)進行純化，獲得 2-氯-N-[3-(4-側氧基己烷-3-基氧

基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 237)(14.9 mg, 產率為 24%)。

ESIMS m/z : 436, 434 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.08 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 5.42 (br s, 1H), 7.43-7.65 (m, 7H), 8.28 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H)。

[實施例 233]

2-[3-(2-氯苯基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]丙酸乙酯(化合物 238)

依據實施例 90, 使用 60% 氫化鈉(油性)(23.0 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、2-羥基丙酸乙酯(0.048 mL, 0.42 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg, 0.141 mmol), 於 50°C 下攪拌 3 小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)進行純化, 獲得 2-[3-(2-氯苯基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]丙酸乙酯(化合物 238)(21.7 mg, 產率為 35%)。

ESIMS m/z : 438, 436 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.23 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.71 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 4.21 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 7.44-7.62 (m, 7H), 8.30 (br s, 1H), 8.51 (br s, 1H)。

[實施例 234]

2-氯-N-[3-(3-甲基-1-(N-咪啉基)-1-氧基丁烷-2-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 239)

依據實施例 90, 使用 60% 氫化鈉(油性)(23.0 mg, 0.564

mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物EO(79.0 mg, 0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg, 0.141 mmol), 於50°C下攪拌1.8小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化, 獲得2-氯-N-[3-(3-甲基-1-(N-咪啉基)-1-氧基丁烷-2-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物239)(46.7 mg, 產率為66%)。

ESIMS m/z : 507, 505 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.82 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.82 (m, 1H), 3.43-3.73 (m, 8H), 5.51 (br s, 1H), 7.44-7.56 (m, 7H), 8.30 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H)。

[實施例235]

2-氯-N-{3-[(四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物240)

依據實施例90, 使用60%氫化鈉(油性)(23.0 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、環己基甲醇(49.0 mg, 0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg, 0.141 mmol), 於50°C下攪拌1.7小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)進行純化, 獲得2-氯-N-{3-[(四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物240)(14.1 mg, 產率為23%)。

ESIMS m/z : 436, 434 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.45 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.38 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.42-7.49 (m, 6H),

7.67 (m, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H)。

[實施例236]

2-氯-N-[3-(3,3-二甲基-5-側氧基四氫呋喃-2-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物241)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(23.0 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、泛解酸內酯(55.0 mg，0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於50℃下攪拌2小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)進行純化，獲得2-氯-N-[3-(3,3-二甲基-5-側氧基四氫呋喃-2-基氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物241)(17.8 mg，產率為28%)。

ESIMS m/z : 450, 448 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.24 (s, 6H), 4.16 (s, 2H), 6.01 (br s, 1H), 7.46-7.49 (m, 7H), 7.64 (m, 1H), 8.46 (br s, 1H)。

[實施例237]

2-氯-N-[3-(二吡啶-3-基甲氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物242)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(23.0 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物EP(79.0 mg，0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於50℃下攪拌1.5小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1，己烷/乙酸乙酯=1/3，乙酸乙酯/甲醇=40/1)進行純化，獲得2-氯-N-

[3-(二吡啶-3-基甲氧基)喹啉-2-基]苯磺醯胺(化合物 242)(29.0 mg, 產率為 41%)。

ESIMS m/z : 506, 504 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.29 (dd, $J=4.6, 7.6$ Hz, 2H), 7.44-7.49 (m, 8H), 7.64 (m, 1H), 7.76 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 8.41 (m, 1H), 8.57 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 8.75 (d, $J=1.7$ Hz, 2H)。

[實施例 238]

2-氯-N-{3-[吡啶-3-基(噻唑-5-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 243)

依據實施例 90, 使用 60% 氫化鈉(油性)(23.0 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物 EQ(81.0 mg, 0.423 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg, 0.141 mmol), 於 50°C 下攪拌 1.7 小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化, 獲得 2-氯-N-{3-[吡啶-3-基(噻唑-5-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 243)(52.8 mg, 產率為 73%)。

ESIMS m/z : 512, 510 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.33 (dd, $J=5.0, 7.9$ Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 7H), 7.68 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.89 (ddd, $J=1.7, 2.0, 7.9$ Hz, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.61 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.82 (s, 1H)。

[實施例 239]

2-氯-N-{3-[2-(2-氧基吡咯啶-1-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 244)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(23.0 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(3.5 mL)、1-(2-羥乙基)-2-吡咯啉酮(0.056 mL，0.42 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於50℃下攪拌1.2小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=40/1)進行純化，獲得2-氯-N-{3-[2-(2-氧基吡咯啉-1-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物244)(32.0 mg，產率為51%)。

ESIMS m/z : 449, 447 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.78 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.63 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 7.44-7.49 (m, 6H), 7.67 (m, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H)。

[實施例240]

2-氯-N-{3-[(4-乙基四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物245)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(23.0 mg，0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、依據國際公開第08/029825號小冊子記載之方法所合成之(4-乙基四氫-2H-吡喃-4-基)甲醇(61.0 mg，0.423 mmol)及2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於50℃下攪拌1.2小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)進行純化，獲得2-氯-N-{3-[(4-乙基四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物245)(49.8 mg，產率為76%)。

ESIMS m/z : 464, 462 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃,

δ): 0.90 (m, 3H), 1.63 (m, 6H), 3.72 (m, 4H), 4.45 (m, 2H), 7.42-7.57 (m, 6H), 7.68 (m, 1H), 8.04-8.52 (m, 2H)。

[實施例 241]

2-氯-N-{3-[(4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 246)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(23.0 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、依據國際公開第 08/029825 號小冊子記載之方法所合成之(4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)甲醇(55.0 mg, 0.423 mmol)及 2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)(50.0 mg, 0.141 mmol)，於 50°C 下攪拌 1.3 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)進行純化，獲得 2-氯-N-{3-[(4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 246)(14.8 mg，產率為 23%)。

ESIMS m/z : 450, 448 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.19 (m, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 4H), 4.34 (br s, 2H), 7.42-7.49 (m, 6H), 7.67 (m, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.51 (m, 2H)。

[實施例 242]

2-氯-N-{3-[(4-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 247)

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(23.0 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、依據國際公開第 08/029825 號小冊子記載之方法所合成之(4-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)

甲醇(62.0 mg, 0.423 mmol)及2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg, 0.141 mmol), 於50℃下攪拌1.3小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=30/1)進行純化, 獲得2-氯-N-{3-[(4-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物247)(49.8 mg, 產率為76%)。

ESIMS m/z : 466, 464 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.74-2.04 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.77 (br s, 4H), 4.50 (s, 2H), 7.43-7.56 (m, 6H), 7.67 (m, 1H), 8.27-8.84 (m, 2H)。

[實施例243]

2-氯-N-{3-[(5-氧基咪啉-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物248)

依據實施例90, 使用60%氫化鈉(油性)(23.0 mg, 0.564 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、化合物EE(55.0 mg, 0.423 mmol)及2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg, 0.141 mmol), 於50℃下攪拌1.5小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化, 獲得2-氯-N-{3-[(5-氧基咪啉-3-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物248)(25.4 mg, 產率為40%)。

ESIMS m/z : 451, 449 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3.87 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 7.43-7.67 (m, 7H), 8.40 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 11.72 (s, 1H)。

[實施例244]

2-氯-N-{3-[(5-氧基咪啉-2-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物249)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(29.0 mg，0.725 mmol)，四氫呋喃(2.5 mL)，依據有機快報(Organic Letters.)2005年第7卷第937頁記載之方法所合成之6-(羥甲基)咪啉-3-酮(55.0 mg，0.423 mmol)及2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於50℃至回流下攪拌6.8小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，獲得2-氯-N-{3-[(5-氧基咪啉-2-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物249)(12.4 mg，產率為20%)。

ESIMS m/z : 451, 449 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.49 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.21-4.37 (m, 3H), 4.68 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 7.47-7.49 (m, 6H), 7.67 (m, 1H), 8.45 (m, 2H)。

[實施例245]

2-氯-N-{3-[(4-氰基四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物250)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(29.0 mg，0.725 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、依據國際公開第08/029825號小冊子記載之方法所合成之4-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-4-腈(60.0 mg，0.423 mmol)及2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於50℃下攪拌1.2小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=30/1)進

行純化，獲得2-氯-N-{3-[(4-氯基四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物250)(48.3 mg，產率為75%)。

ESIMS m/z : 461, 459 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.85 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.47 (m, 6H), 7.68 (m, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.51 (br s, 1H)。

[實施例246]

2-氯-N-{3-[(5-甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物251)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(29.0 mg，0.725 mmol)、四氫呋喃(2.5 mL)、(5-甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲醇(56.0 mg，0.423 mmol)及2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(50.0 mg，0.141 mmol)，於50℃下攪拌1.2小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)進行純化，獲得2-氯-N-{3-[(5-甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物251)(47.0 mg，產率為74%)。

ESIMS m/z : 452, 450 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.96 (s, 3H), 3.53 (br d, $J=9.6$ Hz, 2H), 4.00 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 4.64 (br s, 1H), 4.69 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 5.00 (br s, 1H), 7.46 (m, 6H), 7.68 (m, 1H), 8.05-8.49 (m, 2H)。

[實施例247]

2-氯-N-甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉

啉-2-基}苯磺醯胺(化合物252)

使實施例133中獲得之2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物138)(50 mg, 0.10 mmol)溶解於乙腈(1.5 mL)與甲醇(1 mL)之混合溶劑中，於室溫下添加三甲基矽烷基重氮甲烷(0.15 mL, 0.30 mmol)。於同溫度下攪拌1小時後，將溶劑於減壓下蒸餾除去。利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)將所獲得之殘渣純化，進而利用製備HPLC(乙腈/水系)進行純化，獲得2-氯-N-甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物252)(20 mg, 產率為40%)。

ESIMS m/z : 509 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3.48 (s, 3H), 7.08 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=4.8$, 7.7 Hz, 1H), 7.59-7.84 (m, 7H), 8.06 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H)。

[實施例248]

2-氯-N-甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(第三丁氧基羰基胺基甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物253)

使2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(第三丁氧基羰基胺基甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物92)(52.8 mg, 0.085 mmol)溶解於乙腈(0.5 mL)、甲醇(0.5 mL)中，於氮氣環境下，於室溫下添加三甲基矽烷基重氮甲烷(2.0 mol/L己烷溶液, 127 μ L, 0.254 mmol)，於同溫度下攪拌30分鐘。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法

(己烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣純化，獲得2-氯-N-甲基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(第三丁氧基羰基胺基甲基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物253)(50.1 mg，產率為93%)。

ESIMS m/z : 637 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.44 (s, 9H), 3.57 (s, 3H), 4.31 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.84 (br s, 1H), 6.76 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.30-7.76 (m, 11H), 8.18 (d, $J=7.0$ Hz, 1H)。

[實施例249]

2,3-二氯-N-{5-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶-2-基}苯磺醯胺(化合物254)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(65.0 mg，1.63 mmol)、二甲氧基乙烷(5.5 mL)、化合物CB(118 mg，0.666 mmol)及依據日本專利特開2006-137723號公報中記載之方法所合成之2,3-二氯-N-(3,5-二氯吡啶-2-基)苯磺醯胺(100 mg，0.269 mmol)，於室溫下攪拌5小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，獲得2,3-二氯-N-{5-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶-2-基}苯磺醯胺(化合物254)(57.3 mg，產率為41%)。

ESIMS m/z : 517, 515, 513 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 6.46 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.35 (dd, $J=5.0, 7.6$ Hz, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.88 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.66 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.79 (br s, 1H)。

[實施例250]

2,3-二氯-N-{6-甲氧基-2-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]

吡啶-3-基}苯磺醯胺(化合物255)

依據實施例2，使6-甲氧基-2-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶-3-胺(化合物HA)(88.7 mg, 0.296 mmol)溶解於吡啶(3.5 mL)中，使用2,3-二氯苯-1-磺醯氯(145 mg, 0.592 mmol)、DMAP(36.0 mg, 0.296 mmol)，於室溫下攪拌3.5小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=40/1)進行純化，獲得2,3-二氯-N-{6-甲氧基-2-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶-3-基}苯磺醯胺(化合物255)(108 mg, 產率為74%)。

ESIMS m/z : 510, 508 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.67 (s, 3H), 6.28 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.25-7.30 (n, 2H), 7.57 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=1.7, 7.9$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J=1.7, 5.0$ Hz, 1H)。

[實施例251]

2,3-二氯-N-{6-氯-2-[1-(吡啶-3-基)丙氧基]吡啶-3-基}苯磺醯胺(化合物256)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(21.0 mg, 0.536 mmol)、二甲氧基乙烷(2.5 mL)、化合物CC(33.0 mg, 0.241 mmol)及依據日本專利特開2006-137723號公報中記載之方法所合成之2,3-二氯-N-(3,5-二氯吡啶-2-基)苯磺醯胺(50.0 mg, 0.134 mmol)，於室溫下攪拌1.8小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，獲

得 2,3-二氯-N-{6-氯-2-[1-(吡啶-3-基)丙氧基]吡啶-3-基}苯磺醯胺(化合物 256)(50.9 mg, 產率為 80%)。

ESIMS m/z : 477, 475 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H), 5.95 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=4.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=7.9, 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=1.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.26 (dd, $J=1.3, 7.9$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J=1.3, 4.9$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=2.3$ Hz, 1H)。

[實施例 252]

2,3-二氯-N-{2-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶并[3,2-b]吡啶-3-基}苯磺醯胺(化合物 257)

依據實施例 90, 使用 60% 氫化鈉(油性)(17.4 mg, 0.435 mmol)、四氫呋喃(3.3 mL)、化合物 CB(39.0 mg, 0.218 mmol)及依據日本專利特開 2006-137723 號公報中記載之方法所合成之 2,3-二氯-N-(2-氯吡啶并[3,2-b]吡啶-3-基)苯磺醯胺(56.6 mg, 0.145 mmol), 於室溫下攪拌 50 分鐘進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化, 獲得 2,3-二氯-N-{2-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶并[3,2-b]吡啶-3-基}苯磺醯胺(化合物 257)(20.4 mg, 產率為 27%)。

ESIMS m/z : 532, 530 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 6.65 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.59 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.79 (s,

1H)。

[實施例 253]

2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基}苯磺醯胺(化合物 258)

依據實施例 37，使 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶并[3,2-b]吡啶(化合物 HB)(40.0 mg，0.117 mmol)溶解於二甲基亞砜(1.6 mL)中，使用 2,3-二氯苯-1-磺醯胺(18.5 mg，0.0819 mmol)、碳酸鉀(16.2 mg，0.117 mmol)，於 150°C 下攪拌 1 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=8/1)進行純化，獲得 2,3-二氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶并[2,3-b]吡啶-2-基}苯磺醯胺(化合物 258)(14.2 mg，產率為 33%)。

(m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.86 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)。

[實施例 254]

2,3-二氯-N-{5-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯基)乙氧基]吡啶-2-基}苯磺醯胺(化合物 259)

依據實施例 90，使用 60%氫化鈉(油性)(29.0 mg，0.725 mmol)、二甲氧基乙烷(3.5 mL)、化合物 CJ(83.0 mg，0.403 mmol)及依據日本專利特開 2006-137723 號公報中記載之方法所合成之 2,3-二氯-N-(3,5-二氯吡啶-2-基)苯磺醯胺(50.0 mg，0.134 mmol)，於室溫下攪拌 3.7 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1，己烷/乙酸乙

酯=2/1)進行純化，獲得2,3-二氯-N-{5-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯基)乙氧基]吡啶-2-基}苯磺醯胺(化合物259)(35.0 mg，產率為48%)。

ESIMS m/z : 542 (M-H)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.82 (s, 3H), 6.40 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J=7.9, 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.26 (dd, $J=1.6, 8.0$ Hz, 1H)。

[實施例255]

2-氯-N-{6,7-二甲基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物260)

步驟1

依據實施例132，使用2,3-二氯-6,7-二甲基喹啉(化合物HC)(300 mg，1.32 mmol)、二甲基亞砜(5 mL)、2-氯苯磺醯胺(253 mg，1.32 mmol)、碳酸鉀(182 mg，1.32 mmol)，於150°C下攪拌2小時後，使用二異丙醚進行漿料純化，獲得2-氯-N-(3-氯-6,7-二甲基喹啉-2-基)苯磺醯胺(360 mg，產率為71%)。

ESIMS m/z : 383 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.40 (s, 6H), 7.32-7.75 (m, 4H), 8.08-8.64 (m, 2H)。

步驟2

依據實施例167，添加60%氫化鈉(油性)(31 mg，0.78 mmol)、四氫呋喃(3 mL)、化合物CB(70 mg，0.39 mmol)、實施例255之步驟1中獲得之2-氯-N-(3-氯-6,7-二甲基喹啉-2-基)苯磺醯胺(100 mg，0.26 mmol)，於80°C下

攪拌 10 小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸甲酯=1/0~1/3)進行純化，繼而使用甲醇進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{6,7-二甲基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 260)(71 mg，產率為 52%)。

ESIMS m/z : 523 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.34 (s, 6H), 2.34-2.47 (m, 1H), 6.72 (br s, 1H), 7.31-7.56 (m, 3H), 7.94 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 12.00 (br s, 1H)。

[實施例 256]

2-氯-N-{6,7-二甲氧基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 261)

步驟 1

依據實施例 167，添加 60% 氫化鈉(油性)(31 mg，0.77 mmol)、四氫呋喃(3 mL)、化合物 CB(75 mg，0.42 mmol)、2,3-二氯-6,7-二甲氧基喹啉(100 mg，0.38 mmol)，於 60°C 下攪拌 8 小時後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=10/1)進行純化，獲得 2-氯-6,7-二甲氧基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(75 mg，產率為 50%)。

ESIMS m/z : 400 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.99 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.76 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.39 (dd, $J=4.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J=1.6, 4.8$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)。

步驟 2

依據實施例 140，使用實施例 256 之步驟 1 中獲得之 2-氯-6,7-二甲氧基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉 (77 mg, 0.19 mmol)、二甲基亞砜 (2 mL)、2-氯苯磺醯胺 (37 mg, 0.19 mmol)、碳酸鉀 (26 mg, 0.19 mmol)，於 150°C 下攪拌 2 小時後，利用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯 = 1/0~1/1) 進行純化，進而使用甲醇進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{6,7-二甲氧基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺 (化合物 261) (71 mg, 產率為 52%)。

ESIMS m/z : 555 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.16 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.49-7.70 (m, 4H), 8.29-8.42 (m, 2H), 8.67 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 12.06 (br s, 1H)。

[實施例 257]

2-氯-N-{6-甲基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺 (化合物 262)

步驟 1

依據實施例 167，添加 60% 氫化鈉 (油性) (84 mg, 2.1 mmol)、四氫呋喃 (2 mL)、化合物 CB (187 mg, 1.1 mmol)、2,3-二氯-6-甲基喹啉 (150 mg, 0.70 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時後，利用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯 = 1/0~3/1) 進行純化，獲得 2-氯-6-甲基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉 (85 mg, 產率為 34%)。

ESIMS m/z : 354 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ):

2.54 (s, 3H), 6.78 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=4.8$, 8.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=2.0$, 8.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J=1.7$, 4.8 Hz, 1H), 8.91 (d, $J=1.7$ Hz, 1H)。

步驟 2

依據實施例 140，使用實施例 257 之步驟 1 中獲得之 2-氯-6-甲基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉 (81 mg, 0.23 mmol)、二甲基亞砷 (2 mL)、2-氯苯磺醯胺 (44 mg, 0.23 mmol)、碳酸鉀 (32 mg, 0.23 mmol)，於 150°C 下攪拌 1 小時後，使用甲醇進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{6-甲基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺 (化合物 262) (92 mg, 產率為 80%)。

ESIMS m/z : 509 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.40 (s, 3H), 7.18 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.52-7.69 (m, 4H), 8.29-8.42 (m, 2H), 8.68 (dd, $J=1.6$, 4.9 Hz, 1H), 9.09 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)。

[實施例 258]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]苯并[g]喹啉-2-基}苯磺醯胺 (化合物 263)

步驟 1

依據實施例 167，添加 60% 氫化鈉 (油性) (48 mg, 1.2 mmol)、四氫呋喃 (8 mL)、二甲基甲醯基醯胺 (8 mL) 之混合溶劑，化合物 CB (117 mg, 0.66 mmol)，2,3-二氯苯并[g]喹啉 (化合物 HD) (150 mg, 0.60 mmol)，於室溫下攪

拌 1 小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化，獲得 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]苯并[g]喹啉(38 mg，產率為 16%)。

ESIMS m/z : 390 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 6.85 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.33-7.73 (m, 3H), 7.90-8.19 (m, 3H), 8.28 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.69 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H)。

步驟 2

依據實施例 140，使用實施例 258 之步驟 1 中獲得之 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]苯并[g]喹啉(71 mg，0.18 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、2-氯苯磺醯胺(35 mg，0.18 mmol)、碳酸鉀(25 mg，0.18 mmol)，於 150°C 下攪拌 3 小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~3/1)進行純化，進而使用甲醇進行漿料純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]苯并[g]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 263)(62 mg，產率為 61%)。

ESIMS m/z : 545 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.18 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.47-7.73 (m, 6H), 7.95-8.43 (m, 6H), 8.67 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

[實施例 259]

2-氯-N-{6,7-二氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 264)

步驟 1

依據實施例 140，使用 2,3,6,7-四氯喹啉(100 mg，0.37

mmol)、二甲基亞碲(2.8 mL)、2-氯苯磺醯胺(72 mg, 0.37 mmol)、碳酸鉀(52 mg, 0.37 mmol), 於150°C下攪拌1小時後, 使用甲醇進行漿料純化, 獲得2,6,7-三氯-3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(136 mg, 產率為87%)。

ESIMS m/z : 424 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.43-7.63 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.48 (m, 1H)。

步驟 2

依據實施例 167, 添加 60% 氫化鈉(油性)(25 mg, 0.63 mmol)、四氫呋喃(5.5 mL)、化合物 CB(67 mg, 0.38 mmol)、實施例 259 之步驟 1 中獲得之 2,6,7-三氯-3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(134 mg, 0.32 mmol), 於室溫下攪拌 2 小時後, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸甲酯=1/0~1/1)進行純化, 繼而使用甲醇進行漿料純化, 獲得 2-氯-N-{6,7-二氯-3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 264)(61 mg, 產率為 34%)。

ESIMS m/z : 564 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.16 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.51-7.91 (m, 6H), 8.28-8.47 (m, 2H), 8.69 (dd, $J=1.6, 4.6$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)。

[實施例 260]

2-氯-N-{8-甲基-3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 265)

步驟 1

依據實施例 167, 添加 60% 氫化鈉(油性)(112 mg, 2.8

mmol)、四氫呋喃(12 mL)、化合物CB(274 mg, 1.6 mmol)、2,3-二氯-5-甲基喹啉(化合物HE)(300 mg, 1.4 mmol), 於室溫下攪拌3小時後, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~4/1)進行純化, 進而使用製備HPLC(乙腈/水系)進行純化, 分別獲得3-氯-5-甲基-2-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(71 mg, 產率為14%)與2-氯-5-甲基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(104 mg, 產率為21%)。

3-氯-5-甲基-2-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉

ESIMS m/z : 354 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.59 (s, 3H), 6.67 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.40-7.59 (m, 3H), 7.74-7.85 (m, 1H), 8.07 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J=1.7$, 5.0 Hz, 1H), 8.94 (d, $J=1.7$ Hz, 1H)。

2-氯-5-甲基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉

ESIMS m/z : 354 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.71 (s, 3H), 6.81 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.37-7.68 (m, 4H), 8.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H)。

步驟2

依據實施例140, 使用實施例260之步驟1中獲得之3-氯-5-甲基-2-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(70 mg, 0.20 mmol)、二甲基亞碲(2 mL)、2-氯苯磺醯胺(38 mg, 0.20 mmol)、碳酸鉀(27 mg, 0.20 mmol), 於150°C下攪拌1小時後, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯

=1/0~1/1)進行純化，獲得2-氯-N-{8-甲基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物265)(52 mg，產率為52%)。

ESIMS m/z : 509 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.45 (s, 3H), 7.09 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 2H), 7.48-7.69 (m, 2H), 8.15-8.43 (m, 2H), 8.64 (dd, $J=1.7, 5.0$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H)。

[實施例261]

2-氯-N-{5-甲基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物266)

依據實施例140，使用實施例260之步驟1中獲得之2-氯-5-甲基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(104 mg，0.29 mmol)、二甲基亞碲(3 mL)、2-氯苯磺醯胺(56 mg，0.29 mmol)、碳酸鉀(41 mg，0.29 mmol)，於150℃下攪拌1小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化，獲得2-氯-N-{5-甲基-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物266)(101 mg，產率為68%)。

ESIMS m/z : 509 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 2.18 (s, 3H), 7.23 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.31-7.70 (m, 7H), 8.32-8.44 (m, 2H), 8.67 (dd, $J=1.7, 5.0$ Hz, 1H), 9.12 (d, $J=1.7$ Hz, 1H)。

[實施例262]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-3-噻喃-4-基)乙氧基]喹

喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物267)

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(36.0 mg，0.904 mmol)、四氫呋喃(3.5 mL)、化合物EH(136 mg，0.678 mmol)、2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AD)(80.0 mg，0.226 mmol)，於室溫至50℃下攪拌5.2小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)進行純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物267)(80.7 mg，產率為70%)。

ESIMS m/z : 520, 518 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.67 (m, 2H), 2.19 (m, 3H), 2.66 (m, 4H), 5.92 (br s, 1H), 7.43-7.52 (m, 6H), 7.68 (m, 1H), 8.15-8.50 (m, 2H)。

[實施例263]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-1,1-二氧化物-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物268)

依據實施例127之步驟，使實施例262中獲得之2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物267)(25.0 mg，0.0483 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)中，使用間氯過苯甲酸(25.0 mg，0.145 mmol)，於室溫下攪拌2.2小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=30/1)進行純化，獲得2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-1,1-二氧化物-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物268)(20.8 mg，產率為78%)。

ESIMS m/z : 552, 550 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃,

δ): 2.20 (m, 1H), 2.33 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 6.03 (br s, 1H), 7.50-7.52 (m, 6H), 7.68 (m, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H)。

[實施例 264]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-1-氧化物-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 269)(化合物 270)

依據實施例 127 之步驟，使實施例 262 中獲得之 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 267)(31.4 mg, 0.0606 mmol)溶解於二氯甲烷(2.5 mL)中，使用間氯過苯甲酸(11.5 mg, 0.0667 mmol)，於室溫下攪拌 4.2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/乙腈=4/1)進行純化，獲得 2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-1-氧化物-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺 ($R_f=0.52$: 化合物 269)(13.6 mg, 產率為 42%)($R_f=0.42$: 化合物 270)(18.8 mg, 產率為 58%)。

化合物 269

ESIMS m/z : 536, 534 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.97 (m, 2H), 2.31-2.58 (m, 5H), 3.11 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 7.35-7.56 (m, 6H), 7.68 (m, 1H), 7.93-8.47 (m, 2H)。

化合物 270

ESIMS m/z : 536, 534 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.75 (m, 2H), 2.35 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 5.97 (m, 1H), 7.37-7.53 (m, 6H), 7.62 (m, 1H), 7.95-8.45 (m, 2H)。

[實施例 265]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-2(1H)吡啶酮-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 271)

依據實施例 37，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-2(1H)吡啶酮-5-基)乙氧基]喹啉(化合物 BT)(70.0 mg，0.190 mmol)、二甲基亞碲(2.0 mL)、化合物 FS(25.6 mg，0.208 mmol)、碳酸鉀(28.7 mg，0.208 mmol)，於 150°C 下攪拌 2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)進行純化，獲得 N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-2(1H)吡啶酮-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 271)(34.0 mg，產率為 39%)。

ESIMS m/z : 457 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.12 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.96-2.04 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.78-3.82 (m, 2H), 6.55-6.64 (m, 2H), 7.56-7.76 (m, 5H), 7.89-7.92 (m, 1H)。

[實施例 266]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-(3,3-二乙氧基丙基)-硫醯胺(化合物 272)

依據實施例 132，使用 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BJ)(400 mg，1.18 mmol)及化合物 GK(266 mg，1.18 mmol)，獲得化合物 272(160 mg，產率為 26%)。

ESIMS m/z : 530 ($M+H$)⁺。

[實施例 267]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-(3-側氧基丙基)-硫醯胺(化合物273)

使實施例266中獲得之化合物272(72.0 mg, 0.136 mmol)溶解於THF(1.50 mL)中，添加1.00 mol/L鹽酸水溶液(1.50 mL)。於室溫下攪拌1.5小時。向反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液使反應停止，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)將殘渣純化，獲得化合物273(41.6 mg, 產率為67%)。

ESIMS m/z: 456 (M+H)⁺。

[實施例268]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-(2-丙炔基)-硫醯胺(化合物274)

依據實施例132，使用化合物BJ(70.0 mg, 0.206 mmol)及化合物GL(28.0 mg, 0.206 mmol)，獲得化合物274(31.0 mg, 產率為26%)。

ESIMS m/z: 438 (M+H)⁺。

[實施例269]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-1,1-二氧化物-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}-丙-1-磺醯胺(化合物275)

步驟1

依據實施例90，使用化合物EH(168 mg, 0.840 mmol)、及化合物AH(120 mg, 0.420 mmol)，獲得N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯

胺(120 mg, 產率為63%)。

ESIMS m/z : 450 ($M+H$)⁺。

步驟2

依據實施例127, 使用上述步驟1中獲得之N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(120 mg, 0.267 mmol), 獲得化合物275(34.0 mg, 產率為27%)。

ESIMS m/z : 482 ($M+H$)⁺。

[實施例270]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(噻唑并-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物276)

依據實施例132, 使用化合物BU(100 mg, 0.290 mmol)及化合物FS(36.0 mg, 0.290 mmol), 獲得化合物276(58.0 mg, 產率為46%)。

ESIMS m/z : 434 ($M+H$)⁺。

[實施例271]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑并-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物277)

依據實施例132, 使用化合物BV(100 mg, 0.290 mmol)及化合物FS(36.0 mg, 0.290 mmol), 獲得化合物277(40.0 mg, 產率為32%)。

ESIMS m/z : 430 ($M+H$)⁺。

[實施例272]

N-{3-[1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}

丙-1-磺醯胺(化合物 278)

依據實施例 132，使用化合物 BW(100 mg，0.270 mmol) 及化合物 FS(33.0 mg，0.270 mmol)，獲得化合物 278(54.0 mg，產率為 44%)。

ESIMS m/z : 461 ($M+H$)⁺。

[實施例 273]

2-甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[3-(丙基磺醯胺)喹啉-2-基氧基]乙基}吡啶 1-氧化物(化合物 279)

依據實施例 206，使用實施例 187 中獲得之化合物 192(100 mg，0.227 mmol)，獲得化合物 279(91.0 mg，88%)。

ESIMS m/z : 456 ($M+H$)⁺。

[實施例 274]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-丙基-磺醯胺(化合物 280)

依據實施例 132，使用化合物 BM(200 mg，0.560 mmol) 及化合物 GD(78.0 mg，0.560 mmol)，獲得化合物 280(137 mg，產率為 54%)。

ESIMS m/z : 456 ($M+H$)⁺。

[實施例 275]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(噻唑并-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-丙基-磺醯胺(化合物 281)

依據實施例 132，使用化合物 BU(100 mg，0.290 mmol) 及化合物 GD(40.0 mg，0.290 mmol)，獲得化合物 281(47.0

mg，產率為36%)。

ESIMS m/z : 448 (M+H)⁺。

[實施例276]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑并-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-丙基-硫醯胺(化合物282)

依據實施例132，使用化合物BV(100 mg，0.290 mmol)及化合物GD(40.0 mg，0.290 mmol)，獲得化合物282(46.0 mg，產率為36%)。

ESIMS m/z : 445 (M+H)⁺。

[實施例277]

N-{3-[1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-N'-丙基-硫醯胺(化合物283)

依據實施例132，使用化合物BW(100 mg，0.270 mmol)及化合物GD(37.0 mg，0.270 mmol)，獲得化合物283(39.0 mg，產率為31%)。

ESIMS m/z : 476 (M+H)⁺。

[實施例278]

2-甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[3-(N-丙基胺磺醯基胺基)喹啉-2-基氧基]乙基}吡啶1-氧化物(化合物284)

依據實施例206，使用實施例274中獲得之化合物280(93.0 mg，0.200 mmol)，獲得化合物284(61.0 mg，65%)。

ESIMS m/z : 472 (M+H)⁺。

[實施例279]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-環丙基-硫醯胺(化合物285)

依據實施例132，使用化合物BM(200 mg，0.560 mmol)及化合物FZ(78.0 mg，0.560 mmol)，獲得化合物285(109 mg，產率為43%)。

ESIMS m/z: 454 (M+H)⁺。

[實施例280]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(噻唑并-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-環丙基-硫醯胺(化合物286)

依據實施例132，使用化合物BU(100 mg，0.290 mmol)及化合物FZ(39.0 mg，0.290 mmol)，獲得化合物286(51.0 mg，產率為40%)。

ESIMS m/z: 446 (M+H)⁺。

[實施例281]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑并-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-環丙基-硫醯胺(化合物287)

依據實施例132，使用化合物BV(100 mg，0.290 mmol)及化合物FZ(40.0 mg，0.290 mmol)，獲得化合物287(51.0 mg，產率為40%)。

ESIMS m/z: 443 (M+H)⁺。

[實施例282]

N-{3-[1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-N'-環丙基-硫醯胺(化合物288)

依據實施例132，使用化合物BW(100 mg，0.270 mmol)

及化合物FZ(36.0 mg, 0.270 mmol), 獲得化合物288(48.0 mg, 產率為38%)。

ESIMS m/z : 474 (M+H)⁺。

[實施例283]

5-{1-[3-(N-環丙基胺磺醯基胺基)喹啉-2-基氧基]-2,2,2-三氟乙基}-2-甲基吡啶1-氧化物(化合物289)

依據實施例206, 使用實施例279中獲得之化合物285(73.0 mg, 0.160 mmol), 獲得化合物289(41.0 mg, 55%)。

ESIMS m/z : 470 (M+H)⁺。

[實施例284]

N-{3-[1-(3-氟基苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物290)

依據實施例132, 使用化合物BX(100 mg, 0.280 mmol)及化合物FS(34.0 mg, 0.280 mmol), 獲得化合物290(53.0 mg, 產率為43%)。

ESIMS m/z : 451 (M+H)⁺。

[實施例285]

N-{3-[1-(3-氟基苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-N'-丙基-硫醯胺(化合物291)

依據實施例132, 使用化合物BX(100 mg, 0.280 mmol)及化合物GD(38.0 mg, 0.280 mmol), 獲得化合物291(39.0 mg, 產率為31%)。

ESIMS m/z : 466 (M+H)⁺。

[實施例286]

N-{3-[1-(4-氟基苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-N'-丙基-硫醯胺(化合物292)

依據實施例132，使用化合物BO(85.0 mg，0.230 mmol)及化合物GD(32.0 mg，0.230 mmol)，獲得化合物292(31.0 mg，產率為24%)。

ESIMS m/z : 466 (M+H)⁺。

[實施例287]

N-{3-[1-(3-氟基苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-N'-環丙基-硫醯胺(化合物293)

依據實施例132，使用化合物BX(100 mg，0.270 mmol)及化合物FZ(37.0 mg，0.270 mmol)，獲得化合物293(57.0 mg，產率為46%)。

ESIMS m/z : 464 (M+H)⁺。

[實施例288]

N-{3-[1-(4-氟基苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}-N'-丙基-硫醯胺(化合物294)

依據實施例132，使用化合物BO(90.0 mg，0.250 mmol)及化合物FZ(34.0 mg，0.250 mmol)，獲得化合物294(47.0 mg，產率為41%)。

ESIMS m/z : 464 (M+H)⁺。

[實施例289]

3-{N-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}胺磺醯基丙酸苄酯(化合物295)

依據實施例132，使用化合物BJ(500 mg，1.47 mmol)及

化合物 GM(379 mg, 1.47 mmol), 獲得化合物 295(420 mg, 產率為 51%)。

ESIMS m/z : 561 ($M+H$)⁺。

[實施例 290]

3-{N-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}胺磺醯基丙酸(化合物 296)

使實施例 289 中獲得之化合物 295(380 mg, 0.680 mmol) 溶解於甲醇(3.00 mL)中後, 添加 2.00 mol/L 之氫氧化鈉水溶液(3.00 mL), 於室溫下攪拌 1 小時。向反應液中添加 2.00 mol/L 鹽酸水溶液進行中和, 使反應停止後, 以乙酸乙酯進行萃取, 以飽和食鹽水進行清洗後, 以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇=1/0~14/1)將殘渣純化, 獲得化合物 296(308 mg, 產率為 37%)。

ESIMS m/z : 471 ($M+H$)⁺。

[實施例 291]

N-乙基-N-甲基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-硫醯胺(化合物 297)

依據實施例 132, 使用化合物 BJ(100 mg, 0.290 mmol) 及化合物 GN(45 mg, 0.290 mmol), 獲得化合物 297(54.0 mg, 產率為 41%)。

ESIMS m/z : 456 ($M+H$)⁺。

[實施例 292]

N-二乙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-

2-基}-硫鹽胺(化合物298)

依據實施例132，使用化合物BJ(100 mg，0.290 mmol)及化合物GO(53.0 mg，0.290 mmol)，獲得化合物298(61.0 mg，產率為44%)。

ESIMS m/z : 484 (M+H)⁺。

[實施例293]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}-N'-環丙基-硫鹽胺(化合物299)

依據實施例132，使用化合物BQ(150 mg，0.430 mmol)及化合物FZ(59.0 mg，0.430 mmol)，獲得化合物299(45.8 mg，產率為24%)。

ESIMS m/z : 447 (M+H)⁺。

[實施例294]

2-甲氧基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}乙磺鹽胺(化合物300)

依據實施例132，使用化合物BJ(100 mg，0.290 mmol)及化合物GP(41.0 mg，0.290 mmol)，獲得化合物300(34.0 mg，產率為26%)。

ESIMS m/z : 443 (M+H)⁺。

[實施例295]

3-甲氧基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺鹽胺(化合物301)

依據實施例132，使用化合物BJ(100 mg，0.290 mmol)及化合物GQ(45.0 mg，0.290 mmol)，獲得化合物301(42.8

mg，產率為31%)。

ESIMS m/z : 457 (M+H)⁺。

[實施例 296]

N-{3-[1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 302)

依據實施例 90，使用化合物 CP(147 mg，0.700 mmol)及化合物 AH(100 mg，0.350 mmol)，獲得化合物 302(106 mg，產率為66%)。

ESIMS m/z : 460 (M+H)⁺。

[實施例 297]

1-環丙基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}甲磺醯胺(化合物 303)

依據實施例 132，使用化合物 BJ(150 mg，0.440 mmol)及化合物 GS(60.0 mg，0.440 mmol)，獲得化合物 303(116 mg，產率為60%)。

ESIMS m/z : 439 (M+H)⁺。

[實施例 298]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}-2-丙烯-1-磺醯胺(化合物 304)

依據實施例 132，使用化合物 BJ(123 mg，0.360 mmol)及化合物 GT(44.0 mg，0.360 mmol)，獲得化合物 304(92.2 mg，產率為61%)。

ESIMS m/z : 425 (M+H)⁺。

[實施例 299]

1-環丙基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}甲磺醯胺(化合物305)

依據實施例132，使用化合物BM(90.0 mg，0.250 mmol)及化合物GS(35.0 mg，0.250 mmol)，獲得化合物305(68.0 mg，產率為60%)。

ESIMS m/z : 453 (M+H)⁺。

[實施例300]

1-環丙基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基噻唑并-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}甲磺醯胺(化合物306)

依據實施例132，使用化合物BY(90.0 mg，0.250 mmol)及化合物GS(34.0 mg，0.250 mmol)，獲得化合物306(68.0 mg，產率為60%)。

ESIMS m/z : 459 (M+H)⁺。

[實施例301]

(R)-1-環丙基-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}甲磺醯胺(化合物307)

依據實施例132，使用化合物BZ(177 mg，0.520 mmol)及化合物GS(70.0 mg，0.520 mmol)，獲得化合物307(90.0 mg，產率為40%)。

ESIMS m/z : 439 (M+H)⁺。

[實施例302]

1-環丙基-N-{3-[1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}甲磺醯胺(化合物308)

依據實施例132，使用化合物BW(90.0 mg，0.240 mmol)

及化合物 GS(33.0 mg, 0.240 mmol), 獲得化合物 308(35.0 mg, 產率為 31%)。

ESIMS m/z : 473 (M+H)⁺。

[實施例 303]

1-環丙基-N-{3-[1-(3-氟基苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉-2-基}甲磺醯胺(化合物 309)

依據實施例 132, 使用化合物 BX(90.0 mg, 0.240 mmol) 及化合物 GS(33.0 mg, 0.240 mmol), 獲得化合物 309(45.0 mg, 產率為 39%)。

ESIMS m/z : 463 (M+H)⁺。

[實施例 304]

(S)-2-氯-N-3-{(2,2,2-三氟-1-苯基乙氧基)喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 310)

依據實施例 8, 使用化合物 AD(70.0 mg, 0.198 mmol), 獲得化合物 310(59.7 mg, 產率為 61%)。

ESIMS m/z : 493 (M+H)⁺。

[實施例 305]

(R)-2-氯-N-3-{(2,2,2-三氟-1-苯基乙氧基)喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 311)

依據實施例 8, 使用化合物 AD(70.0 mg, 0.198 mmol), 獲得化合物 311(72.5 mg, 產率為 74%)。

ESIMS m/z : 493 (M+H)⁺。

[實施例 306]

(R)-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}

丙-1-磺醯胺(化合物312)

依據實施例8，使用化合物AH(80.5 mg，0.282 mmol)及化合物EU(59.8 mg，0.338 mmol)，獲得化合物312(42.6 mg，產率為38%)。

$[\alpha]_D^{20} = -118$ (CHCl₃, c=1.00);

ESIMS m/z: 427 (M+H)⁺。

[實施例307]

(S)-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}

丙-1-磺醯胺(化合物313)

依據實施例8，使用化合物AH(88.1 mg，0.308 mmol)及化合物EV(65.6 mg，0.370 mmol)，獲得化合物313(49.5 mg，產率為38%)。

$[\alpha]_D^{20} = +122$ (CHCl₃, c=1.00); ESIMS m/z: 427 (M+H)⁺。

[實施例308]

(R)-N-丙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}硫醯胺(化合物314)

依據實施例37，使用化合物BZ(251 mg，0.739 mmol)、及化合物GD(102 mg，0.739 mmol)，獲得化合物314(131 mg，40%)。

ESIMS m/z: 442 (M+H)⁺。

[實施例309]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物315)

依據實施例8，使用化合物AH(57.0 mg，0.200 mmol)、

及化合物EX(59.0 mg, 0.300 mmol), 獲得化合物315(30.0 mg, 產率為34%)。

ESIMS m/z : 447 (M+H)⁺。

[實施例310]

2-氯-N-3-{[2,2,2-三氟-1-(2-甲基噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物316)

依據實施例8, 使用化合物AD(106 mg, 0.300 mmol)、及化合物EX(89.0 mg, 0.450 mmol), 獲得化合物316(70.0 mg, 產率為45%)。

ESIMS m/z : 515 (M+H)⁺。

[實施例311]

(R)-N-環丙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}硫磺醯胺(化合物317)

依據實施例37, 使用化合物BZ(223 mg, 0.656 mmol)、及化合物FZ(89.4 mg, 0.656 mmol), 獲得化合物317(172 mg, 產率為60%)。

ESIMS m/z : 440 (M+H)⁺。

[實施例312]

2-氯-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-2(1H)吡啶酮-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物318)

依據實施例37, 使用化合物BAA(71.0 mg, 0.190 mmol), 獲得化合物318(15.0 mg, 產率為15%)。

ESIMS m/z : 524 (M+H)⁺。

[實施例313]

(R)-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物319)

依據實施例8，使用化合物AH(429 mg，1.50 mmol)、及化合物EZ(344 mg，1.80 mmol)，獲得化合物319(420 mg，產率為63%)。

ESIMS m/z : 441 ($M+H$)⁺。

[實施例314]

(S)-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物320)

依據實施例8，使用化合物AH(429 mg，1.50 mmol)、及化合物EAA(344 mg，1.80 mmol)，獲得化合物320(395 mg，產率為60%)。

ESIMS m/z : 441 ($M+H$)⁺。

[實施例315]

2-氯-N-{3-[(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物321)

依據實施例37，使用化合物BAB(102 mg，0.221 mmol)，獲得化合物321(15.7 mg，產率為15%)。

ESIMS m/z : 486 ($M+H$)⁺。

[實施例316]

N-{3[(1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-基)氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物322)

依據實施例37，使用化合物BAB(307 mg，0.664 mmol)、及化合物FS(81.8 mg，0.664 mmol)，獲得化合物

322(44.9 mg, 產率為15%)。

ESIMS m/z : 418 (M+H)⁺。

[實施例317]

N-丙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基噻唑-5-基)乙氧基]噻吩-2-基}硫醯胺(化合物323)

依據實施例37, 使用化合物BY(108 mg, 0.300 mmol)、及化合物GD(62.0 mg, 0.450 mmol), 獲得化合物323(55.0 mg, 產率為40%)。

ESIMS m/z : 462 (M+H)⁺。

[實施例318]

N-環丙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基噻唑-5-基)乙氧基]噻吩-2-基}硫醯胺(化合物324)

依據實施例37, 使用化合物BY(108 mg, 0.300 mmol)、及化合物FZ(61.0 mg, 0.450 mmol), 獲得化合物324(42.0 mg, 產率為30%)。

ESIMS m/z : 460 (M+H)⁺。

[實施例319]

2-氯-N-3-{[2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]噻吩-2-基}苯磺醯胺(化合物325)

依據實施例8, 使用化合物AD(70.0 mg, 0.198 mmol)、及化合物EAC(58.6 mg, 0.297 mmol), 獲得化合物325(91.2 mg, 產率為89%)。

ESIMS m/z : 515 (M+H)⁺。

[實施例320]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物326)

依據實施例8，使用化合物AH(70.0 mg，0.245 mmol)、及化合物EAC(72.5 mg，0.367 mmol)，獲得化合物326(85.4 mg，產率為78%)。

ESIMS m/z: 447 (M+H)⁺。

[實施例321]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物327)

步驟1

依據實施例8，使用化合物AH(1.00 g，3.50 mmol)、及化合物EAB(1.33 mg，4.20 mmol)，獲得N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-苄氧基羰基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(1.88 g，產率為95%)。

步驟2

使10%鈹/碳(15.0 mg)懸浮於四氫呋喃(1.0 mL)中，添加N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-苄氧基羰基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(150 mg，0.245 mmol)之四氫呋喃溶液(2.0 mL)，於氫氣流下，於室溫下攪拌3天。向反應液中添加10%鈹/碳(15.0 mg)、及乙醇(2.0 mL)，於氫氣流下，於室溫下攪拌8小時。以矽藻土將反應液過濾，於減壓下將溶劑蒸餾除去。利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=9/1)將殘渣進行純化，獲得化合物327(38.7 mg，產率為37%)。

ESIMS m/z: 433 (M+H)⁺。

[實施例 322]

N-丙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}硫醯胺(化合物 328)

依據實施例 37，使用化合物 BAC(78.4 mg，0.218 mmol)、及化合物 GD(30.1 mg，0.218 mmol)，獲得化合物 328(42.1 mg，產率為 42%)。

ESIMS m/z: 462 (M+H)⁺。

[實施例 323]

N-環丙基-N'-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}硫醯胺(化合物 329)

依據實施例 37，使用化合物 BAC(82.1 mg，0.228 mmol)、及化合物 FZ(31.1 mg，0.228 mmol)，獲得化合物 329(38.1 mg，產率為 36%)。

ESIMS m/z: 460 (M+H)⁺。

[實施例 324]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-乙醯基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 330)

使化合物 327(59.0 mg，0.136 mmol)溶解於吡啶(0.5 mL)中，添加乙酸酐(0.5 mL)，於室溫下攪拌 1.5 小時後，添加水使反應停止，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=19/1)將殘渣進行純化，獲得 N-乙醯基-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-乙醯基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(55.8 mg)。使所

獲得之化合物(55.8 mg)溶解於甲醇(1.0 mL)中，添加碳酸鉀(56.4 mg, 0.408 mmol)，於室溫下攪拌4小時後，添加水使反應停止，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)將殘渣進行純化，獲得化合物330(50.8 mg，產率為79%)。

ESIMS m/z : 475 ($M+H$)⁺。

[實施例325]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(5-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物331)

依據實施例8，使用化合物AH(100 mg, 0.350 mmol)、及化合物EAD(201 mg, 1.05 mmol)，獲得化合物331(30.0 mg，產率為19%)。

ESIMS m/z : 441 ($M+H$)⁺。

[實施例326]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(5-氟吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物332)

依據實施例37，使用化合物BAD(100 mg, 0.280 mmol)、及化合物FS(34.4 mg, 0.280 mmol)，獲得化合物332(52.8 mg，產率為42%)。

ESIMS m/z : 445 ($M+H$)⁺。

[實施例327]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-2(1H)吡啶酮-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物333)

依據實施例 37，使用化合物 BAA(384 mg，1.04 mmol)、及化合物 FS(192 mg，1.56 mmol)，獲得化合物 333(15.0 mg，產率為 3%)。

ESIMS m/z: 457 (M+H)⁺。

[實施例 328]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(5-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 334)

依據實施例 8，使用化合物 AH(86.0 mg，0.300 mmol)、及化合物 CV(93.0 mg，0.450 mmol)，獲得化合物 334(34.0 mg，產率為 25%)。

ESIMS m/z: 457 (M+H)⁺。

[實施例 329]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(5-氯吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 335)

依據實施例 8，使用化合物 AH(129 mg，0.450 mmol)、及化合物 EAF(64.0 mg，0.300 mmol)，獲得化合物 335(40.0 mg，產率為 29%)。

ESIMS m/z: 461 (M+H)⁺。

[實施例 330]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲磺醯基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 336)

依據實施例 8，使用化合物 AH(51.3 mg，0.180 mmol)、及化合物 EAG(70.3 mg，0.269 mmol)，獲得化合物 336(57.0 mg，產率為 62%)。

ESIMS m/z : 511 ($M+H$)⁺。

[實施例 331]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲氧基羰基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 337)

依據實施例 8，使用化合物 AH(35.1 mg，0.122 mmol)、及化合物 EAH(44.4 mg，0.184 mmol)，獲得化合物 337 (58.9 mg，產率為 98%)。

ESIMS m/z : 491 ($M+H$)⁺。

[實施例 332]

2-氯-N-3-{[2,2,2-三氟-1-(5-氯吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 338)

依據實施例 8，使用化合物 AD(159 mg，0.450 mmol)、及化合物 EAF(64.0 mg，0.300 mmol)，獲得化合物 338 (37.0 mg，產率為 23%)。

ESIMS m/z : 528 ($M+H$)⁺。

[實施例 333]

2-氯-N-3-{[2,2,2-三氟-1-(5-氯吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 339)

依據實施例 37，使用化合物 BAD(107 mg，0.300 mmol)，獲得化合物 339(69.0 mg，產率為 49%)。

ESIMS m/z : 513 ($M+H$)⁺。

[實施例 334]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-丙醯基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 340)

依據實施例8，使用化合物AH(106 mg，0.370 mmol)、及化合物EAI(133 mg，0.555 mmol)，獲得化合物340(159 mg，產率為88%)。

ESIMS m/z : 489 (M+H)⁺。

[實施例335]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-環丙烷羰基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物341)

依據實施例8，使用化合物AH(122 mg，0.427 mmol)、及化合物EAJ(161 mg，0.640 mmol)，獲得化合物341(182 mg，產率為85%)。

ESIMS m/z : 501 (M+H)⁺。

[實施例336]

(S)-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物342)

依據實施例8，使用化合物AH(486 mg，1.70 mmol)、及化合物EAK(402 mg，2.04 mmol)，獲得化合物342(355 mg，產率為47%)。

ESIMS m/z : 447 (M+H)⁺。

[實施例337]

(R)-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基噻唑-5-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物343)

依據實施例8，使用化合物AH(486 mg，1.70 mmol)、及化合物EAL(402 mg，2.04 mmol)，獲得化合物343(450 mg，產率為59%)。

ESIMS m/z : 447 ($M+H$)⁺。

[實施例 338]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基噻唑-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 344)

依據實施例 37，使用化合物 BAE(70.0 mg，0.195 mmol)、及化合物 FS(28.7 mg，0.233 mmol)，獲得化合物 344(70.3 mg，產率為 81%)。

ESIMS m/z : 447 ($M+H$)⁺。

[實施例 339]

N-{3-[(2-甲基噻唑-5-基)甲氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 345)

依據實施例 8，使用化合物 AH(486 mg，1.70 mmol)、及化合物 EAM(402 mg，2.04 mmol)，獲得化合物 345(71.9 mg，產率為 76%)。

ESIMS m/z : 379 ($M+H$)⁺。

[實施例 340]

(S)-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 346)、及
(R)-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 347)

利用製備高效液相層析法(CHIRALPAK(註冊商標)IC，己烷/乙酸乙酯=9/1)將化合物 215 分離，藉此獲得化合物 346、及化合物 347。

化合物 346

ESIMS m/z : 434 ($M+H$)⁺。

化合物 347

ESIMS m/z : 434 ($M+H$)⁺。

[實施例 341]

(R)-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(6-氯吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 348)

利用製備高效液相層析法(CHIRALPAK(註冊商標)IC，己烷/乙酸乙酯=9/1)將化合物 278 分離，藉此獲得化合物 348。

[實施例 342]

(R)-N-{3-[2,2,2-三氟-1-(3-氰基苯基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 349)

利用製備高效液相層析法(CHIRALPAK(註冊商標)IC，己烷/乙酸乙酯=9/1)將化合物 290 分離，藉此獲得化合物 349。

[實施例 343]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物 350)

依據實施例 37，使用化合物 BAF(70.0 mg，0.192 mmol)、及化合物 FS(28.4 mg，0.230 mmol)，獲得化合物 350(55.4 mg，產率為 64%)。

ESIMS m/z : 452 ($M+H$)⁺。

[實施例 344]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-氰基四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹

喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物351)

依據實施例37，使用化合物BAG(70.0 mg，0.188 mmol)、及化合物FS(27.8 mg，0.226 mmol)，獲得化合物351(76.9 mg，產率為89%)。

ESIMS m/z : 459 (M+H)⁺。

[實施例345]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物352)

依據實施例8，使用化合物AH(70.0 mg，0.245 mmol)、及化合物EAP(73.5 mg，0.367 mmol)，獲得化合物352(14.9 mg，產率為14%)。

ESIMS m/z : 450 (M+H)⁺。

[實施例346]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物353)

依據實施例8，使用化合物AH(70.0 mg，0.245 mmol)、及化合物EAQ(78.6 mg，0.367 mmol)，獲得化合物353(83.1 mg，產率為73%)。

ESIMS m/z : 464 (M+H)⁺。

[實施例347]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-乙醯基-4-氟吡啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物354)

依據實施例8，使用化合物AH(70.0 mg，0.245 mmol)、及化合物EAR(89.4 mg，0.367 mmol)，獲得化合物

354(43.0 mg, 產率為36%)。

ESIMS m/z : 493 ($M+H$)⁺。

[實施例348]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟-1-甲磺醯基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物355)

依據實施例37, 使用化合物BAH(74.6 mg, 0.169 mmol)、及化合物FS(22.9 mg, 0.186 mmol), 獲得化合物355(58.1 mg, 產率為65%)。

ESIMS m/z : 529 ($M+H$)⁺。

[實施例349]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-乙醯基-4-甲基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物356)

依據實施例8, 使用化合物AH(67.0 mg, 0.245 mmol)、及化合物EAT(84.1 mg, 0.352 mmol), 獲得化合物356(66.7 mg, 產率為58%)。

ESIMS m/z : 489 ($M+H$)⁺。

[實施例350]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲磺醯基-4-甲基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物357)

依據實施例37, 使用化合物BAI(140 mg, 0.320 mmol)、及化合物FS(39.4 mg, 0.320 mmol), 獲得化合物357(64.8 mg, 產率為39%)。

ESIMS m/z : 525 ($M+H$)⁺。

[實施例351]

N-{2-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-3-基}丙-1-磺醯胺(化合物358)

使化合物HF(105 mg, 0.330 mmol)溶解於吡啶(1.05 mL)中，添加丙-1-磺醯氯(0.111 mL, 0.990 mmol)，於室溫下攪拌17小時。添加氯化銨水溶液使反應停止後，將有機層以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~3/1)將殘渣純化，獲得化合物358(80.0 mg, 產率為57%)。

ESIMS m/z: 426 (M+H)⁺。

[實施例352]

2-(1,1-二側氧基異噻唑啉-2-基)-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物359)

依據實施例132，使用化合物BJ(55.0 mg, 0.163 mmol)、及化合物GR(25.7 mg, 0.163 mmol)，獲得化合物359(42.0 mg, 產率為61%)。

ESIMS m/z: 425 (M+H)⁺。

[實施例353]

2-氯-N-{2-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-3-基}苯磺醯胺(化合物360)

依據實施例351，使用化合物HF(105 mg, 0.330 mmol)，獲得化合物360(110 mg, 產率為68%)。

ESIMS m/z: 494 (M+H)⁺。

[實施例354]

N-{3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基}丙-1-磺醯胺(化合物361)

步驟1

使化合物HG(830 mg, 4.15 mmol)溶解於DMF(30.0 mL)中，添加碳酸銨(2.39 g, 24.9 mmol)，於60°C下加熱攪拌10分鐘。向所獲得之反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水溶液，使用乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，使用二異丙醚將殘渣進行漿料純化，獲得3-氯吡啶并[3,4-b]吡啶-2-胺(479 mg, 產率為64%)。

ESIMS m/z: 181 (M+H)⁺。

步驟2

依據實施例90，使用化合物CB(441 mg, 2.49 mmol)、及步驟1中獲得之3-氯吡啶并[3,4-b]吡啶-2-胺(150 mg, 0.830 mmol)，獲得3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶并[3,4-b]吡啶-2-胺(106 mg, 產率為40%)。

ESIMS m/z: 322 (M+H)⁺。

步驟3

使步驟2中獲得之3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶并[3,4-b]吡啶-2-胺(100 mg, 0.310 mmol)溶解於THF(2.50 mL)中，添加丙-1-磺醯氯(0.094 mL, 0.840 mmol)及60%氫化鈉(油性)(23.0 mg, 0.560 mmol)，於80°C下加熱攪拌4小時。向所獲得之反應混合物添加水，使反應停止，使用乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗

後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~16/1)進行純化，獲得化合物361(40.0 mg，產率為30%)。

ESIMS m/z : 428 ($M+H$)⁺。

[實施例355]

2-氯-N-{2-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基}苯磺醯胺(化合物362)

依據實施例354之步驟3，使用實施例354之步驟2中獲得之3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶并[3,4-b]吡啶-2-胺(90 mg，0.280 mmol)，獲得化合物362(59.0 mg，0.280 mmol)。

ESIMS m/z : 496 ($M+H$)⁺。

(參考例6-1)

2,3-二氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物AA)

使2,3-二氯喹啉(1.00 g，5.02 mmol)、2,3-二氯苯磺醯胺(1.41 g，5.02 mmol)、碳酸鉀(694 mg，5.02 mmol)懸浮於二甲基亞碲(30 mL)中，於150℃下攪拌3小時。將反應溶液緩慢添加至1%乙酸水溶液與冰之混合物(300 mL)中，攪拌3小時。將所生成之固體過濾取出，以水進行清洗後，以二異丙醚進行漿料純化，獲得2,3-二氯-N-{3-氯喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物AA)(1.53 g，產率為78%)。

ESIMS m/z : 389 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.39-7.72 (m, 2H), 7.90 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.21-8.50 (m, 1.5 H), 12.18 (br s, 0.5H)。

(參考例 6-2)

N-(3-氯喹啉-2-基)-4-甲基苯磺醯胺(化合物 AB)

依據實施例 6-1 之步驟，使 2,3-二氯喹啉(1.00 g, 5.02 mmol)溶解於二甲基亞砜(30 mL)中，使用 4-甲基苯-1-磺醯胺(860 mg, 5.02 mmol)、碳酸鉀(694 mg, 5.02 mmol)，於 150°C 下攪拌 4.2 小時進行反應後，以二異丙醚進行漿料純化，獲得 N-(3-氯喹啉-2-基)-4-甲基苯磺醯胺(化合物 AB)(1.24 g, 產率為 74%)。

ESIMS m/z : 336, 334 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.42 (s, 3H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.61-7.70 (m, 2H), 7.87 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 8.03 (br s, 1H), 8.19 (d, $J=7.7$ Hz, 2H)。

(參考例 6-3)

2-(三氟甲基)-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AC)

向 7 mol/L 氫/甲醇溶液(4.0 mL)中添加 2-(1-三氟甲基)苯磺醯氯(200 mg, 0.818 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，向殘渣中添加 2,3-二氯喹啉(162 mg, 0.818 mmol)、碳酸鉀(113 mg, 0.818 mmol)、二甲基亞砜(5.0 mL)，於 150°C 下攪拌 1 小時。將反應溶液緩慢添加至 1% 乙酸水溶液與冰之混合物(50 mL)中，攪拌 3 小時。將所生成之固體過濾取出，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化後，進而以己烷進行漿料純化，獲得 2-(三氟甲基)-N-{3-氯喹啉-2-基}苯磺醯胺(化合物 AC)(97.0 mg, 產率為 31%)。

ESIMS m/z : 388 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.30-7.89 (m, 8H), 8.69 (s, 1H)。

(參考例 6-4)

2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD)

依據實施例 6-1 之步驟，使 2,3-二氯喹啉 (5.00 g, 25.1 mmol) 溶解於二甲基亞砜 (100 mL) 中，使用 2-氯苯-1-磺醯胺 (4.81 g, 25.1 mmol)、碳酸鉀 (3.47 g, 25.1 mmol)，於 150°C 下攪拌 3 小時進行反應後，以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)苯磺醯胺(化合物 AD) (8.30 g, 產率為 93%)。

ESIMS m/z : 354, 352 ($M-H$)⁻; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.51-7.64 (m, 6H), 7.87 (dd, $J=1.1$, 7.7 Hz, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H)。

(參考例 6-5)

N-(3-氯喹啉-2-基)-2-氯苯磺醯胺(化合物 AE)

依據參考例 6-1，添加 2,3-二氯喹啉 (80 mg, 0.40 mmol)、二甲基亞砜 (2 mL)、2-氯苯磺醯胺 (70 mg, 0.40 mmol)、碳酸鉀 (56 mg, 0.40 mmol)，於 150°C 下攪拌 1.5 小時，獲得 N-(3-氯喹啉-2-基)-2-氯苯磺醯胺(化合物 AE) (101 mg, 產率為 75%)。

ESIMS m/z : 338 ($M+H$)⁺。

(參考例 6-6)

5-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺
(化合物 AF)

依據參考例 6-1，添加 2,3-二氯喹啉(600 mg，3.0 mmol)、二甲基亞碲(6 mL)、化合物 FB(632 mg，3.0 mmol)、碳酸鉀(416 mg，3.0 mmol)，於 150℃ 下攪拌 1 小時，獲得 5-氯-N-(3-氯喹啉-2-基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-4-磺醯胺(化合物 AF)(958 mg，產率為 86%)。

ESIMS m/z : 373 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.60 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 7.52-8.30 (m, 4H)。

(參考例 6-7)

N-(3-氯喹啉-2-基)-3,5-二甲基異喹啉-4-磺醯胺(化合物 AG)

依據參考例 6-1，添加 2,3-二氯喹啉(600 mg，3.0 mmol)、二甲基亞碲(6 mL)、化合物 FC(531 mg，3.0 mmol)、碳酸鉀(416 mg，3.0 mmol)，於 150℃ 下攪拌 1 小時，獲得 N-(3-氯喹啉-2-基)-3,5-二甲基異喹啉-4-磺醯胺(化合物 AG)(873 mg，產率為 86%)。

ESIMS m/z : 339 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.56 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.59-8.01 (m, 4H)。

(參考例 6-8)

N-(3-氯喹啉-2-基)丙-1-磺醯胺(化合物 AH)

依據參考例 6-1，添加 2,3-二氯喹啉(836 mg，4.2 mmol)、二甲基亞碲(8 mL)、化合物 FS(517 mg，4.2 mmol)、碳酸鉀(580 mg，4.2 mmol)，於 150℃ 下攪拌 1 小時，獲得 N-(3-氯喹啉-2-基)丙-1-磺醯胺(化合物 AH)(1.1 g，產率為 92%)。

ESIMS m/z : 286 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.12 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.92-2.06 (m, 2H), 3.77 (br s, 2H), 7.39-8.09 (m, 4H)。

(參考例 7-1)

2-胺基-3-[(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉(化合物 BA)

步驟 1

於不鏽鋼製封管容器中，使 2,3-二氯喹啉(9.90 g, 50.0 mmol)與碳酸銨(24.3 g, 300 mmol)懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中，於 60°C 下攪拌 72 小時。向反應液中添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2-胺基-3-氯喹啉(2.41 g, 產率為 27%)。

ESIMS m/z : 180 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 5.37 (br s, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 7.84-7.87 (m, 1H)。

步驟 2

使 3-吡啶甲醇(487 μ L, 5.01 mmol)溶解於四氫呋喃(6.0 mL)中，於氮氣環境下，於 0°C 下添加 60% 氫化鈉(油性)(200 mg, 5.01 mmol)。於同溫度下攪拌 15 分鐘後，添加 2-胺基-3-氯喹啉(300 mg, 1.67 mmol)，於室溫下攪拌 14 小時。繼而，向反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸

鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)將殘渣純化後，進而以二異丙醚進行漿料純化，獲得2-胺基-3-[(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉(化合物BA)(383 mg，產率為91%)。

ESIMS m/z : 443 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 5.20 (br s, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.32-7.48 (m, 3H), 7.62 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 8.62 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)。

(參考例 7-2)

2-胺基-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]喹啉(化合物BB)

依據參考例 7-1 之步驟 2，使用 4-甲氧基苄醇(625 μ L，5.01 mmol)、60%氫化鈉(油性)(200 mg，5.01 mmol)、四氫呋喃(6.0 mL)、2-胺基-3-氯喹啉(300 mg，1.67 mmol)，於室溫下攪拌 17 小時進行反應後，以二異丙醚進行漿料純化，獲得 2-胺基-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]喹啉(化合物BB)(357 mg，產率為 76%)。

ESIMS m/z : 282 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.83 (s, 3H), 5.23 (br s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.91-6.90 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 4H), 7.60 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=1.8, 7.7$ Hz, 1H)。

(參考例 7-3)

2-胺基-3-[(2-萘基)甲氧基]喹啉(化合物BC)

依據參考例 7-1 之步驟 2，使用 2-萘甲醇(792 mg，5.01

mmol)，60%氫化鈉(油性)(200 mg，5.01 mmol)、四氫呋喃(6.0 mL)、2-胺基-3-氯喹啉(300 mg，1.67 mmol)，於室溫下攪拌17小時進行反應後，以二異丙醚進行漿料純化，獲得2-胺基-3-[(萘-2-基)甲氧基]喹啉(化合物BC)(413 mg，產率為82%)。

ESIMS m/z : 302 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 5.23 (br s, 2H), 5.74 (s, 2H), 7.26-7.97 (m, 11H)。

(參考例7-4)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-4-基)乙氧基]喹啉(化合物BD)

使化合物CO(500 mg，2.82 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)中，於氮氣環境下，於0℃下添加60%氫化鈉(油性)(124 mg，3.11 mmol)。於同溫度下攪拌30分鐘後，添加2,3-二氯喹啉(618 mg，3.11 mmol)。於室溫下攪拌30分鐘後，向反應液中添加飽和氯化銨，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)將殘渣純化，獲得2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-4-基)乙氧基]喹啉(化合物BD)(557 mg，產率為58%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 6.76 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 7.62-7.73 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.70-8.72 (m, 2H)。

(參考例7-5)

2-氯-3-[四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉(化合物

BE)

依據參考例 7-4，使用化合物 CW(148 mg，0.766 mmol)、四氫呋喃(3.0 mL)、60%氫化鈉(油性)(36.8 mg，0.919 mmol)、2,3-二氯喹啉(183 mg，0.919 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化，獲得 2-氯-3-[四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉(化合物 BE)(176 mg，產率為 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.34-1.63 (m, 3H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.30-2.35 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 2H), 4.03 (ddd, $J=3.3, 11.0, 22.4$ Hz, 2H), 6.02 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=5.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.53-7.66 (m, 2H), 7.72-7.82 (m, 2H), 7.90 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)。

(參考例 7-6)

2-氯-3-[4-氯四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉(化合物 BF)

依據參考例 7-4，使用化合物 CX(417 mg，1.97 mmol)、四氫呋喃(8.0 mL)、60%氫化鈉(油性)(94.8 mg，2.37 mmol)、2,3-二氯喹啉(472 mg，2.37 mmol)，於室溫下攪拌 2 小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化，獲得 2-氯-3-[4-氯四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)甲氧基]喹啉(化合物 BF)(651 mg，產率為 65%)。

ESIMS m/z : 373 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.66-1.74 (m, 1H), 1.82-2.12 (m, 3H), 3.68-3.79 (m, 2H),

3.87-3.95 (m, 2H), 6.26 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J=0.7, 4.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.55-7.67 (m, 2H), 7.74 (dd, $J=1.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.57 (dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

(參考例 7-7)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟基苯基)乙氧基]喹啉(化合物 BG)

依據參考例 7-4，使用化合物 CL(70.7 mg, 0.352 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)、60%氫化鈉(油性)(14.1 mg, 0.352 mmol)、2,3-二氯喹啉(70.0 mg, 0.352 mmol)，於室溫下攪拌1小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=19/1)進行純化，獲得2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟基苯基)乙氧基]喹啉(化合物 BG)(41.8 mg，產率為 33%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 6.80 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.62-7.81 (m, 7H), 7.97 (dd, $J=1.8, 7.7$ Hz, 1H)。

(參考例 7-8)

2-氯-3-{[4-(吡啶-3-基)四氫吡喃-4-基]氧基}喹啉(化合物 BH)

使化合物 DF(70.0 mg, 0.391 mmol)、2,3-二氯喹啉(155 mg, 0.781 mmol)溶解於1,2-二甲氧基乙烷(10 mL)中，於氮氣環境下，於0℃下添加60%氫化鈉(油性)(23.5 mg, 0.587 mmol)。於100℃下攪拌15小時後，向反應液中添加飽和氯化銨，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進

行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)將殘渣純化，獲得2-氯-3-{[4-(吡啶-3-基)四氫吡喃-4-基]氧基}喹喏啉(化合物BH)(28.0 mg，產率為21%)。

ESIMS m/z : 342 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.29-2.39 (m, 2H), 2.83-2.87 (m, 2H), 3.96-4.00 (m, 4H), 7.25 (ddd, $J=0.7, 4.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.78 (ddd, $J=1.8, 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 8.50 (dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.80 (dd, $J=0.7, 2.2$ Hz, 1H)。

(參考例 7-9)

2-氯-3-[1-甲基-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉(化合物BI)

依據參考例 7-8，使用化合物 DG(137 mg，0.999 mmol)、2,3-二氯喹喏啉(398 mg，2.00 mmol)、1,2-二甲氧基乙烷(5.0 mL)、60%氫化鈉(油性)(60.0 mg，1.50 mmol)，於100℃下攪拌15小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化，獲得2-氯-3-[1-甲基-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹喏啉(化合物BI)(102 mg，產率為34%)。

ESIMS m/z : 300 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.09 (s, 6H), 7.24 (ddd, $J=0.7, 4.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.81 (ddd, $J=1.8, 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.48 (dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.80 (dd, $J=0.7, 2.2$ Hz, 1H)。

(參考例 7-10)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)

依據參考例 7-4，使用化合物CB(78 mg，0.44 mmol)、四氫呋喃(3 mL)、60%氫化鈉(油性)(32 mg，0.80 mmol)、2,3-二氯喹啉(80 mg，0.40 mmol)，於室溫下攪拌3小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~3/1)進行純化，獲得2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BJ)(78 mg，產率為57%)。

ESIMS m/z : 340 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 6.81 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=5.0, 7.9$ Hz, 1H), 7.61-7.73 (m, 2H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.95-8.03 (m, 2H), 8.67 (dd, $J=1.7, 5.0$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J=2.3$ Hz, 1H)。

(參考例 7-11)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基]喹啉(化合物BK)

依據參考例 7-4，使用化合物DK(199 mg，1.1 mmol)、四氫呋喃(8 mL)、60%氫化鈉(油性)(80 mg，2.0 mmol)、2,3-二氯喹啉(200 mg，1.0 mmol)，於室溫下攪拌2小時後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~20/1)進行純化，獲得2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基]喹啉(化合物BK)(210 mg，產率為61%)。

ESIMS m/z : 343 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.95 (s, 3H), 6.92 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.63-7.77 (m, 2H), 7.79-7.87 (m, 1H), 7.99 (d, $J=8.1$

Hz, 1H)。

(參考例 7-12)

2-氯-5-[1-(3-氯喹啉-2-基氧基)-2,2,2-三氟乙基]噻唑(化合物 BL)

依據參考例 7-4，使用化合物 DV(360 mg, 1.7 mmol)、四氫呋喃(12 mL)、60%氫化鈉(油性)(120 mg, 3 mmol)、2,3-二氯喹啉(300 mg, 1.5 mmol)，於 60°C 下攪拌 6 小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~5/1)進行純化，獲得 2-氯-5-[1-(3-氯喹啉-2-基氧基)-2,2,2-三氟乙基]噻唑(化合物 BL)(167 mg, 產率為 29%)。

ESIMS m/z : 381 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.05 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.62-8.01 (m, 5H)。

(參考例 7-13)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BM)

依據參考例 7-4，使用化合物 CK(58 mg, 0.30 mmol)、四氫呋喃(3 mL)、60%氫化鈉(油性)(22 mg, 0.55 mmol)、2,3-二氯喹啉(108 mg, 0.28 mmol)，於室溫下攪拌 3 小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~3/1)進行純化，獲得 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BM)(80 mg, 產率為 82%)。

ESIMS m/z : 356 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.57 (s, 3H), 6.76 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.58-8.00 (m, 5H), 8.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

(參考例 7-14)

1-{4-[1-(3-氯喹啉-2-基氧基)-2,2,2-三氟乙基]苯基}-N,N-二甲基甲胺(化合物 BN)

依據參考例 7-4，使用化合物 ER(280 mg，1.2 mmol)、四氫呋喃(8.7 mL)、60%氫化鈉(油性)(87 mg，2.2 mmol)、2,3-二氯喹啉(217 mg，1.1 mmol)，於室溫下攪拌 2 小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化，獲得 1-{4-[1-(3-氯喹啉-2-基氧基)-2,2,2-三氟乙基]苯基}-N,N-二甲基甲胺(化合物 BN)(280 mg，產率為 65%)。

ESIMS m/z : 396 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.22 (s, 6H), 3.41 (s, 2H), 6.78 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.57-7.72 (m, 4H), 7.80 (dd, $J=1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=1.3, 7.9$ Hz, 1H)。

(參考例 7-15)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(4-氯基苯基)乙氧基]喹啉(化合物 BO)

依據參考例 7-4，使用化合物 CL(70.7 mg，0.352 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)、60%氫化鈉(油性)(14.1 mg，0.352 mmol)、2,3-二氯喹啉(70.0 mg，0.352 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=19/1)進行純化，獲得 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(4-氯基苯基)乙氧基]喹啉(化合物 BO)(41.8 mg，產率為 33%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 6.80 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.62-7.81 (m, 7H), 7.97 (dd, $J=1.8, 7.7$ Hz, 1H)。

(參考例 7-16)

2-氯-3-[2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉(化合物BP)

依據參考例 7-4，使用化合物CE(360 mg, 2.4 mmol)、四氫呋喃(17 mL)、60%氫化鈉(油性)(168 mg, 4.2 mmol)、2,3-二氯喹啉(418 mg, 2.1 mmol)，於室溫下攪拌1小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~2/1)進行純化，獲得2-氯-3-[2-甲基-1-(吡啶-3-基)丙氧基]喹啉(化合物BP)(620 mg, 產率為94%)。

ESIMS m/z : 314 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 0.96 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.33-2.47 (m, 1H), 6.00 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.48-7.67 (m, 2H), 7.69-7.82 (m, 2H), 7.84-7.93 (m, 1H), 8.51 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

(參考例 7-17)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉(化合物BQ)

依據參考例 7-4，使用化合物EA(325 mg, 1.8 mmol)、四氫呋喃(12 mL)、60%氫化鈉(油性)(118 mg, 2.9 mmol)、2,3-二氯喹啉(292 mg, 1.5 mmol)，於室溫下攪拌2小時後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~4/1)進行純化，獲得2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉(化合物BQ)(356 mg, 產率為

70%)。

ESIMS m/z : 347 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.57-1.87 (m, 4H), 2.28-2.48 (m, 1H), 3.45 (td, $J=2.2$, 11.6 Hz, 2H), 4.02 (td, $J=2.2$, 11.6 Hz, 2H), 5.87-6.00 (m, 1H), 7.61-7.77 (m, 2H), 7.85 (dd, $J=1.6$, 8.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=1.6$, 8.1 Hz, 1H)。

(參考例 7-18)

2-氯-3-{甲氧基羰基[4-(三氟甲基)苯基]甲氧基}喹啉(化合物 BR)

依據參考例 7-4，使用化合物 CH(71.6 mg, 0.306 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)、60%氫化鈉(油性)(12.2 mg, 0.306 mmol)、2,3-二氯喹啉(60.9 mg, 0.306 mmol)，於室溫下攪拌3小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=19/1)進行純化，獲得2-氯-3-{甲氧基羰基[4-(三氟甲基)苯基]甲氧基}喹啉(化合物 BR)(50.1 mg, 產率為 41%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.76 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 7.61-7.74 (m, 4H), 7.82-7.87 (m, 3H), 7.98 (dd, $J=1.5$, 7.7 Hz, 1H)。

(參考例 7-19)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(6-氯基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物 BS)

依據參考例 7-4，使用化合物 ES(424 mg, 2.10 mmol)，四氫呋喃(8.0 mL)、60%氫化鈉(油性)(101 mg, 2.52

mmol)、2,3-二氯喹啉(501 mg, 2.52 mmol), 於室溫下攪拌1小時進行反應後, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)進行純化, 獲得2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(6-氟基吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BS)(292 mg, 產率為38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 6.85 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.64-7.81 (m, 4H), 7.99 (dd, $J=1.5, 7.7$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=2.2, 7.7$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)。

(參考例7-20)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-2(1H)吡啶酮-5-基)乙氧基]喹啉(化合物BT)

依據實施例7-4, 使用化合物ET(214 mg, 1.03 mmol)、四氫呋喃(5.0 mL)、60%氫化鈉(油性)(49.6 mg, 1.24 mmol)、2,3-二氯喹啉(247 mg, 1.24 mmol), 於室溫下攪拌3小時進行反應後, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)進行純化, 獲得2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-2(1H)吡啶酮-5-基)乙氧基]喹啉(化合物BT)(250 mg, 產率為66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 3.57 (s, 3H), 6.54 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.59-7.76 (m, 4H), 7.83 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=1.5, 8.1$ Hz, 1H)。

(參考例7-21)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(噻唑并-5-基)乙氧基]喹啉(化合物BU)

依據參考例7-4, 使用化合物DL(446 mg, 2.46 mmol)、

及 2,3-二氯喹啉 (446 mg, 2.24 mmol), 獲得化合物 BU(495 mg, 產率為 64%)。

ESIMS m/z : 346 (M+H)⁺。

(參考例 7-22)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑并-5-基)乙氧基]喹啉(化合物 BV)

依據參考例 7-4, 使用化合物 DK(420 mg, 2.11 mmol)及 2,3-二氯喹啉(420 mg, 2.11 mmol), 獲得化合物 BV(435 mg, 產率為 60%)。

ESIMS m/z : 343 (M+H)⁺。

(參考例 7-23)

2-氯-3-[1-(6-氯吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉(化合物 BW)

依據參考例 7-4, 使用化合物 DC(587 mg, 2.80 mmol)、及 2,3-二氯喹啉(500 mg, 2.50 mmol), 獲得化合物 BW(580 mg, 產率為 62%)。

ESIMS m/z : 375 (M+H)⁺。

(參考例 7-24)

2-氯-3-[1-(3-氰基苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]喹啉(化合物 BX)

依據參考例 7-4, 使用化合物 CZ(582 mg, 2.89 mmol)、及 2,3-二氯喹啉(523 mg, 2.63 mmol), 獲得化合物 BX(640 mg, 產率為 67%)。

ESIMS m/z : 364 (M+H)⁺。

(參考例 7-25)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基噻唑-5-基)乙氧基]喹啉(化合物BY)

依據參考例 7-8，使用化合物EX(299 mg，1.50 mmol)、及 2,3-二氯喹啉(296 mg，1.50 mmol)，獲得化合物BY(380 mg，產率為 70%)。

(參考例 7-26)

(R)-2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BZ)

依據參考例 7-8，使用化合物EU(759 mg，3.34 mmol)、及 2,3-二氯喹啉(797 mg，4.00 mmol)，獲得化合物BZ(977 mg，產率為 88%)。

(參考例 7-27)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基-2(1H)吡啶酮-4-基)乙氧基]喹啉(化合物BAA)

依據參考例 7-8，使用化合物EY(300 mg，1.54 mmol)、及 2,3-二氯喹啉(346 mg，1.74 mmol)，獲得化合物BAA(248 mg，產率為 46%)。

(參考例 7-28)

2,3-雙(1,1,1,3,3,3-六氟-2-乙氧基)喹啉(化合物BAB)

依據參考例 7-8，使用 1,1,1,3,3,3-六氟-2-乙醇(0.792 mL，7.53 mmol)、及 2,3-二氯喹啉(500 mg，2.51 mmol)，獲得化合物BAB(307 mg，產率為 26%)。

(參考例 7-29)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉(化合物BAC)

依據參考例 7-8，使用化合物 EAC(252 mg，1.28 mmol)、及 2,3-二氯喹啉(305 mg，1.53 mmol)，獲得化合物 BAC(444 mg，產率為 96%)。

(參考例 7-30)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(5-氟吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(化合物BAD)

依據參考例 7-8，使用化合物 EAE(379 mg，1.91 mmol)、及 2,3-二氯喹啉(310 mg，1.59 mmol)，獲得化合物 BAD(441 mg，產率為 78%)。

(參考例 7-31)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(2-甲基噻唑-4-基)乙氧基]喹啉(化合物BAE)

依據參考例 7-8，使用化合物 EAM(155 mg，0.786 mmol)、及 2,3-二氯喹啉(188 mg，0.943 mmol)，獲得化合物 BAE(230 mg，產率為 81%)。

(參考例 7-32)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉(化合物BAF)

依據參考例 7-8，使用化合物 EAN(147 mg，0.727 mmol)、及 2,3-二氯喹啉(217 mg，1.09 mmol)，獲得化合物 BAF(226 mg，產率為 85%)。

(參考例 7-33)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟基四氫-2H-吡喃-4-基)乙氧基]喹啉(化合物BAG)

依據參考例7-8，使用化合物EAO(147 mg，703 mmol)、及2,3-二氯喹啉(210 mg，1.05 mmol)，獲得化合物BAG(156 mg，產率為60%)。

(參考例7-34)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟-1-甲磺醯基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉(化合物BAH)

依據參考例7-8，使用化合物EAS(167 mg，0.598 mmol)、及2,3-二氯喹啉(143 mg，0.718 mmol)，獲得化合物BAH(161 mg，產率為61%)。

ESIMS m/z : 442 ($M+H$)⁺。

(參考例7-35)

2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(1-甲磺醯基-4-甲基哌啶-4-基)乙氧基]喹啉(化合物BAI)

步驟1

依據參考例7-8，使用化合物EAT(250 mg，0.841 mmol)、及2,3-二氯喹啉(201 mg，0.101 mmol)，獲得2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(1-第三丁氧基羰基-4-氟哌啶-4-基)乙氧基]喹啉(387 mg，產率為100%)。

步驟2

使2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(1-第三丁氧基羰基-4-氟哌啶-4-基)乙氧基]喹啉(367 mg，0.797 mmol)溶解於甲醇(4.0 mL)中，添加10%氯化氫甲醇溶液(4.0 mL)，於室溫下攪拌

1 小時。進而於 50°C 下攪拌 1 小時後，將溶劑減壓蒸餾除去，藉此獲得 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟吡啶-4-基)乙氧基]喹啉鹽酸鹽 (334 mg，產率為 100%)。

步驟 3

使 2-氯-3-[2,2,2-三氟-1-(4-氟吡啶-4-基)乙氧基]喹啉鹽酸鹽 (157 mg，0.396 mmol) 溶解於二氯甲烷 (3.0 mL) 中，依次添加三乙胺 (0.197 mL，1.19 mmol)、及甲磺醯氯 (0.0459 mL，0.594 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時。向反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，使反應停止，以二氯甲烷進行萃取，以無水硫酸鈉進行乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯=7/3) 將殘渣純化，獲得化合物 BAI (146 mg，產率為 84%)。

(參考例 8-1)

3-(羥乙基)吡啶 (化合物 CA)

向甲基溴化鎂 (0.96 mol/L 四氫呋喃溶液，16.6 mL，15.9 mmol) 中，於氮氣環境下，於 0°C 下緩慢添加 3-吡啶甲醛 (500 μ L，5.30 mmol) 之四氫呋喃 (5.0 mL) 溶液。於同溫度下攪拌 1 小時後，向反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇=9/1) 將殘渣純化，獲得 3-(1-羥乙基)吡啶 (化合物 CA) (498 mg，產率為 76%)。

ESIMS m/z : 124 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.53 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 2.62 (br s, 1H), 4.96 (q, $J=6.2$ Hz,

1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.74 (ddd, $J=1.8, 2.1, 7.7$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J=1.5, 4.8$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

(參考例 8-2)

3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物 CB)

使 3-吡啶甲醛(200 μ L, 2.12 mmol)、碳酸鉀(58.6 mg, 0.424 mmol)懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)中，於氮氣環境下，於室溫下滴加(三氟甲基)三甲基矽烷(940 μ L, 3.63 mmol)。於同溫度下攪拌 1.5 小時後，向反應液中添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，使殘渣溶解於四氫呋喃(4.0 mL)中，於室溫下添加 1 mol/L 氯化氫水溶液(5.0 mL)，於同溫度下攪拌 10 分鐘。以飽和碳酸氫鈉水溶液將反應液中和，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)將殘渣純化，獲得 3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物 CB)(341 mg, 產率為 91%)。

ESIMS m/z : 178 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 4.77 (br s, 1H), 5.10 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=5.0, 7.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.59-8.63 (m, 2H)。

(參考例 8-3)

3-(1-羥丙基)吡啶(化合物 CC)

依據參考例 8-1，使用乙基溴化鎂(1.0 mol/L 四氫呋喃溶液, 3.18 mL, 3.18 mmol)、3-吡啶甲醛(200 μ L, 2.12

mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)，於0℃下攪拌1小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)進行純化，獲得3-(1-羥丙基)吡啶(化合物CC)(194 mg，產率為67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0.94 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.68-1.92 (m, 2H), 2.53 (br s, 1H), 4.66 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.71 (ddd, $J=1.5, 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 8.49-8.54 (m, 2H)。

(參考例8-4)

2-吡啶甲醇(化合物CD)

步驟1

向甲醇(8.0 mL)中，於氮氣環境下，於-10℃下滴加亞硫酸氯(2.08 mL)，於同溫度下攪拌30分鐘。於同溫度下添加2-吡啶甲酸(1.00 g, 8.06 mmol)，於室溫下攪拌72小時。將反應液濃縮，向殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)將殘渣純化，獲得2-吡啶甲酸甲酯(969 mg，產率為87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 4.06 (s, 3H), 8.74 (dd, $J=1.3, 2.3$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 9.34 (d, $J=2.3$ Hz, 1H)。

步驟2

使氫化鋰鋁(40.0 mg, 1.06 mmol)懸浮於四氫呋喃(1.0 mL)中，於氮氣環境下，於0℃下滴加2-吡啶甲酸甲酯(66.0

mg, 0.478 mmol)之四氫呋喃(0.5 mL)溶液。於同溫度下攪拌15分鐘後，向反應液中依次添加水(40 μ L)、15%氫氧化鈉水溶液(40 μ L)、水(120 μ L)，於室溫下攪拌1小時。以矽藻土將混合物過濾後，將母液濃縮，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)將殘渣純化，獲得2-吡啶甲醇(化合物CD)(19.0，產率為36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 3.11 (br d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.52-8.55 (m, 2H), 8.64 (s, 1H)。

(參考例8-5)

3-(1-羥基-2-甲基丙基)吡啶(化合物CE)

依據參考例8-1，使用異丙基溴化鎂(0.76 mol/L四氫呋喃溶液，4.18 mL，3.18 mmol)、3-吡啶甲醛(200 μ L，2.12 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)，於0 $^\circ\text{C}$ 下攪拌1小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)進行純化，獲得3-(1-羥基-2-甲基丙基)吡啶(化合物CE)(69.0 mg，產率為22%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 0.84 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.92-2.07 (m, 2H), 4.45 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.68 (ddd, $J=1.7, 2.3, 7.9$ Hz, 1H), 8.50-8.54 (m, 2H)。

(參考例8-6)

1-(三氟甲基)-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯(化合物CF)

依據參考例8-2，使用4-(三氟甲基)苯甲醛(100 μ L，0.732 mmol)、碳酸鉀(20.2 mg，0.146 mmol)、(三氟甲基)

三甲基矽烷(162 μL , 1.10 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)，於室溫下攪拌1小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)進行純化，獲得1-(三氟甲基)-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯(化合物CF)(102 mg，產率為57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2.78 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.08-5.16 (m, 1H), 7.26-7.70 (m, 4H)。

(參考例8-7)

3-(2,2-二甲基-1-羥丙基)吡啶(化合物CG)

使3-吡啶甲醛(200 μL , 2.12 mmol)溶解於四氫呋喃(5.0 mL)中，於氮氣環境下，於0°C下滴加第三丁基鋰(1.46 mol/L戊烷溶液，4.37 mL, 6.36 mmol)。於同溫度下攪拌1小時後，向反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1，己烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣純化，獲得3-(2,2-二甲基-1-羥丙基)吡啶(化合物CG)(64.0 mg，產率為18%)。

ESIMS m/z : 166 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 0.94 (s, 9H), 4.44 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.68 (ddd, $J=2.0, 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 8.49-8.53 (m, 2H)。

(參考例8-8)

羥基-4-(三氟甲基)苯基乙酸甲酯(化合物CH)

向4-(三氟甲基)苯甲醛(500 μL , 3.66 mmol)與氰酸三甲基矽烷基酯(537 μL , 4.03 mmol)之混合物中添加氯化鋰

(0.307 mol/L四氫呋喃溶液，1.2 μ L，0.366 μ mol)，於氮氣環境下，於室溫下攪拌2小時。以二乙醚(10 mL)將反應液稀釋，於0 $^{\circ}$ C下添加10%氯化氫/甲醇溶液(10 mL)，於室溫下攪拌24小時。將反應液濃縮，添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化，獲得羥基-4-(三氟甲基)苯基乙酸甲酯(化合物CH)(587 mg，產率為68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 3.51 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.25 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.55-7.56 (m, 4H)。

(參考例8-9)

3-(2-氟-2-甲基-1-羥丙基)吡啶(化合物CI)

步驟1

使化合物CE(410 mg，2.71 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中，於室溫下添加二氧化錳(3.08 g)。於同溫度下攪拌72小時後，以矽藻土將反應液過濾。將母液濃縮，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣純化，獲得異丙基(吡啶-3-基)酮(330 mg，產率為82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.24 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 3.53 (sept, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J=0.7, 4.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.23 (ddd, $J=1.8, 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 8.78 (dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H), 9.17 (dd, $J=0.7, 2.2$ Hz, 1H)。

步驟2

向雙(三甲基矽烷基)醯胺基鋰(1.0 mol/L四氫呋喃溶液，

2.35 mL, 2.35 mmol) 中，於氮氣環境下，於 -78°C 下滴加異丙基(吡啶-3-基)酮(292 mg, 1.96 mmol)之四氫呋喃(3.5 mL)溶液。於同溫度下攪拌30分鐘後，添加N-氟苯磺醯亞胺(865 mg, 2.74 mmol)，於同溫度下攪拌1小時。繼而，向反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)將殘渣純化，獲得1-氟-1-甲基乙基(吡啶-3-基)酮(214 mg, 產率為65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1.66 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 7.41 (ddd, $J=0.7, 5.0, 8.3$ Hz, 1H), 8.31-8.36 (m, 1H), 8.78 (dd, $J=1.7, 5.0$ Hz, 1H), 9.27-9.29 (m, 1H)。

步驟3

使1-氟-1-甲基乙基(吡啶-3-基)酮(210 mg, 1.25 mmol)溶解於甲醇(4.0 mL)中，於氮氣環境下，於 0°C 下添加硼氫化鈉(70.9 mg, 1.88 mmol)。於室溫下攪拌20分鐘後，將反應液濃縮，添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3/7)將殘渣純化，獲得3-(2-氟-2-甲基-1-羥丙基)吡啶(化合物CI)(200 mg, 產率為95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1.30 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 2.92 (br s, 1H), 4.75 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J=1.0, 4.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 8.55 (dd, $J=1.7, 4.6$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=1.7$ Hz, 1H)。

(參考例 8-10)

2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯基)乙醇(化合物 CJ)

依據參考例 8-2，使 4-甲氧基苯甲醛 (500 mg，3.67 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (7.5 mL) 中，使用碳酸鉀 (101 mg，0.734 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (1.09 mL，7.34 mmol)，於室溫下，於 80°C 下攪拌 7 小時進行反應後，利用製備薄層層析法 (氯仿/甲醇=100/1) 進行純化，獲得 2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯基)乙醇(化合物 CJ) (636 mg，產率為 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 2.73 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.96 (m, 1H), 6.93 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.9$ Hz, 2H)。

(參考例 8-11)

2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物 CK)

步驟 1

使 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽 (710 mg，7.28 mmol) 懸浮於二氯甲烷 (50 mL) 中，於氮氣環境下，於 0°C 下緩慢添加二甲基氯化鋁 (1.04 mol/L 己烷溶液，7.00 mL，7.28 mmol)。於同溫度下攪拌 1 小時後，添加 6-甲基菸鹼酸甲酯 (1.00 g，6.62 mmol)。於室溫下添加 7.00 mg，1.88 mmol)。向反應液中添加水，以二氯甲烷進行萃取，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇=19/1) 將殘渣純化，獲得 6-甲基菸鹼酸 N,O-二甲基羥基醯胺 (737 mg，產率為 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2.61 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=2.2$, 8.1 Hz, 1H), 8.87 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)。

步驟 2

使 6-甲基菸鹼酸 N,O-二甲基羥基醯胺 (737 mg, 4.09 mmol) 溶解於二氯甲烷中，於氮氣環境下，於 -10°C 下滴加二異丁基氫化鋁 (0.98 mol/L 己烷溶液, 4.60 mL, 4.50 mmol)。於同溫度下攪拌 10 分鐘後，添加水 (4.60 mL)，於室溫下攪拌 1 小時。以矽藻土將反應液過濾，將濾液濃縮後，利用矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇=19/1) 將殘渣純化，獲得 2-甲基-5-甲醯基吡啶與 6-甲基菸鹼酸 N,O-二甲基羥基醯胺之 3:1 混合物 (405 mg)。使混合物溶解於四氫呋喃 (8.0 mL) 中，於氮氣環境下，於室溫下添加 (三氟甲基)三甲基矽烷 (593 μL , 4.01 mmol)、四丁基氟化銨 (1.0 mol/L 四氫呋喃溶液, 340 μL , 0.340 mmol)。於同溫度下攪拌 1 小時後，向反應液中添加 1 N 氟化氫水溶液 (6.0 mL)，進而攪拌 10 分鐘。以飽和碳酸氫鈉溶液將反應液中和，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇=19/1) 將殘渣純化，獲得 2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶 (化合物 CK) (387 mg, 產率為 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 2.55 (s, 3H), 5.00-5.07 (m, 2H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=2.0$, 7.9 Hz, 1H), 8.44 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

(參考例 8-12)

4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯甲腈(化合物 CL)

使 4-甲醯基苯甲腈(200 mg, 1.53 mmol)溶解於四氫呋喃(4.0 mL)中，於氮氣環境下，於室溫下添加(三氟甲基)三甲基矽烷(271 μ L, 1.83 mmol)、四丁基氟化銨(1.0 mol/L 四氫呋喃溶液, 153 μ L, 0.153 mmol)。於同溫度下攪拌 1 小時後，向反應液中添加 1 mol/L 氟化氫水溶液(3.0 mL)，進而攪拌 0.5 分鐘。以飽和碳酸氫鈉溶液將反應液中和，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，以己烷將殘渣進行漿料純化，獲得 4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯甲腈(化合物 CL)(276 mg, 產率為 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2.85 (br s, 1H), 5.12 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)。

(參考例 8-13)

1-(1-羥基-2-三異丙基矽烷氧基乙基)-4-(三氟甲基)苯(化合物 CM)

步驟 1

使化合物 CH(240 mg, 1.02 mmol)溶解於甲醇(5.0 mL)中，於氮氣環境下，於 0°C 下添加硼氫化鈉(96.8 mg, 2.56 mmol)。於室溫下攪拌 1 小時後，將反應液濃縮，添加水，以氯仿進行萃取，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)將殘渣

純化，獲得1-(1,2-二羥基乙基)-4-(三氟甲基)苯(183 mg，產率為87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.98 (dd, $J=5.1$, 7.0 Hz, 1H), 2.61 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.65 (ddd, $J=5.1$, 8.1, 11.4 Hz, 1H), 3.82 (ddd, $J=3.3$, 7.0, 11.4 Hz, 1H), 4.91 (ddd, $J=3.3$, 3.3, 8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)。

步驟2

使1-(1,2-二羥基乙基)-4-(三氟甲基)苯(81.0 mg, 0.393 mmol)與三乙胺(57.6 μL , 0.413 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1.6 mL)中，於氮氣環境下，於0°C下添加氯化三異丙基矽烷(87.2 μL , 0.413 mmol)。於室溫下攪拌2小時後，添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=9/1)將殘渣純化，獲得1-(1-羥基-2-三異丙基矽烷氧基乙基)-4-(三氟甲基)苯(化合物CM)(117 mg，產率為82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1.01-1.19 (m, 21H), 3.13 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J=8.6$, 9.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, $J=3.6$, 9.9 Hz, 1H), 4.84 (ddd, $J=2.3$, 3.6, 8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.9$ Hz, 2H)。

(參考例8-14)

2-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物CN)

依據參考例8-12，使用2-吡啶甲醛(500 μL , 5.26

mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(932 μL , 6.31 mmol)、四丁基氟化銨(1.0 mol/L四氫呋喃溶液, 526 μL , 0.526 mmol)、四氫呋喃(10 mL), 於室溫下攪拌10分鐘進行反應後, 利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)進行純化, 獲得2-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物CN)(1.18 g, 產率: 定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 4.99-5.08 (m, 1H), 5.49 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.80 (ddd, $J=1.8, 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 8.62-8.65 (m, 1H)。

(參考例8-15)

4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物CO)

依據參考例8-12, 使用2-吡啶甲醛(500 μL , 5.24 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(928 μL , 6.28 mmol)、四丁基氟化銨(1.0 mol/L四氫呋喃溶液, 524 μL , 0.524 mmol)、四氫呋喃(10 mL), 於室溫下攪拌2小時進行反應後, 利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)進行純化, 獲得4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物CO)(1.04 g, 產率: 定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 5.04-5.10 (m, 2H), 7.48 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 8.59-8.61 (m, 2H)。

(參考例8-16)

1-氯-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯(化合物CP)

依據參考例8-12, 使用4-氯苯甲醛(500 mg, 3.56 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(631 μL , 4.27 mmol)、四

丁基氟化銨(1.0 mol/L四氫呋喃溶液, 360 μ L, 0.360 mmol)、四氫呋喃(10 mL), 於室溫下攪拌30分鐘進行反應, 獲得1-氯-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯(化合物CP)(922 mg, 產率: 定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 4.88 (q, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H)。

(參考例8-17)

1-甲氧基甲氧基-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯(化合物CQ)

步驟1

使4-羥基苯甲醛(500 mg, 4.09 mmol)、二異丙基乙胺(2.85 mL, 16.4 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中, 於氮氣環境下, 於0 $^{\circ}\text{C}$ 下添加氯甲基甲醚(614 μ L, 8.09 mmol)。於室溫下攪拌8小時後, 添加水, 以氯仿進行萃取, 以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化, 獲得4-甲氧基甲氧基苯甲醛(658 mg, 產率為97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 3.50 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.82-7.87 (m, 2H), 9.19 (s, 1H)。

步驟2

使4-甲氧基甲氧基苯甲醛(658 mg, 3.96 mmol)溶解於四氫呋喃(4.0 mL)中, 於氮氣環境下, 於0 $^{\circ}\text{C}$ 下添加(三氟甲基)三甲基矽烷(702 μ L, 475 mmol)、四丁基氟化銨(1.0 mol/L四氫呋喃溶液, 396 μ L, 0.396 mmol)。於室溫下攪拌1小時後, 向反應液中添加四丁基氟化銨(1.0 mol/L四氫

呋喃溶液，4.00 mL，4.00 mmol)，進而攪拌10分鐘。向反應液中添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化，獲得1-甲氧基甲氧基-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯(化合物CQ)(895 mg，產率為96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 2.48 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 4.93-5.02 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H)。

(參考例8-18)

1-二乙氧基甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯(化合物CR)

依據參考例8-17之步驟2，使用對苯二甲醛單二乙基縮醛(796 μL ，4.00 mol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(709 μL ，4.80 mmol)、四丁基氟化銨(1.0 mol/L四氫呋喃溶液，4.40 mL，4.40 mmol)、四氫呋喃(10 mL)，於室溫下攪拌2.5小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)進行純化，獲得1-二乙氧基甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯(化合物CR)(1.04 g，產率為93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.24 (t, $J=7.3$ Hz, 6H), 2.56 (br s, 1H), 3.49-3.67 (m, 4H), 4.99-5.07 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 7.46-7.54 (m, 4H)。

(參考例8-19)

1-氟-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯(化合物CS)

依據參考例8-12，使用4-氟苯甲醛(500 mg，4.03

mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(715 μL , 4.83 mmol)、四丁基氟化銨(1.0 mol/L四氫呋喃溶液, 403 μL , 0.403 mmol)、四氫呋喃(10 mL), 於室溫下攪拌30分鐘進行反應, 獲得1-氟-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯(化合物CS)(948 mg, 產率: 定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2.75 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 7.06-5.14 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H)。

(參考例8-20)

2-甲氧基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物CT)

依據參考例8-12, 使用6-甲氧基-3-吡啶甲醛(300 mg, 2.19 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(388 μL , 2.63 mmol)、四丁基氟化銨(1.0 mol/L四氫呋喃溶液, 220 μL , 0.220 mmol)、四氫呋喃(6.0 mL), 於室溫下攪拌3小時進行反應後, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)進行純化, 獲得2-甲氧基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物CT)(424 mg, 產率為93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 2.78 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.96-5.05 (m, 1H), 6.80 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=2.0, 8.6$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

(參考例8-21)

3-(2-氟基-2-甲基-1-羥基丙基)吡啶(化合物CU)

使3-吡啶甲醛(300 μL , 3.18 mmol)、異丁腈(428 μL , 4.77 mmol)溶解於四氫呋喃(6.0 mL)中, 於氮氣環境下, 於 -78°C 下緩慢滴加二異丙基醯胺基鋰(2.0 mmol溶液,

2.38 mL, 4.77 mmol)。於室溫下攪拌1小時後，向反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)將殘渣純化，獲得3-(2-氟基-2-甲基-1-羥丙基)吡啶(化合物CU)(166 mg，產率為30%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.25 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 4.18 (br s, 1H), 4.60 (s, 1H), 7.34 (dd, $J=4.8, 7.3$ Hz, 1H), 7.91 (ddd, $J=1.8, 1.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.48-8.50 (m, 2H)。

(參考例8-22)

3-甲氧基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物CV)

依據參考例8-12，使用5-甲氧基-3-吡啶甲醛(300 mg, 2.19 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(388 μL , 2.63 mmol)、四丁基氟化銨(1.0 mol/L四氫呋喃溶液, 220 μL , 0.220 mmol)、四氫呋喃(6.0 mL)，於室溫下攪拌30分鐘進行反應後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)進行純化，獲得3-甲氧基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物CV)(456 mg，產率：定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 3.88 (s, 3H), 4.39-4.64 (m, 1H), 5.04-5.11 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.28 (d, $J=2.6$ Hz, 1H)。

[0585](參考例8-23)

3-[羥基(四氫吡喃-4-基)甲基]吡啶(化合物CW)

向甲苯(2.2 mL)中，於氮氣環境下，於 -60°C 下添加正丁

基鋰(2.77 mol/L 己烷溶液, 0.82 mL, 2.28 mmol)。於同溫度下緩慢滴加 3-溴吡啶(200 μ L, 2.08 mmol)之甲苯(0.73 mL), 於 -78°C 下攪拌 15 分鐘。向懸浮液中緩慢滴加四氫呋喃(0.73 mL), 於同溫度下攪拌 15 分鐘, 繼而添加 4-甲醯基四氫吡喃(285 mg, 2.50 mmol)。以 1 小時將反應液升溫至 -15°C 後, 向反應液中添加飽和氯化銨水溶液, 以乙酸乙酯進行萃取, 以飽和食鹽水進行清洗後, 以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)將殘渣純化, 獲得 3-[羥基(四氫吡喃-4-基)甲基]吡啶(化合物 CW)(353 mg, 產率為 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.16-1.61 (m, 3H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.17 (br s, 1H), 3.25-3.41 (m, 2H), 3.97 (ddd, $J=3.7, 11.4, 30.8$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J=0.7, 4.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J=1.8, 1.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.53-8.54 (m, 2H)。

(參考例 8-24)

3-[羥基(4-氟四氫吡喃-4-基)甲基]吡啶(化合物 CX)

步驟 1

依據參考例 8-9 之步驟 1, 向化合物 CW(850 mg, 4.40 mmol)、二氯甲烷(26 mL)中添加二氧化錳(6.38 g), 進行攪拌後, 利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化, 獲得四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)酮(480 mg, 產率為 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.34-1.63 (m, 3H), 1.79-

1.97 (m, 4H), 3.43-3.62 (m, 3H), 4.04-4.10 (m, 2H), 7.45 (ddd, $J=0.7, 5.1, 8.1$ Hz, 1H), 8.23 (ddd, $J=1.8, 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 8.80 (dd, $J=1.8, 5.1$ Hz, 1H), 9.17 (dd, $J=0.7, 2.2$ Hz, 1H)。

步驟 2

依據參考例 8-9 之步驟 2，使用雙(三甲基矽烷基)醯胺基鋰(1.0 mol/L 四氫呋喃溶液，3.71 mL，3.71 mmol)、四氫吡喃-4-基(吡啶-3-基)酮(473 mg，2.47 mmol)、四氫呋喃(6.29 mL)、N-氟苯磺醯胺(1.17 g，3.71 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)進行純化，獲得 4-氟四氫呋喃-4-基(吡啶-3-基)酮(413 mg，產率為 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.93-2.02 (m, 2H), 2.19-2.41 (m, 2H), 3.82-3.99 (m, 4H), 7.43 (ddd, $J=0.7, 4.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.31-8.35 (m, 1H), 8.80 (dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H), 9.28-9.29 (m, 1H)。

步驟 3

使 4-氟四氫呋喃-4-基(吡啶-3-基)酮(396 mg，1.89 mmol)溶解於甲醇(8.0 mL)中，於氮氣環境下，於 0°C 下添加硼氫化鈉(107 mg，2.84 mmol)。於室溫下攪拌 30 分鐘後，將反應液濃縮，添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)將殘渣純化，獲得 3-[羥基(4-氟四氫吡喃-4-基)甲基]吡啶(化合物 CX)(417 mg，產率：定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.59-1.89 (m, 4H), 3.02 (br s, 1H), 3.61-3.72 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 2H), 4.67 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J=0.7, 4.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 8.54-8.55 (m, 2H)。

(參考例 8-25)

3-(2-甲磺醯基-2-甲基-1-羥丙基)吡啶(化合物 CY)

步驟 1

使 3-(甲磺醯基乙醯基)吡啶(300 mg, 1.51 mmol)、碳酸鉀(4.17 mg, 3.02 mmol)懸浮於 N,N -二甲基甲醯胺(5.0 mL)中，於氮氣環境下，於室溫下添加碘甲烷(188 μL , 3.02 mmol)。於室溫下攪拌 13 小時後，向反應液中添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)將殘渣純化，獲得 3-[二甲基(甲磺醯基)乙醯基]吡啶(81.0 mg, 產率為 24%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.78 (s, 6H), 3.02 (s, 3H), 7.39 (ddd, $J=1.1, 4.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.25 (ddd, $J=1.8, 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 8.76 (dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.94 (dd, $J=1.1, 2.2$ Hz, 1H)。

步驟 2

使 3-[二甲基(甲磺醯基)乙醯基]吡啶(81.0 mg, 0.356 mmol)溶解於甲醇(2.0 mL)中，於氮氣環境下，於 0°C 下添加硼氫化鈉(20.2 mg, 0.535 mmol)。於室溫下攪拌 30 分鐘後，將反應液濃縮，添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以無

水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=9/1)將殘渣純化，獲得3-(2-甲磺醯基-2-甲基-1-羥基丙基)吡啶(化合物CY)(86.7 mg，產率：定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.13 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.82 (br s, 1H), 5.27 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J=0.7, 4.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J=1.8, 1.8, 7.7$ Hz, 1H), 8.54-8.55 (m, 2H)。

(參考例8-26)

3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯甲腈(化合物CZ)

依據參考例8-12，使用3-甲磺基苯甲腈(500 mg，3.81 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(678 μL ，4.58 mmol)、四丁基氟化銨(1.0 mol/L四氫呋喃溶液，381 μL ，0.381 mmol)、四氫呋喃(10 mL)，於室溫下攪拌3小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化，獲得3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯甲腈(化合物CZ)(705 mg，產率為92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 2.93 (br s, 1H), 5.06-5.14 (m, 1H), 7.55 (dd, $J=7.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.82 (s, 1H)。

(參考例8-27)

1-氟-3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯(化合物DA)

依據參考例8-12，使用3-氟苯甲醛(500 mg，4.03 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(715 μL ，4.83 mmol)、四

丁基氟化銨 (1.0 mol/L 四氫呋喃溶液, 403 μ L, 0.403 mmol)、四氫呋喃 (10 mL), 於室溫下攪拌 3 小時進行反應, 獲得 1-氟-3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯 (化合物 DA) (942 mg, 產率: 定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2.64-2.67 (m, 1H), 5.00-5.08 (m, 1H), 7.11 (dddd, $J=1.1, 2.6, 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.90 (ddd, $J=5.6, 8.1, 1$ Hz, 1H)。

(參考例 8-28)

1-氯-3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯 (化合物 DB)

依據參考例 8-12, 使用 3-氯苯甲醛 (500 mg, 3.56 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (631 μ L, 4.27 mmol)、四丁基氟化銨 (1.0 mol/L 四氫呋喃溶液, 360 μ L, 0.360 mmol)、四氫呋喃 (10 mL), 於室溫下攪拌 3 小時進行反應, 獲得 1-氯-3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯 (化合物 DB) (1.02 g, 產率: 定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2.60-2.64 (m, 1H), 4.98-5.06 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.50 (s, 1H)。

(參考例 8-29)

2-氯-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶 (化合物 DC)

依據參考例 8-12, 使用 6-氯-3-吡啶甲醛 (1.00 g, 7.06 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (1.25 mL, 8.48 mmol)、四丁基氟化銨 (1.0 mol/L 四氫呋喃溶液, 706 μ L, 0.706 mmol)、四氫呋喃 (20 mL), 於室溫下攪拌 1 小時進行反應後, 利用矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇=9/1) 進行純化, 獲得

2-氯-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物DC)(1.48 g, 產率為99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 3.43 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.08-5.16 (m, 1H), 7.41 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 8.46 (d, $J=2.6$ Hz, 1H)。

(參考例8-30)

2-溴-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物DD)

依據參考例8-12, 使用6-溴-3-吡啶甲醛(1.00 g, 5.37 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(935 μL , 6.45 mmol)、四丁基氟化銨(1.0 mol/L四氫呋喃溶液, 537 μL , 0.537 mmol)、四氫呋喃(20 mL), 於室溫下攪拌1小時進行反應後, 利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化, 獲得2-溴-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物DD)(1.12 g, 產率為81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 3.64 (br s, 1H), 5.06-5.14 (m, 1H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.44 (d, $J=2.6$ Hz, 1H)。

(參考例8-31)

4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)甲苯(化合物DE)

依據參考例8-12, 使用對甲苯甲醛(500 μL , 4.24 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(752 μL , 5.09 mmol)、四丁基氟化銨(1.0 mol/L四氫呋喃溶液, 424 μL , 0.424 mmol)、四氫呋喃(10 mL), 於室溫下攪拌30分鐘進行反應, 獲得4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)甲苯(化合物DE)(1.01

g，產率：定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 2.36 (s, 3H), 4.87 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 2H)。

(參考例 8-32)

4-羥基-4-(吡啶-3-基)四氫吡喃(化合物 DF)

依據參考例 8-23，使用甲苯(3.3+1.1 mL)、正丁基鋰(2.77 mol/L 己烷溶液，1.24 mL，2.28 mmol)、3-溴吡啶(300 μL ，3.12 mmol)、四氫呋喃(1.1 mL)、四氫吡喃-4-酮(345 μL ，3.74 mmol)，於 0°C 下攪拌 2 小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)進行純化，獲得 4-羥基-4-(吡啶-3-基)四氫吡喃(化合物 DF)(167 mg，產率為 30%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.68-1.74 (m, 2H), 2.17 (ddd, $J=5.8, 11.7, 13.6$ Hz, 2H), 2.57 (br s, 1H), 3.86-4.00 (m, 4H), 7.31 (dd, $J=5.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.82 (ddd, $J=1.8, 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J=1.8, 5.1$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)。

(參考例 8-33)

3-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶(化合物 DG)

向甲基溴化鎂(0.96 mol/L 四氫呋喃溶液，6.26 mL，5.97 mmol)中，於氮氣環境下，於 0°C 下緩慢添加 3-乙醯基吡啶(362 mg，2.99 mmol)之四氫呋喃(3.6 mL)溶液。於同溫度下攪拌 1 間後，向反應液中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸

鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，獲得3-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶(化合物DG)(415 mg，產率：定量)。

1.62 (s, 6H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.83 (ddd, $J=1.8, 2.2, 8.1$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.73 (dd, $J=0.7, 2.2$ Hz, 1H)。

(參考例8-34)

2-(吡咯啶-1-基)-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物DH)
步驟1

使6-氟-3-吡啶甲醛(152 mg, 1.22 mmol)溶解於四氫呋喃(3.0 mL)中，於氮氣環境下，於室溫下添加吡咯啶(507 μ L, 6.08 mmol)。於同溫度下攪拌2小時，於60℃下攪拌5小時後，將反應液濃縮，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣純化，獲得6-(吡咯啶-1-基)-3-吡啶甲醛(181 mg，產率為84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2.04-2.08 (m, 4H), 3.57 (br s, 4H), 6.42 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=2.6, 8.8$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 9.76 (s, 1H)。

步驟2

依據參考例8-12，使用6-(吡咯啶-1-基)-3-吡啶甲醛(173 mg, 0.982 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(174 μ L, 1.18 mmol)、四丁基氟化銨(1.0 mol/L四氫呋喃溶液, 98.0 μ L, 0.098 mmol)、四氫呋喃(5.0 mL)，於室溫下攪拌30分鐘進行反應後，以己烷進行漿料純化，獲得2-(吡咯啶-1-基)-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物DH)(227 mg，產

率為94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1.99-2.04 (m, 4H), 2.70 (br s, 1H), 3.44-3.49 (m, 4H), 4.89 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=2.0, 8.9$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

(參考例8-35)

1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)咪唑(化合物DI)

依據參考例8-2，使用1-甲基-2-咪唑甲醛(100 mg, 0.908 mmol)、碳酸鉀(25.1 mg, 0.182 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(201 μL , 1.36 mmol)、 N,N -二甲基甲醯胺(2.0 mL)，於室溫下攪拌2小時進行反應後，以二異丙醚進行漿料純化，獲得1-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)咪唑(化合物DI)(142 mg，產率為87%)。

ESIMS m/z : 181 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 3.75 (s, 3H), 5.03 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.91 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=1.0$ Hz, 1H)。

(參考例8-36)

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙醇(化合物DJ)

依據參考例8-2，使1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(300 mg, 2.72 mmol)溶解於 N,N -二甲基甲醯胺(4.5 mL)中，使用碳酸鉀(75 mg, 0.54 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.442 mL, 2.99 mmol)，於室溫下攪拌3小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=10/1)進行純化，獲得2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙醇(化合物DJ)(231 mg，產率

為 47%)。

ESIMS m/z : 181 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃+CD₃OD, δ): 3.74 (s, 3H), 5.07 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.47 (s, 1H)。

(參考例 8-37)

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙醇(化合物 DK)

依據參考例 8-2，使 1-甲基-1H-咪唑-5-甲醛(300 mg，2.72 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(4.5 mL)中，使用碳酸鉀(75 mg，0.54 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.442 mL，2.99 mmol)，於室溫下攪拌 3 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=10/1)進行純化，獲得 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙醇(化合物 DK)(358 mg，產率為 73%)。

ESIMS m/z : 181 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.88 (s, 3H), 5.02 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.50 (s, 1H)。

(參考例 8-38)

2,2,2-三氟-1-(噻唑-5-基)乙醇(化合物 DL)

依據參考例 8-2，使噻唑-5-甲醛(300 mg，2.65 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(4.5 mL)中，使用碳酸鉀(73 mg，0.53 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.470 mL，3.18 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，獲得 2,2,2-三氟-1-(噻唑-5-基)乙醇(化合物 DL)(353 mg，產率為 73%)。

ESIMS m/z : 184 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 4.92 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)。

(參考例 8-39)

2,2,2-三氟-1-(噻唑-2-基)乙醇(化合物 DM)

依據參考例 8-2，使噻唑-2-甲醛(300 mg，2.65 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(4.5 mL)中，使用碳酸鉀(73 mg，0.53 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.470 mL，3.18 mmol)，於室溫下攪拌 1.2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，獲得 2,2,2-三氟-1-(噻唑-2-基)乙醇(化合物 DM)(357 mg，產率為 74%)。

ESIMS m/z : 182 ($M-H$)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 5.10 (br s, 1H), 5.36 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=3.3$ Hz, 1H)。

(參考例 8-40)

2,2,2-三氟-1-(噻吩-2-基)乙醇(化合物 DN)

依據參考例 8-2，使噻吩-2-甲醛(300 mg，2.67 mmol)溶解於四氫呋喃(4.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，使用碳酸鉀(74 mg，0.53 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.772 mL，5.34 mmol)，於室溫下攪拌 16 小時進行反應後，藉由萃取進行純化，獲得 2,2,2-三氟-1-(噻吩-2-基)乙醇(化合物 DN)(378 mg，產率為 78%)。

ESIMS m/z : 181 ($M-H$)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 5.29 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=3.5, 5.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=1.2, 5.1$ Hz, 1H)。

(參考例 8-41)

2,2,2-三氟-1-(噻吩-3-基)乙醇(化合物 DO)

依據參考例 8-2，使噻吩-3-甲醛(300 mg, 2.67 mmol)溶解於四氫呋喃(4.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中，使用碳酸鉀(74 mg, 0.53 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.772 mL, 5.34 mmol)，於室溫下攪拌 16 進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=100/1)進行純化，獲得 2,2,2-三氟-1-(噻吩-3-基)乙醇(化合物 DO)(258 mg, 產率為 53%)。

ESIMS m/z : 181 ($M-H$)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.09 (q, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 7.19 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=3.1, 5.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=3.0$ Hz, 1H)。

(參考例 8-42)

1-環己基-2,2,2-三氟乙醇(化合物 DP)

依據參考例 8-12，使環己基甲醛(300 mg, 2.67 mmol)溶解於四氫呋喃(6 mL)中，使用 1 mol/L 四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(0.534 mL, 0.534 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.474 mL, 3.20 mmol)，於室溫下攪拌 1.5 小時進行反應後，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=10/1)進行純化，獲得 1-環己基-2,2,2-三氟乙醇(化合物 DP)(181 mg, 產率為 37%)。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.13-1.35 (m, 4H), 1.70-1.77 (m, 6H), 1.90 (m, 1H), 2.11 (br s, 1H), 3.72 (m, 1H)。

(參考例 8-43)

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)乙醇(化合物DQ)

依據參考例8-2，使1-甲基-1H-吡啶-2-甲醛(300 mg，1.88 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4.5 mL)中，使用碳酸鉀(52 mg，0.38 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.416 mL，2.82 mmol)，於室溫下攪拌4小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=100/1)進行純化，獲得2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)乙醇(化合物DQ)(339 mg，產率為79%)。

ESIMS m/z : 228 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.44 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.27 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.15 (ddd, $J=1.1, 6.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.35 (dd, $J=7.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)。

(參考例8-44)

1-(苯并呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙醇(化合物DR)

依據參考例8-12，使苯并呋喃-2-甲醛(300 mg，2.05 mmol)溶解於四氫呋喃(6 mL)中，使用1 mol/L四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(1.03 mL，1.03 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.516 mL，3.49 mmol)，於室溫下攪拌5小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=100/1)進行純化，獲得1-(苯并呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙醇(化合物DR)(194 mg，產率為44%)。

ESIMS m/z : ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.92 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.28 (ddd, $J=1.1, 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.36 (ddd, $J=1.5, 7.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd,

$J=0.7, 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=0.7, 7.7 \text{ Hz}$, 1H)。

(參考例 8-45)

1-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-2,2,2-三氟乙醇(化合物 DS)

依據參考例 8-2，使 2,4-二甲基噻唑-5-甲醛 (300 mg，2.12 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL) 中，使用碳酸鉀 (59 mg，0.42 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (0.376 mL，2.54 mmol)，於室溫下攪拌 1.5 小時進行反應後，利用製備薄層層析法 (氯仿/甲醇=15/1) 進行純化，獲得 1-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-2,2,2-三氟乙醇 (化合物 DS) (335 mg，產率為 75%)。

ESIMS m/z : 212 ($M+H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 2.35 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.90 (m, 1H), 5.27 (m, 1H)。

(參考例 8-46)

2,2,2-三氟-1-(4-甲基噻唑-5-基)乙醇(化合物 DT)

依據參考例 8-2，使 4-甲基噻唑-5-甲醛 (300 mg，2.36 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL) 中，使用碳酸鉀 (65 mg，0.47 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (0.419 mL，2.83 mmol)，於室溫下攪拌 2.2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法 (氯仿/甲醇=15/1) 進行純化，獲得 2,2,2-三氟-1-(4-甲基噻唑-5-基)乙醇 (化合物 DT) (393 mg，產率為 84%)。

ESIMS m/z : 198 ($M+H$)⁺; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2.44 (s, 3H), 5.28 (br s, 1H), 5.35 (m, 1H), 8.73 (s, 1H)。

(參考例 8-47)

1-(1-乙基-1H-咪唑-5-基)-2,2,2-三氟乙醇(化合物 DU)

步驟 1

使 1H-咪唑-5-甲醛 (300 mg, 3.12 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL) 中，於室溫下添加碳酸鉀 (862 mg, 6.24 mmol)、碘乙烷 (0.275 mL, 3.43 mmol)。於同溫度下攪拌 1.5 小時。繼而，向反應液中添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法 (氯仿/甲醇=20/1) 將殘渣純化，獲得 1-乙基-1H-咪唑-5-甲醛 (115 mg, 產率為 30%)、1-乙基-1H-咪唑-4-甲醛 (36 mg, 產率為 9%)。

1-乙基-1H-咪唑-5-甲醛

ESIMS m/z : 125 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.45 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 4.36 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.81 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 9.76 (d, $J=1.0$ Hz, 1H)。

1-乙基-1H-咪唑-4-甲醛

ESIMS m/z : 125 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.52 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 4.07 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.87 (s, 1H)。

步驟 2

依據參考例 8-2，使 1-乙基-1H-咪唑-5-甲醛 (115 mg, 0.926 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (2.3 mL) 中，使用碳酸鉀 (26 mg, 0.19 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (0.300 mL, 2.04 mmol)，於室溫至 50°C 下攪拌 6.8 小時進行反應後，利用製備薄層層析法 (氯仿/甲醇=10/1) 進行純化，獲

得 1-(1-乙基-1H-咪唑-5-基)-2,2,2-三氟乙醇(化合物 DU)(84.7 mg, 產率為 47%)。

ESIMS m/z : 195 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.46 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 4.08 (m, 2H), 5.02 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.44 (s, 1H)。

(參考例 8-48)

1-(2-氯噻唑-5-基)-2,2,2-三氟乙醇(化合物 DV)

依據參考例 8-2, 使 2-氯噻唑-5-甲醛(300 mg, 2.03 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中, 使用碳酸鉀(56 mg, 0.41 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.360 mL, 2.44 mmol), 於室溫下攪拌 1.3 小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化, 獲得 1-(2-氯噻唑-5-基)-2,2,2-三氟乙醇(化合物 DV)(382 mg, 產率為 86%)。

ESIMS m/z : 218, 216 ($M+H$); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 5.00 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 7.59 (s, 1H)。

(參考例 8-49)

1-[1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-5-基]-2,2,2-三氟乙醇(化合物 DW)

步驟 1

依據參考例 8-47 之步驟 1, 使 1H-咪唑-5-甲醛(400 mg, 4.16 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中, 使用碳酸鉀(1.15 g, 8.32 mmol)、(溴甲基)環丙烷(0.444 mL, 4.58 mmol), 於室溫下攪拌 2 小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=30/1, 50/1)進行純化, 獲得 1-(環丙基甲

基)-1H-咪唑-5-甲醛(212 mg, 產率為34%)、1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-4-甲醛(209 mg, 產率為33%)。

1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-5-甲醛

ESIMS m/z : 151 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.38 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 4.17 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 9.77 (s, 1H)。

1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-4-甲醛

ESIMS m/z : 151 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.41 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 3.87 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 9.88 (s, 1H)。

步驟2

依據參考例8-2, 使1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-5-甲醛(212 mg, 1.41 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4.2 mL)中, 使用碳酸鉀(39 mg, 0.28 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.626 mL, 4.23 mmol), 於室溫下攪拌2小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=12/1)進行純化, 獲得1-[1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-5-基]-2,2,2-三氟乙醇(化合物DW)(206 mg, 產率為66%)。

ESIMS m/z : 221 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.36 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 3.84 (dd, $J=7.1$, 14.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=7.1$, 14.4 Hz, 1H), 5.05 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.57 (s, 1H)。

(參考例8-50)

1-(1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-4基)-2,2,2-三氟乙醇(化合物

DX)

依據參考例 8-2，使參考例 8-49 之步驟 1 中獲得之 1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-4-甲醛 (133 mg, 0.886 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (2.7 mL) 中，使用碳酸鉀 (24 mg, 0.18 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (0.196 mL, 1.33 mmol)，於室溫下攪拌 2 小時進行反應後，利用製備薄層層析法 (氯仿/甲醇=15/1) 進行純化，獲得 1-(1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-4-基)-2,2,2-三氟乙醇 (化合物 DX) (85.2 mg, 產率為 44%)。

ESIMS m/z : 221 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.37 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 3.79 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 5.03 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.54 (s, 1H)。

(參考例 8-51)

2,2,2-三氟-1-(2-(N-咪啉基)噻唑-5-基)乙醇 (化合物 DY)

步驟 1

使 2-氯噻唑-5-甲醛 (200 mg, 1.36 mmol) 溶解於乙腈 (4 mL) 中，於室溫下添加碳酸鉀 (376 mg, 2.72 mmol)、咪啉 (0.237 mL, 2.72 mmol)。於同溫度下攪拌 23.5 小時。繼而，向反應液中添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法 (氯仿/甲醇=15/1) 將殘渣純化，獲得 2-(N-咪啉基)噻唑-5-甲醛 (179 mg, 產率為 66%)。

ESIMS m/z : 199 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ):

3.64 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 9.72 (s, 1H)。

步驟2

依據參考例8-2，使2-(N-咪啉基)噻唑-5-甲醛(177 mg, 0.893 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(5.3 mL)中，使用碳酸鉀(25 mg, 0.18 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.198 mL, 1.34 mmol)，於室溫下攪拌2.3小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，獲得2,2,2-三氟-1-(2-(N-咪啉基)噻唑-5-基)乙醇(化合物DY)(156 mg, 產率為65%)。

ESIMS m/z : 269 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.46 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 4.90 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 7.19 (s, 1H)。

(參考例8-52)

1-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2,2,2-三氟乙醇(化合物DZ)

步驟1

依據參考例8-47之步驟1，使2-甲基-1H-咪唑-5-甲醛(500 mg, 4.54 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(7.5 mL)中，使用碳酸鉀(1.25 g, 9.08 mmol)、碘甲烷(0.311 mL, 4.99 mmol)，於室溫下攪拌3小時進行反應後，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=20/1)進行純化，獲得1,2-二甲基-1H-咪唑-5-甲醛(125 mg, 產率為22%)、1,2-二甲基-1H-咪唑-4-甲醛(12.7 mg, 產率為2%)。

1,2-二甲基-1H-咪唑-4-甲醛

ESIMS m/z : 125 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ):

2.45 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 7.54 (s, 1H), 9.79 (s, 1H)。

1,2-二甲基-1H-咪唑-5-甲醛

ESIMS m/z : 125 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ):

2.45 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.67 (s, 1H), 9.65 (s, 1H)。

步驟2

依據參考例 8-2，使 1,2-二甲基-1H-咪唑-5-甲醛 (125 mg, 1.01 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (2.5 mL) 中，使用碳酸鉀 (28 mg, 0.20 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (0.358 mL, 2.42 mmol)，於室溫至 50°C 下攪拌 2.8 小時進行反應後，利用製備薄層層析法 (氯仿/甲醇=15/1) 進行純化，獲得 1-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-2,2,2-三氟乙醇 (化合物 DZ) (115 mg, 產率為 59%)。

ESIMS m/z : 195 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.36 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 5.00 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H)。

(參考例 8-53)

2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醇 (化合物 EA)

依據參考例 8-12，使四氫-2H-吡喃-4-甲醛 (300 mg, 2.63 mmol) 溶解於四氫呋喃 (6 mL) 中，使用 1 mol/L 四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液 (0.526 mL, 0.526 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (0.466 mL, 3.16 mmol)，於室溫下攪拌 1.7 小時進行反應後，利用製備薄層層析法 (己烷/乙酸乙酯=4/1) 進行純化，獲得 2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醇 (化合物 EA) (228 mg, 產率為 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1.58-1.87 (m, 4H), 2.51-2.59 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.74 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.96-4.02 (m, 2H)。

(參考例 8-54)

1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇(化合物 EB)

依據參考例 8-12，使環丙甲醛(300 mg, 4.28 mmol)溶解於四氫呋喃(6 mL)中，使用 1 mol/L 四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(0.856 mL, 0.856 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.759 mL, 5.14 mmol)，於室溫下攪拌 1.7 小時進行反應後，進行萃取純化，獲得 1-環丙基-2,2,2-三氟乙醇(化合物 EB)(161 mg, 產率為 27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 0.48 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.11 (m, 1H), 2.36 (br s, 1H), 3.30 (m, 1H)。

(參考例 8-55)

2,2,2-三氟-1-(4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醇(化合物 EC)

步驟 1

使草醯氯(0.419 mL, 4.80 mmol)溶解於二氯甲烷(7.5 mL)中，於氮氣環境下，於 -78°C 下滴加二甲基亞碲(0.409 mL, 5.76 mmol)，攪拌 15 分鐘。於同溫度下添加依據國際公開第 08/029825 號小冊子記載之方法所合成之(4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)甲醇(250 mg, 1.92 mmol)之二氯甲烷溶液(2.5 mL)，攪拌 1 小時後，添加三乙胺(1.34 mL, 9.60 mmol)，於 -78°C 至室溫下攪拌 1.2 小時。繼而，向反應液中添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗

後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣純化，獲得4-甲基四氫-2H-吡喃-4-甲醛(173 mg，產率為70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1.11 (s, 3H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 2H), 3.51 (ddd, $J=3.0, 9.3, 12.1$ Hz, 2H), 3.78 (ddd, $J=4.6, 4.6, 11.9$ Hz, 2H), 9.48 (s, 1H)。

步驟2

依據參考例8-12，使4-甲基四氫-2H-吡喃-4-甲醛(165 mg, 1.29 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)中，使用1 mol/L四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(0.258 mL, 0.258 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.229 mL, 1.55 mmol)，於室溫下攪拌1.7小時進行反應後，進行萃取純化，獲得2,2,2-三氟-1-(4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醇(化合物EC)(119 mg，產率為47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1.30 (s, 3H), 1.53 (ddd, $J=4.2, 10.3, 14.1$ Hz, 2H), 2.08 (br d, $J=13.9$ Hz, 2H), 3.55 (ddd, $J=2.4, 9.9, 12.1$ Hz, 2H), 3.68-3.85 (m, 3H)。

(參考例8-56)

N,N-二乙基-2-羥基-2-苯基乙醯胺(化合物ED)

使2-羥基-2-苯基乙酸(500 mg, 3.29 mmol)溶解於二氯甲烷(7.5 mL)中，於室溫下添加吡啶(0.532 mL, 6.58 mmol)、DMAP(40 mg, 0.33 mmol)、三甲基氯矽烷(0.835 mL, 6.58 mmol)，攪拌7.8小時。將反應液冷卻至0℃後，添加N,N-二甲基甲醯胺(0.050 mL)、草醯氯(0.301 mL，

3.45 mmol)，於0℃至室溫下攪拌1小時。再次，將反應液冷卻至0℃後，添加二乙胺(0.374 mL，3.62 mmol)之吡啶溶液(0.878 mL)。於0℃至室溫下攪拌2小時後，向反應液中添加檸檬酸(695 mg，3.62 mmol)之甲醇溶液(5 mL)，於室溫下攪拌12小時。繼而，向反應液中添加乙酸乙酯後，進行過濾，向濾液中添加1 mol/L鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和碳酸鈉、飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，獲得N,N-二乙基-2-羥基-2-苯基乙醯胺(化合物ED)(606 mg，產率為89%)。

ESIMS m/z : 208(M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.80 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.14 (t, J=7.1 Hz, 3H), 3.02-3.21 (m, 2H), 3.29-3.55 (m, 2H), 4.86 (br s, 1H), 5.15 (s, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H)。

(參考例8-57)

5-(羥甲基)咪啉-3-酮(化合物EE)

步驟1

使2-氨基-1,3-丙二醇(5.24 g，57.5 mmol)溶解於乙腈/甲醇(6/1)混合溶劑(220 mL)中，於冰浴冷卻下依次添加三乙胺(9.60 mL，69.6 mmol)、氯乙醯氯(5.10 mL，63.3 mmol)，於室溫下攪拌一整夜。反應結束後，將溶劑減壓蒸餾除去。利用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇=90/10)將殘渣純化，獲得2-氯-N-(2-羥基-1-羥甲基乙基)乙醯胺(8.30 g，產率為86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 7.87 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.79-3.65 (m, 1H), 3.42 (dd, $J=6.1, 5.4$ Hz, 4H)。

步驟 2

使第三丁醇鈉(6.70 g, 59.7 mmol)溶解於第三戊醇(40 mL)中，於室溫下以30分鐘滴加2-氯-N-(2-羥基-1-羥甲基乙基)乙醯胺(4.00 g, 23.9 mmol)之第三戊醇溶液(90 mL)，於室溫下攪拌2小時。依次添加甲醇(25 mL)、水(1.5 mL)，進而於室溫下攪拌30分鐘。將溶劑減壓蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇=80/20)將所獲得之殘渣純化，獲得5-(羥甲基)咪啉-3-酮(化合物EE)(2.00 g，產率為64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6 , δ): 7.06 (br s, 1H), 3.98-3.97 (m, 2H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 1H)。

(參考例 8-58)

N-乙基-2-羥基-2-苯基乙醯胺(化合物EF)

依據參考例 8-56，使2-羥基-2-苯基乙酸(500 mg, 3.29 mmol)溶解於二氯甲烷(7.5 mL)中，於吡啶(0.532 mL, 6.58 mmol)、DMAP(40 mg, 0.33 mmol)、三甲基氯矽烷(0.835 mL, 6.58 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(0.050 mL)、草醯氯(0.301 mL, 3.45 mmol)、2 mol/L乙胺四氫呋喃溶液(1.81 mL, 3.62 mmol)之吡啶溶液(0.878 mL)、檸檬酸(695 mg, 3.62 mmol)之甲醇溶液(5 mL)中進行攪拌，獲得

N-乙基-2-羥基-2-苯基乙醯胺(化合物EF)(489 mg, 產率為83%)。

ESIMS m/z : 178 (M-H)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.11 (t, J=7.3 Hz, 3H), 3.24-3.36 (m, 2H), 3.72 (br s, 1H), 5.35 (s, 1H), 6.09 (br s, 1H), 7.35-7.40 (m, 5H)。

(參考例8-59)

1-(2-溴噻唑-5-基)-2,2,2-三氟乙醇(化合物EG)

依據參考例8-2, 使2-溴噻唑-5-甲醛(500 mg, 2.60 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(7.5 mL)中, 使用碳酸鉀(72 mg, 0.52 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.461 mL, 3.12 mmol), 於室溫下攪拌1.7小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=40/1)進行純化, 獲得1-(2-溴噻唑-5-基)-2,2,2-三氟乙醇(化合物EG)(265 mg, 產率為39%)。

ESIMS m/z : 262, 260 (M-H)⁻; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.97 (br s, 1H), 5.31 (m, 1H), 7.62 (s, 1H)。

(參考例8-60)

2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙醇(化合物EH)

依據參考例8-12, 使四氫-2H-噻喃-4-甲醛(300 mg, 2.30 mmol)溶解於四氫呋喃(6 mL)中, 使用1 mol/L四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(0.460 mL, 0.460 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.408 mL, 2.76 mmol), 於室溫下攪拌2小時進行反應後, 進行萃取純化, 獲得2,2,2-三氟-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙醇(化合物EH)(413 mg, 產率為90%)。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.75-1.80 (m, 3H), 2.23-

2.32 (m, 2H), 2.63-2.71 (m, 4H), 3.76 (m, 1H)。

(參考例 8-61)

2,2,2-三氟-1-(2-苯基噻唑-5-基)乙醇(化合物 EI)

使參考例 8-59 中獲得之 1-(2-溴噻唑-5-基)-2,2,2-三氟乙醇(化合物 EG)(93.1 mg, 0.355 mmol)溶解於乙腈(2.8 mL)中，添加乙酸鈹(8.0 mg, 0.036 mmol)、三(鄰甲苯基)膦(22 mg, 0.071 mmol)、苯基硼酸(130 mg, 1.07 mmol)、三乙胺(0.495 mL, 3.55 mmol)，利用微波反應裝置，於 250 W、100℃ 下攪拌 15 分鐘。進而，追加乙酸鈹(4.0 mg, 0.018 mmol)、三(鄰甲苯基)膦(11 mg, 0.036 mmol)、苯基硼酸(52.0 mg, 0.426 mmol)、三乙胺(0.247 mL, 1.78 mmol)，利用微波反應裝置，於 250 W、100℃ 下攪拌 15 分鐘。繼而，向反應液中添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=3/1)將殘渣純化，獲得 2,2,2-三氟-1-(2-苯基噻唑-5-基)乙醇(化合物 EI)(43.2 mg, 產率為 47%)。

ESIMS m/z : 260 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 4.70 (br s, 1H), 5.33 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.88-7.91 (m, 2H)。

(參考例 8-62)

2,2,2-三氟-1-(四氫呋喃-3-基)乙醇(化合物 EJ)

依據參考例 8-12，使 50 wt% 四氫呋喃-3-甲醛水溶液(1.00 g, 5.00 mmol)溶解於四氫呋喃(15 mL)中，使用 1

mol/L 四丁基氟化銨 - 四氫呋喃溶液 (1.00 mL, 1.00 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (0.887 mL, 6.00 mmol), 於室溫下攪拌 1.8 小時進行反應後, 進行萃取純化, 獲得 2,2,2-三氟-1-(四氫呋喃-3-基)乙醇 (化合物 EJ) (266 mg, 產率為 31%)。

ESIMS m/z : 171 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.08-2.23 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.73-3.94 (m, 4H), 4.11 (dd, $J=4.6, 9.3$ Hz, 1H)。

(參考例 8-63)

2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙-1-醇 (化合物 EK)

步驟 1

使 3-吡啶基乙酸乙酯 (300 mg, 1.8 mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (3 mL) 中, 於冰浴下添加第三丁醇鉀 (610 mg, 5.4 mmol)、碘甲烷 (0.34 mL, 5.4 mmol), 於同溫度下攪拌 1 小時。向反應混合物中添加水, 以乙酸乙酯進行萃取, 以飽和食鹽水進行清洗後, 以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯 = 1/0~1/1) 將殘渣純化, 獲得 2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙酸乙酯 (201 mg, 產率為 58%)。

ESIMS m/z : 194 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.59 (s, 6H), 4.13 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.66 (dt, $J=2.0, 7.9$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J=2.0, 4.8$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

步驟 2

向氫化鋁鋰 (75 mg, 2.0 mmol) 中添加四氫呋喃 (10 mL), 於冰浴下緩慢添加參考例 8-63 之步驟 1 中獲得之 2-甲基 2-(吡啶-3-基)丙酸乙酯 (200 mg, 1.0 mmol) 之四氫呋喃 (5 mL) 溶液。於同溫度下攪拌 1 小時後, 添加硫酸鈉十水合物。於室溫下攪拌 1 小時後, 以矽藻土過濾, 將濾液於減壓下蒸餾除去溶劑, 獲得 2-甲基-2-(吡啶-3-基)丙-1-醇 (化合物 EK) (154 mg, 產率為 99%)。

ESIMS m/z : 152 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.37 (s, 6H), 3.66 (s, 2H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.70 (dq, $J=1.4, 8.1$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J=1.4, 4.8$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=1.4$ Hz, 1H)。

(參考例 8-64)

1,1,1-三氟-4-(吡啶-3-基)丁-2-醇 (化合物 EL)

步驟 1

使 3-吡啶丙醇 (300 mg, 2.2 mmol) 溶解於二氯甲烷 (5 mL) 中, 於冰浴下添加戴斯-馬丁試劑 (Dess-Martin reagent) (1.0 g), 於同溫度下攪拌 2 小時後, 於室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物於減壓下蒸餾除去溶劑, 利用矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 1/0~10/1) 將殘渣純化, 獲得 3-(吡啶-3-基)丙醛 (180 mg, 產率為 61%)。

ESIMS m/z : 136 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.83 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.21-7.33 (m, 1H), 7.58 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.43-8.55 (m, 2H), 9.83 (s, 1H)。

步驟 2

依據參考例 8-12，使用參考例 8-64 之步驟 1 中獲得之 3-(吡啶-3-基)丙醛 (180 mg, 1.3 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (0.24 mL, 1.6 mmol)、四丁基氟化銨 (1.0 mol/L 四氫呋喃溶液, 0.27 mL, 0.27 mmol)、四氫呋喃 (3.6 mL)，於室溫下攪拌 30 分鐘進行反應後，利用矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 1/0~10/1) 進行純化，獲得 1,1,1-三氟-4-(吡啶-3-基)丁-2-醇 (化合物 EL) (83 mg, 產率為 31%)。

ESIMS m/z : 206 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.85-2.14 (m, 2H), 2.91 (dd, $J=6.1, 8.1$ Hz, 2H), 3.66-3.82 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.60 (dt, $J=1.8, 7.9$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J=1.8, 4.9$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

(參考例 8-65)

2-甲基-3-(吡啶-3-基)丙-1-醇 (化合物 EM)

步驟 1

使 60% 氫化鈉 (油性) (224 mg, 5.6 mmol) 懸浮於四氫呋喃 (5 mL) 中，於氮氣環境下，於冰浴下添加 2-膦鹽基丙酸三乙酯 (1.2 mL, 5.6 mmol)，於同溫度下攪拌 30 分鐘。繼而，添加 3-吡啶甲醛 (300 mg, 2.8 mmol)，於同溫度下攪拌 1.5 小時。向反應混合物中添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯 = 1/0~2/1) 將殘渣純化，獲得 2-甲基-3-(吡啶-3-基)丙

烯酸乙酯(480 mg, 產率為90%)。

ESIMS m/z : 192 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.36 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.12 (d, $J=1.5$ Hz, 3H), 4.29 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J=4.9, 8.1$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (dt, $J=1.9, 8.1$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J=1.9, 4.9$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=1.9$ Hz, 1H)。

步驟2

使參考例8-65之步驟1中獲得之2-甲基3-(吡啶-3-基)丙烯酸乙酯(480 mg, 2.4 mmol)溶解於乙醇(5 mL)中, 於氬氣環境下, 添加10%鈀碳(92 mg)。其後, 於氬氣環境下, 於室溫下攪拌3小時, 將反應混合物進行矽藻土過濾, 將濾液於減壓下蒸餾除去溶劑, 獲得2-甲基-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯(453 mg, 產率為98%)。

ESIMS m/z : 194 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.12-1.24 (m, 6H), 2.64-2.79 (m, 2H), 2.93-3.06 (m, 1H), 4.09 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.15-7.26 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 1H), 8.40-8.50 (m, 2H)。

步驟3

依據參考例8-63之步驟2, 向氫化鋁鋰(75 mg, 2.0 mmol)中添加四氫呋喃(10 mL)、參考例8-65之步驟2中獲得之2-甲基-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯(200 mg, 1.0 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液, 於冰浴下攪拌1小時, 獲得2-甲基-3-(吡啶-3-基)丙-1-醇(化合物EM)(154 mg, 產率為99%)。

ESIMS m/z : 152 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ):

0.92 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.86-2.02 (m, 1H), 2.42 (dd, $J=8.2$, 13.8 Hz, 1H), 2.81 (dd, $J=5.9$, 13.5 Hz, 1H), 3.52 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J=5.1$, 7.4 Hz, 1H), 7.50 (dt, $J=1.6$, 7.4 Hz, 1H), 8.45 (dd, $J=1.6$, 5.1 Hz, 2H)。

(參考例 8-66)

3-(吡啶-3-基)丁-1-醇(化合物 EN)

步驟 1

依據參考例 8-65 之步驟 1，使用 60% 氫化鈉(油性)(300 mg, 7.4 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、膦醯基乙酸三乙酯(1.5 mL, 7.5 mmol)、3-乙醯基吡啶(300 mg, 2.5 mmol)，於室溫下攪拌 30 分鐘後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯 = 1/0~1/1)進行純化，獲得 3-(吡啶-3-基)-2-丁烯酸乙酯(350 mg, 產率為 74%)。

ESIMS m/z : 192 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.33 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.58 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 4.23 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.15 (q, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.76 (dt, $J=2.0$, 8.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, $J=2.0$, 4.9 Hz, 1H), 8.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

步驟 2

依據參考例 8-65 之步驟 2，使用參考例 8-66 之步驟 1 中獲得之 3-(吡啶-3-基)-2-丁烯酸乙酯(350 mg, 1.8 mmol)、乙醇(4 mL)、10% 鈀碳(70 mg)，於氫氣環境下，於室溫下攪拌 2 小時，獲得 3-(吡啶-3-基)丁酸乙酯(339 mg, 產率為 96%)。

ESIMS m/z : 194 $(M+H)^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.60 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.31 (td, $J=7.2, 14.5$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.54 (td, $J=2.6, 5.1$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J=1.6, 5.1$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)。

步驟3

依據參考例 8-65 之步驟 3，使用氫化鋁鋰 (75 mg, 2.0 mmol)、四氫呋喃 (10 mL)、參考例 8-66 之步驟 2 中獲得之 3-(吡啶-3-基)丁酸乙酯 (339 mg, 2.0 mmol) 之四氫呋喃 (5 mL) 溶液，於冰浴下攪拌 1 小時，獲得 3-(吡啶-3-基)丁-1-醇 (化合物 EN) (153 mg, 產率為 99%)。

ESIMS m/z : 152 $(M+H)^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.31 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.78-1.98 (m, 2H), 2.96 (td, $J=7.0, 14.3$ Hz, 1H), 3.45-3.67 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 1H), 7.53 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.41-8.54 (m, 2H)。

(參考例 8-67)

2-羥基-3-甲基-1-(N-咪啉基)丁-1-酮 (化合物 EO)

依據參考例 8-56，使 2-羥基-3-甲基丁酸 (1.00 g, 8.47 mmol) 溶解於二氯甲烷 (15 mL) 中，於吡啶 (1.37 mL, 16.9 mmol)、DMAP (103 mg, 0.847 mmol)、三甲基氯矽烷 (2.15 mL, 16.9 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺 (0.100 mL)、草醯氯 (0.776 mL, 8.89 mmol)、咪啉 (0.813 mL, 9.32 mmol) 之吡啶溶液 (2.26 mL)、檸檬酸 (1.79 g, 9.32 mmol) 之甲醇溶液 (10 mL) 中進行攪拌，獲得 2-羥基-3-甲基-1-(N-[咪]啉基)

丁-1-酮(化合物EO)(933 mg，產率為59%)。

ESIMS m/z : 188 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.82 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.82 (m, 1H), 3.43-3.69 (m, 9H), 4.22 (br s, 1H)。

(參考例8-68)

二吡啶-3-基甲醇(化合物EP)

將 1.55 mol/L 之正丁基鋰-己烷溶液 (2.24 mL，3.48 mmol) 添加至甲苯 (6 mL) 中，於氮氣環境下冷卻至 -60°C 後，滴加 3-溴吡啶 (500 mg，3.16 mmol) 之甲苯溶液 (2 mL)，攪拌 30 分鐘。向反應液中添加四氫呋喃 (2 mL)、菸鹼醛 (0.358 mL，3.79 mmol)，於 -60°C 至 -15°C 下攪拌 30 分鐘。繼而，向反應液中添加 4 mol/L 鹽酸 (2.37 mL，9.48 mmol)，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和碳酸氫鈉、飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法 (氯仿/甲醇=12/1) 將殘渣純化，獲得二吡啶-3-基甲醇(化合物EP) (235 mg，產率為40%)。

ESIMS m/z : 187 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 5.10 (br s, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.27 (dd, $J=5.0, 7.6$ Hz, 2H), 7.69 (ddd, $J=1.7, 2.0, 7.9$ Hz, 2H), 8.45 (dd, $J=1.7, 5.0$ Hz, 2H), 8.54 (d, $J=2.0$ Hz, 2H)。

(參考例8-69)

吡啶-3-基(噻唑-5-基)甲醇(化合物EQ)

依據參考例8-68，將 1.55 mol/L 之正丁基鋰-己烷溶液

(2.24 mL, 3.48 mmol)添加至甲苯(6 mL)中，於3-溴吡啶(500 mg, 3.16 mmol)之甲苯溶液(2 mL)、四氫呋喃(2 mL)、噻唑-5-甲醛(0.329 mL, 3.79 mmol)、4 mol/L鹽酸(2.37 mL, 9.48 mmol)中進行攪拌，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=12/1)進行純化，獲得吡啶-3-基(噻唑-5-基)甲醇(化合物EQ)(271 mg, 產率為45%)。

ESIMS m/z : 193 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 5.05 (br s, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.31 (dd, $J=4.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.78 (ddd, $J=1.8, 1.8, 7.7$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J=1.7, 4.9$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H)。

(參考例8-70)

1-{4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-2,2,2-三氟乙醇(化合物ER)
步驟1

依據參考例8-12，使用4-(二乙氧基甲基)苯甲醛(400 mg, 1.92 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(0.34 mL, 2.3 mmol)、四丁基氟化銨(1.0 mol/L四氫呋喃溶液, 0.19 mL, 0.19 mmol)、四氫呋喃(8 mL)，於室溫下攪拌30分鐘進行反應後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~3/1)進行純化，獲得4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯甲醛(300 mg, 產率為77%)。

ESIMS m/z : 205 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 5.06-5.22 (m, 1H), 7.68 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 10.06 (s, 1H)。

步驟2

使參考例8-70之步驟1中獲得之4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯甲醛(295 mg, 1.4 mmol)溶解於乙腈(15 mL)中，添加二甲胺(1.0 mol/L四氫呋喃溶液，7.2 mL, 14 mmol)、乙酸(0.83 mL)，於室溫下攪拌30分鐘。向其中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(918 mg, 4.3 mmol)，於室溫下攪拌4小時。向反應混合物中添加碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，使用二異丙醚、己烷之混合溶劑將殘渣進行漿料純化，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~2/1)進行純化，獲得1-{4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-2,2,2-三氟乙醇(化合物ER)(284 mg, 產率為85%)。

ESIMS m/z : 234 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.21 (s, 6H), 3.42 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 4.96 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.27-7.43 (m, 4H)。

(參考例8-71)

2-氟基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物ES)

步驟1

使6-溴-3-吡啶甲醛(1.03 g, 5.54 mmol)、乙二醇(370 μ L, 6.65 mol)、Amberlyst 15(200 mg)懸浮於甲苯(100 mL)中，於氮氣環境下，一面使用迪恩-斯達克分水器(Dean-Stark Trap)將生成之水除去，一面加熱回流12小時。將反應液過濾後，將母液濃縮，利用管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化，獲得2-溴-5-(1,3-二氧戊環-2-基)吡啶(895 mg, 產率為70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 4.02-4.14 (m, 4H), 5.82 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=2.6, 8.1$ Hz, 1H), 8.47 (s, d, $J=2.6$ Hz, 1H)。

步驟 2

使 2- 溴 -5-(1,3- 二氧戊環 -2- 基) 吡啶 (895 mg, 3.89 mmol)、氯化鋅 (1.14 g, 5.83 mmol)、四(三苯基膦)鈀 (899 mg, 0.778 mmol) 溶解於 N,N -二甲基甲醛 (30 ml) 中，於氮氣環境下，於 80°C 下加熱回流 12 小時。將反應液濃縮後，添加水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯 = 7/3) 將殘渣純化，獲得 2- 氯基 -5-(1,3-二氧戊環 -2-基) 吡啶 (506 mg, 產率為 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 4.05-4.15 (m, 4H), 5.91 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=2.0, 8.0$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

步驟 3

使 2- 氯基 -5-(1,3- 二氧戊環 -2- 基) 吡啶 (478 mg, 2.71 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5.0 mL) 中，於氮氣環境下，於室溫下添加 1 N 鹽酸 (5.0 mL)。於同溫度下攪拌 16 小時後，於 50°C 下攪拌 13 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液將反應液中中和，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，獲得 6- 氯基 -3-吡啶甲醛 (364 mg, 產率為 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7.90 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.33

(dd, $J=1.8, 8.1$ Hz, 1H), 9.19 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 10.21 (s, 1H)。

步驟 4

依據參考例 8-12，使用 6-氟基-3-吡啶甲醛(364 mg, 2.76 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(490 μ L, 3.31 mmol)、四丁基氟化銨(1.0 mol/L 四氫呋喃溶液, 276 μ L, 0.276 mmol)、四氫呋喃(7.0 mL)，於室溫下攪拌 5 小時進行反應後，利用管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化，獲得 2-氟基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物 ES)(455 mg，產率為 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5.46-5.56 (m, 1H), 8.09-8.19 (m, 2H), 8.86 (s, 1H)。

(參考例 8-72)

1-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-2(1H)-吡啶酮(化合物 ET)

步驟 1

使 3-吡啶甲醛(3.00 mL, 31.8 mmol)、乙二醇(2.66 mL, 47.7 mmol)、對甲苯磺酸(302 mg, 1.59 mmol)懸浮於甲苯(100 mL)中，於氮氣環境下，一面使用迪恩-斯達克分水器將生成之水除去，一面加熱回流 2 小時。向反應液中添加飽和碳酸鉀水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣純化，獲得 3-(1,3-二氧戊環-2-基)吡啶(4.27 g，產率為 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 4.02-4.18 (m, 4H), 5.86 (s, 1H), 7.32 (ddd, $J=0.7, 4.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J=0.7, 1.8, 8.1$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

步驟2

使3-(1,3-二氧戊環-2-基)吡啶(1.00 g, 6.62 mmol)溶解於二氯甲烷(20.0 mL)中，於氮氣環境下，於室溫下添加碘甲烷(494 μL , 7.94 mmol)。於室溫下攪拌72小時後，將反應液濃縮，利用二異丙醚將殘渣進行漿料純化，獲得碘化3-(1,3-二氧戊環-2-基)-1-吡啶鎗(1.85 g, 產率為96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ): 4.02-4.13 (m, 4H), 4.38 (s, 3H), 6.07 (s, 1H), 8.14 (dd, $J=6.6, 7.7$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H)。

步驟3

使碘化3-(1,3-二氧戊環-2-基)-1-吡啶鎗(1.85 g, 6.31 mmol)溶解於水(40 mL)中，於氮氣環境下，於0°C下以1小時滴加鐵氰化鉀(22.9 g, 69.4 mmol)之水(50 mL)溶液。於同溫度下以30分鐘滴加氫氧化鉀(55.9 g, 100 mmol)之水(9.5 mL)溶液。添加甲苯(65 mL)，於40°C下攪拌30分鐘後，將反應液以二氯甲烷進行萃取，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣純化，獲得1-甲基-5-(1,3-二氧戊環-2-基)-2(1H)-吡啶酮與1-甲基-3-(1,3-二氧戊環-2-基)-2(1H)-吡啶酮之73:27混合物(933 mg, 產率為82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 3.54 (s, 2.19H), 3.56 (s, 0.81H), 3.95-4.15 (m, 4H), 5.57 (s, 0.73H), 6.00 (s, 0.27H), 6.18 (dd, $J=6.6$, 7.0 Hz, 0.27H), 6.19 (d, $J=9.9$ Hz, 0.73H), 7.31 (dd, $J=2.2$, 6.6 Hz, 0.27H), 7.40-7.44 (m, 1.46H), 7.60 (dd, $J=2.2$, 7.0 Hz, 0.27H)。

步驟 4

使 1-甲基-5-(1,3-二氧戊環-2-基)-2(1H)-吡啶酮與 1-甲基-3-(1,3-二氧戊環-2-基)-2(1H)-吡啶酮之 73 : 27 混合物 (933 mg, 5.15 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10.0 mL) 中，於氮氣環境下，於室溫下添加 1 N 鹽酸 (10.0 mL)。於同溫度下攪拌 12 小時後，以飽和碳酸氫鈉水溶液將反應液中和，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，獲得 6-氯基-3-吡啶甲醛 (364 mg, 產率為 100%)。利用製備薄層層析法 (乙酸乙酯) 將殘渣純化，獲得 1-甲基-5-甲醯基-2(1H)-吡啶酮 (309 mg, 產率為 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 3.65 (s, 3H), 6.62 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=2.6$, 9.6 Hz, 1H), 7.94 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 9.63 (s, 1H)

步驟 5

依據參考例 8-12，使用 1-甲基-5-甲醯基-2-(1H)-吡啶酮 (309 mg, 2.25 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷 (666 μL , 45.1 mmol) 四丁基氟化銨 (1.0 mol/L 四氫呋喃溶液, 225 μL , 0.225 mmol)、四氫呋喃 (10.0 mL)，於室溫下攪拌 1 小

時進行反應後，利用管柱層析法(乙酸乙酯)進行純化，獲得1-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-2(1H)-吡啶酮(化合物ET)(214 mg，產率為46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 3.55 (s, 3H), 4.53 (br s, 1H), 4.79-4.87 (m, 1H), 6.56 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H)

(參考例8-73)

(R)-3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物EU)

步驟1

使化合物CB(723 mg，4.08 mmol)溶解於甲苯(20 mL)中，依次添加異氰酸(R)-1-(萘-1-基)乙酯(885 mg，4.49 mmol)、及雙(二丁基氯化錫)氧化物(113 mg，0.204 mmol)，於50°C下攪拌6小時。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化，獲得(R)-1-(萘-1-基)乙基胺甲酸(R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙酯(614 mg，產率為40%)、及(R)-1-(萘-1-基)乙基胺甲酸(S)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙酯(578 mg，產率為38%)。

步驟2

使鈉(288 mg，12.0 mmol)懸浮於乙醇(9.0 mL)中，進行攪拌直至完全溶解後，添加(R)-1-(萘-1-基)乙基胺甲酸(R)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙酯(452 mg，1.20 mmol)，加熱回流30分鐘。將反應液濃縮，添加5%乙酸水溶液，使反應停止，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和碳酸氫鈉水溶液、及飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。

於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣進行純化，獲得化合物EU(203 mg，產率為96%)。

$[\alpha]_D^{20} = -44.4$ (CHCl_3 , $c=1.03$)。

(參考例 8-74)

(S)-3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物EV)

依據參考例 8-73 之步驟 2，由(R)-1-(萘-1-基)乙基胺甲酸(S)-2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙酯(421 mg，1.19 mmol)，獲得化合物EV(204 mg，產率為97%)。

$[\alpha]_D^{20} = +44.6$ (CHCl_3 , $c=1.00$)。

(參考例 8-75)

5-羥甲基-2-甲基噻唑(化合物EW)

使氫化鋰鋁(146 mg，3.85 mmol)懸浮於四氫呋喃(2.0 mL)中，於0°C下緩慢添加2-甲基噻唑-5-甲酸乙酯(300 mg，1.75 mmol)之四氫呋喃溶液(2.0 mL)，於同溫度下攪拌30分鐘。向反應液中依次添加水(0.146 mL)、15%氫氧化鈉水溶液(0.146 mL)、及水(0.438 mL)，使反應停止，於室溫下攪拌30分鐘後，以矽藻土進行過濾。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)將殘渣進行純化，獲得化合物EW(208 mg，產率為92%)。

(參考例 8-76)

2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)噻唑(化合物EX)

使化合物EW(3.86 g，29.9 mmol)溶解於二氯甲烷(115 mL)中，添加二氧化錳(29.0 g)，於室溫下攪拌8小時。以

矽藻土將反應液過濾後，於減壓下將溶劑蒸餾除去，獲得5-甲醯基-2-甲基噻唑之粗產物(4.01 g)。依據參考例8-12，使粗產物溶解於四氫呋喃(100 mL)中，添加1 mol/L四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(1.50 mL，1.50 mmol)、及(三氟甲基)三甲基矽烷(6.87 mL，44.8 mmol)，於室溫下攪拌10分鐘進行反應後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)進行純化，獲得化合物EX(3.66 g，產率為62%)。

(參考例8-77)

1-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-2(1H)-吡啶酮(化合物EY)

步驟1

使4-吡啶甲醛(3.00 mL，31.4 mmol)、原甲酸乙酯(15.7 mL，94.2 mmol)、及對甲苯磺酸(229 mg，1.57 mmol)溶解於乙醇(60.0 mL)中，於氮氣環境下加熱回流10小時。向反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，使反應停止，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣純化，獲得4-(二乙氧基甲基)吡啶(4.41 g，產率為78%)。

步驟2

使4-(二乙氧基甲基)吡啶(4.41 g，24.3 mmol)溶解於二氯甲烷(90.0 mL)中，於氮氣環境下，於室溫下添加碘甲烷(1.82 mL，29.2 mmol)。於室溫下攪拌48小時後，將反應液濃縮，以二異丙醚將殘渣清洗，獲得碘化4-(二乙氧基甲基)-1-甲基吡啶鎘(7.47 g，產率為95%)。

步驟3

使碘化4-(二乙氧基甲基)-1-甲基吡啶鎘(3.43 g, 10.6 mmol)溶解於水(70 mL)中，於氮氣環境下，於0°C下以1小時滴加鐵氰化鉀(38.4 g, 117 mmol)之水(85 mL)溶液。於同溫度下以30分鐘滴加氫氧化鉀(9.40 g, 167 mmol)之水溶液(16 mL)。添加甲苯(100 mL)，於40°C下攪拌30分鐘後，將反應液以二氯甲烷進行萃取，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)將殘渣純化，獲得1-甲基-4-(二乙氧基甲基)-2(1H)-吡啶酮(1.20 g，產率為53%)。

步驟4

使1-甲基-4-(二乙氧基甲基)-2(1H)-吡啶酮(1.20 g, 5.58 mmol)溶解於四氫呋喃(10.0 mL)中，於氮氣環境下，於室溫下添加1 mol/L鹽酸(10.0 mL)。於50°C下攪拌6小時後，以飽和碳酸氫鈉水溶液將反應液中和，使反應停止，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=9/1)將殘渣純化，獲得1-甲基-4-甲醯基-2(1H)-吡啶酮(717 mg，產率為95%)。

步驟5

依據參考例8-12，由1-甲基-4-甲醯基-2-(1H)-吡啶酮(717 mg, 5.23 mmol)，獲得化合物EY(1.01 g，產率為94%)。

(參考例8-78)

(R)-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物EZ)

依據參考例 8-73 之步驟 1，由化合物 CK(1.15 g，6.00 mmol)，獲得(R)-1-苯基乙基胺甲酸(R)-2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙酯(975 mg，產率為 48%)、及(R)-1-苯基乙基胺甲酸(S)-2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙酯(578 mg，產率為 45%)。

步驟 2

依據參考例 8-73 之步驟 2，由(R)-1-苯基乙基胺甲酸(R)-2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙酯(338 mg，1.00 mmol)，獲得化合物 EZ(163 mg，產率為 85%)。

(參考例 8-79)

(S)-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物EAA)

使(R)-1-苯基乙基胺甲酸(S)-2,2,2-三氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙酯(946 mg，2.80 mmol)溶解於乙醇(14 mL)中，添加乙醇鈉(1.90 g，28.0 mmol)，加熱回流 2 小時。將反應液濃縮，添加 5% 乙酸水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和碳酸氫鈉水溶液、及飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3/7)將殘渣純化，獲得化合物 EAA(493 mg，產率為 92%)。

(參考例 8-80)

1-苄氧基羰基-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶(化合物EAB)

依據參考例 8-12，由 1-苄氧基羰基-4-甲醯基哌啶(1.00 g，4.04 mmol)，獲得化合物 EAB(1.02 g，產率為 80%)。

(參考例 8-81)

1-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶(化合物 EAC)

使氫化鋰鋁(366 mg, 9.64 mmol)懸浮於四氫呋喃(10 mL)中，於 0°C 下緩慢添加化合物 EAB(1.02 mg, 3.21 mmol)之四氫呋喃溶液(10 mL)，於室溫下攪拌 30 分鐘。將反應液冷卻至 0°C，依次添加水(0.366 mL)、15%氫氧化鈉水溶液(0.366 mL)、及水(1.10 mL)，使反應停止，於室溫下攪拌 30 分鐘後，以矽藻土進行過濾。於減壓下將溶劑蒸餾除去，溶解於二異丙醚中，以 1 mol/L 鹽酸進行萃取。使用 1 mol/L 氫氧化鈉使水層之 pH 值=10 後，以二氯甲烷進行萃取，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，使用二異丙醚將殘渣進行漿料純化，獲得化合物 EAC(386 mg, 產率為 61%)。

(參考例 8-82)

3-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物 EAD)

步驟 1

使氫化鋰鋁(552 mg, 14.5 mmol)懸浮於四氫呋喃(10 mL)中，於 0°C 下緩慢添加 5-甲基菸鹼酸甲酯(1.00 g, 14.5 mmol)之四氫呋喃溶液(10 mL)，於同溫度下攪拌 30 分鐘。向反應液中依次添加水(0.552 mL)、15%氫氧化鈉水溶液(0.552 mL)、及水(1.66 mL)，使反應停止，於室溫下攪拌 30 分鐘後，以矽藻土進行過濾。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1)將殘渣純化，獲得 3-羥甲基-5-甲基吡啶(972 mg, 產率為 100%)。

步驟 2

使 3-羥甲基-5-甲基吡啶(972 mg, 7.89 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，添加二氧化錳(7.5 g)，於室溫下攪拌 1 小時。以矽藻土將反應液過濾後，於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)將殘渣純化，獲得 3-甲醯基-5-甲基吡啶(936 mg，產率為 98%)。

步驟 3

依據參考例 8-12，由 3-甲醯基-5-甲基吡啶(936 mg, 7.73 mmol)，獲得化合物 EAD(907 mg，產率為 61%)。

(參考例 8-83)

3-氟-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物 EAE)

依據參考例 8-12，由 3-氟-5-甲醯基吡啶(1.00 g, 7.99 mmol)，獲得化合物 EAE(1.53 g，產率為 98%)。

(參考例 8-84)

3-氯-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)吡啶(化合物 EAF)

依據參考例 8-12，由 3-氯-5-甲醯基吡啶(479 mg, 3.50 mmol)，獲得化合物 EAF(382 mg，產率為 51%)。

(參考例 8-85)

1-甲磺醯基-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶(化合物 EAG)

步驟 1

使化合物 EAB(1.00 g, 3.15 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中，於 0°C 下添加三乙胺(0.527 mL, 3.78 mmol)、及三氟甲磺酸三乙基矽烷基酯(1.00 mL, 3.78 mmol)，於同溫度下攪拌 30 分鐘。向反應液中添加水，使反應停止，以二

氯甲烷進行萃取後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)將殘渣純化，獲得1-苄氧基羰基-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(1.69 g，產率為100%)。

步驟2

使10%鈀/碳(170 mg)懸浮於乙醇(5.0 mL)中，添加1-苄氧基羰基-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(1.69 g，3.92 mmol)之乙醇溶液(25 mL)，於氫氣環境下，於室溫下攪拌2.5小時。以矽藻土將反應液過濾，於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿)將殘渣純化，獲得4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(1.15 g，產率為99%)。

步驟3

使4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(303 mg，1.02 mmol)溶解於二氯甲烷(6 mL)中，於0°C下添加三乙胺(0.213 mL，1.53 mmol)、及甲磺醯氯(0.118 mL，1.53 mmol)，於室溫下攪拌30分鐘。向反應液中添加水，使反應停止，以二氯甲烷進行萃取後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)將殘渣純化，獲得1-甲磺醯基-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(302 mg，產率為79%)。

步驟4

使1-甲磺醯基-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]

哌啶(300 mg, 0.999 mmol)溶解於四氫呋喃(2.4 mL)中，添加1 mol/L氯化氫水溶液(2.4 mL)，於室溫下攪拌2小時。向反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，使反應停止，以乙酸乙酯進行萃取後，以飽和食鹽水進行清洗，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣純化，獲得化合物EAG(198 mg，產率為95%)。

(參考例8-86)

1-甲氧基羰基4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶(化合物EAH)

步驟1

使4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(303 mg, 1.02 mmol)溶解於二氯甲烷(6 mL)中，於0°C下添加三乙胺(0.213 mL, 1.53 mmol)、及氯甲酸甲酯(0.213 mL, 1.53 mmol)，於室溫下攪拌1小時。向反應液中添加水，使反應停止，以二氯甲烷進行萃取後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=17/3)將殘渣純化，獲得1-甲氧基羰基-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(287 mg，產率為79%)。

步驟2

依據參考例8-85之步驟4，由1-甲氧基羰基-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(281 mg, 0.791 mmol)，獲得化合物EAH(182 mg，產率為95%)。

(參考例8-87)

1-丙醯基-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶(化合物EAI)

步驟 1

使 4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(250 mg, 0.841 mmol)溶解於二氯甲烷(5.0 mL)中，於0℃下添加三乙胺(0.176 mL, 1.26 mmol)、及丙醯氯(0.110 mL, 1.26 mmol)，於室溫下攪拌2小時。向反應液中添加碳酸氫鈉水溶液，使反應停止，以二氯甲烷進行萃取後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化，獲得1-丙醯基-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(231 mg, 產率為78%)。

步驟 2

依據參考例 8-85 之步驟 4，由 1-丙醯基-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(226 mg, 0.639 mmol)，獲得化合物 EAH(182 mg, 產率為95%)。

(參考例 8-88)

1-環丙烷羧基-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶(化合物EAJ)

步驟 1

使 4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(250 mg, 0.841 mmol)溶解於二氯甲烷(5.0 mL)中，於0℃下添加三乙胺(0.176 mL, 1.26 mmol)、及環丙烷甲醯氯(0.114 mL, 1.26 mmol)，於室溫下攪拌2小時。向反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，使反應停止，以二氯甲烷進行萃取後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去

後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化，獲得1-環丙烷羰基-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(259 mg，產率為84%)。

步驟2

依據參考例8-85之步驟4，由1-環丙烷羰基-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(226 mg，0.639 mmol)，獲得化合物EAJ(161 mg，產率為92%)。

(參考例8-89)

(R)-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)噻唑(化合物EAK)

步驟1

依據參考例8-73之步驟1，由2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)噻唑(化合物EX)(985 mg，5.00 mmol)，獲得(R)-1-苯基乙基胺甲酸(R)-2,2,2-三氟-1-(2-甲基噻唑-5-基)乙酯(760 mg，產率為44%)及(R)-1-苯基乙基胺甲酸(S)-2,2,2-三氟-1-(2-甲基噻唑-5-基)乙酯(785 mg，產率為46%)。

步驟2

依據參考例8-73之步驟2，由(R)-1-苯基乙基胺甲酸(R)-2,2,2-三氟-1-(2-甲基噻唑-5-基)乙酯(3.30 g，9.58 mmol)，獲得化合物EAK(1.81 g，產率為95%)。

(參考例8-90)

(S)-2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)噻唑(化合物EAL)

依據參考例8-79，由(R)-1-苯基乙基胺甲酸(S)-2,2,2-三氟-1-(2-甲基噻唑-5-基)乙酯(836 mg，2.43 mmol)，獲得化合物EAL(425 mg，產率為89%)。

(參考例 8-91)

2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)噻唑(化合物 EAM)

依據參考例 8-12，由 4-甲醯基-2-甲基噻唑(150 mg，1.18 mmol)，獲得化合物 EAM(157 mg，產率為 68%)。

(參考例 8-92)

2,2,2-三氟-1-(4-氟四氫-2H-吡喃-4-基)乙醇(化合物 EAN)

步驟 1

使四氫-4H-吡喃-4-酮(2.50 g，25.0 mmol)、及氯乙腈(1.58 mL，25.0 mmol)溶解於第三丁醇(5.0 mL)中，滴加第三丁醇鉀(2.81 g，25.0 mmol)之第三丁醇溶液(25 mL)，於室溫下攪拌 1 小時。向反應液中依次添加冰與 1 mol/L 氯化氫水溶液(30 mL)，使反應停止，以醚進行萃取後，以飽和食鹽水進行清洗，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化，獲得 1,6-二氧螺環[2.5]辛-2-腈(3.14 g，產率為 90%)。

步驟 2

使 1,6-二氧螺環[2.5]辛-2-腈(3.14 g，22.6 mmol)溶解於二氯甲烷(9.0 mmol)中，添加氯化氫-吡啶錯合物(3.0 mL)，於室溫下攪拌 3 小時。向反應液中緩慢添加碳酸氫鈉，使反應停止，過濾後，向母液中添加乙酸乙酯，以飽和食鹽水進行清洗，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化，獲得 2-(4-氟四氫-2H-吡喃-4-基)-2-羥基乙腈

(2.66 g, 產率為74%)。

步驟3

使2-(4-氟四氫-2H-吡喃-4基)-2-羥基乙腈(2.06 g, 12.9 mmol)溶解於第三丁醇(20 mL)、及水(5.0 mL)中, 添加硼氫化鈉(537 mg, 14.2 mmol), 於室溫下攪拌1小時。向反應液中添加冰及丙酮, 於室溫下攪拌1小時, 於減壓下將溶劑蒸餾除去, 向殘渣中添加飽和食鹽水, 以氯仿進行萃取, 以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3/7)將殘渣純化, 獲得4-氟四氫-2H-吡喃-4-基甲醇(1.59 g, 產率為92%)。

步驟4

使4-氟四氫-2H-吡喃-4-基甲醇(500 mg, 3.73 mmol)溶解於二氯甲烷(15 mL)中, 於0℃下添加戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)(1.96 g, 4.47 mmol), 於室溫下攪拌1小時。向反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液與飽和硫代硫酸鈉水溶液, 使反應停止, 以二氯甲烷進行萃取, 以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 獲得4-氟四氫-2H-吡喃-4-基甲醛之粗產物(475 mg)。

依據參考例8-12, 使粗產物溶解於四氫呋喃(10 mL)中, 使用1 mol/L四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(0.373 mL, 0.373 mmol)、及(三氟甲基)三甲基矽烷(0.827 mL, 5.60 mmol), 於室溫下攪拌2小時進行反應後, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)進行純化, 獲得化合物EAN(147 mg, 產率為19%)。

(參考例 8-93)

2,2,2-三氟-1-(4-氟基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醇(化合物 EAO)

步驟 1

使氟基乙酸甲酯(2.50 mL, 28.3 mmol)、及 2-溴乙醚(4.63 mL, 36.8 mol)溶解於丙酮(50 mL)中，添加碳酸鉀(9.78 g, 70.8 mmol)，加熱回流 8 小時。將反應液過濾，將母液濃縮，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化，獲得 4-氟基四氫-2H-吡喃-4-甲酸甲酯(2.93 g, 產率為 61%)。

步驟 2

使 4-氟基四氫-2H-吡喃-4-甲酸甲酯(2.93 g, 17.3 mmol)溶解於四氫呋喃(50 mL)、甲醇(10 mL)、及水(5.0 mL)中，添加硼氫化鈉(1.31 g, 34.6 mmol)，於室溫下攪拌 30 分鐘。向反應液中添加水，使反應停止，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)將殘渣純化，獲得 4-氟基四氫-2H-吡喃-4-基甲醇(1.59 g, 產率為 92%)。

步驟 3

使草醯氯(0.625 mL, 7.16 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中，於 -78°C 下添加二甲基亞碲(1.01 mL, 14.3 mmol)，於同溫度下攪拌 2 分鐘。添加 4-氟基四氫-2H-吡喃-4-基甲醇(500 mg, 3.58 mmol)之二氯甲烷溶液(10 mL)，於同溫度下攪拌 15 分鐘後，添加三乙胺(2.40 mL，

17.2 mmol)，於室溫下攪拌30分鐘。向反應液中添加水，使反應停止，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，獲得4-氟基四氫-2H-吡喃-4-基甲醇甲醛之粗產物(263 mg)。

依據參考例8-12，使粗產物溶解於四氫呋喃(5.0 mL)中，使用1 mol/L四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(0.189 mL，0.189 mmol)、及(三氟甲基)三甲基矽烷(0.419 mL，2.83 mmol)，於室溫下攪拌3小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)進行純化，獲得化合物EAO(167 mg，產率為22%)。

(參考例8-94)

2,2,2-三氟-1-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙醇(化合物EAP)
步驟1

將四氫-4H-吡喃-4-酮(1.47 g，14.7 mmol)、氟化三甲基矽烷(2.94 ml，22.0 mmol)、及碘化鋅(II)(46.9 mg，0.147 mmol)之混合物於室溫下攪拌1小時。利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)將反應液純化，獲得4-(三甲基矽烷氧基)四氫-2H-吡喃-4-腓(2.56 g，產率為90%)。

步驟2

使4-(三甲基矽烷氧基)四氫-2H-吡喃-4-腓(100 g，5.02 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中，於-78℃下添加1 mol/L二異丙基氫化鋁-己烷溶液(7.76 mL，7.76 mmol)，於室溫下攪拌20分鐘。於0℃下添加水(7.76 mL)，使反應停止，

於室溫下攪拌1小時，以矽藻土進行過濾。於減壓下將溶劑蒸餾除去，使殘渣溶解於四氫呋喃(10 mL)中，添加飽和氯化銨水溶液，於室溫下攪拌30分鐘。以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=9/1)將殘渣純化，獲得4-(三甲基矽烷氧基)四氫-2H-吡喃-4-甲醛(297 mg，產率為29%)。

步驟3

依據參考例8-12，由4-(三甲基矽烷氧基)四氫-2H-吡喃-4-甲醛(295 mg，1.46 mmol)，獲得化合物EAP(230 mg，產率為79%)。

(參考例8-95)

2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基四氫-2H-吡喃-4基)乙醇(化合物EAQ)

步驟1

使四氫-4H-吡喃-4-酮(1.47 g，14.7 mmol)溶解於甲醇(60 mL)中，添加2,2-二甲氧基丙烷(11.1 mL，90.0 mmol)、及對甲苯磺酸(285 mg，1.50 mmol)，加熱回流1小時。於減壓下將溶劑蒸餾除去，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以醚進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，獲得4,4-二甲氧基四氫-2H-吡喃之粗產物(4.56 g)。

使粗產物溶解於二氯甲烷(45 mL)中，於-78℃下添加異氰化第三丁基(3.73 mL，33.0 mmol)、及四氯化鈦(3.95

mL, 35.0 mmol), 於室溫下攪拌30分鐘。向反應液中添加水, 使反應停止, 以二氯甲烷進行萃取, 以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化, 獲得4-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-腈(2.85 g, 產率為67%)。

步驟2

使4-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-腈(1.00 g, 7.08 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中, 於-78°C下添加1 mol/L二異丙基氫化鋁-己烷溶液(10.9 mL, 10.9 mmol), 於室溫下攪拌30分鐘。於0°C下添加水(10.9 mL), 使反應停止, 於室溫下攪拌1小時, 以矽藻土進行過濾。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 使殘渣溶解於四氫呋喃(10 mL)中, 添加1 mol/L氯化氫水溶液, 於室溫下攪拌30分鐘。添加飽和碳酸氫鈉水溶液, 使反應停止, 以乙酸乙酯進行萃取, 以飽和食鹽水進行清洗後, 以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=9/1)將殘渣純化, 獲得4-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-甲醛(195 mg, 產率為19%)。

步驟3

依據參考例8-12, 由4-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-甲醛(195 mg, 1.35 mmol), 獲得化合物EAQ(221 mg, 產率為76%)。

(參考例8-96)

1-乙醯基-4-氟-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶(化合物EAR)

依據參考例 8-92 之步驟 1，由 1-苄氧基羰基哌啶-4-酮 (5.00 g, 21.4 mmol)，獲得 2-氟基-1-側氧基-6-氮螺[2.5]辛-6-甲酸苄酯 (4.86 g，產率為 83%)。

步驟 2

依據參考例 8-92 之步驟 2，由 2-氟基-1-側氧基-6-氮螺[2.5]辛-6-甲酸苄酯 (4.73 g, 17.4 mmol)，獲得 2-(1-苄氧基羰基-4-哌啶-4-基)-2-羥基乙腈 (4.51 g，產率為 89%)。

步驟 3

依據參考例 8-92 之步驟 3，由 2-(1-苄氧基羰基-4-哌啶-4-基)-2-羥基乙腈 (4.51 g, 15.4 mmol)，獲得 1-苄氧基-4-氟哌啶-4-基甲醇 (3.53 g，產率為 86%)。

步驟 4

依據參考例 8-92 之步驟 4，由 1-苄氧基-4-氟哌啶-4-基甲醇 (2.00 g, 7.48 mmol)，獲得 1-苄氧基-4-氟哌啶-4-基甲醛之粗產物 (2.05 mg)。

依據參考例 8-12，使粗產物溶解於四氫呋喃 (40 mL) 中，使用 1 mol/L 四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液 (0.374 mL, 0.374 mmol)、及 (三氟甲基)三甲基矽烷 (1.72 mL, 11.2 mmol)，於室溫下攪拌 2 小時進行反應後，利用矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯 = 7/3) 進行純化，獲得 2,2,2-三氟-1-(1-苄氧基-4-氟哌啶-4-基)乙醇 (1.09 g，產率為 43%)。

步驟 5

依據參考例 8-85 之步驟 1，由 2,2,2-三氟-1-(1-苄氧基-4-氟哌啶-4-基)乙醇 (1.28 g, 3.82 mmol)，獲得 1-苄氧基羰

基-4-氟-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(1.67 g, 產率為97%)。

步驟6

依據參考例8-85之步驟2, 由1-苄氧基羰基-4-氟-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(1.67 g, 3.71 mmol), 獲得4-氟-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(1.28 g, 產率為100%)。

步驟7

使4-氟-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(300 mg, 0.951 mmol)溶解於二氯甲烷(6 mL)中, 添加三乙胺(0.199 mL, 1.43 mmol)、及乙酸酐(0.134 mL, 1.43 mmol), 於室溫下攪拌30分鐘。向反應液中添加水, 使反應停止, 以二氯甲烷進行萃取後, 以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣純化, 獲得1-乙醯基-4-氟-1-甲磺醯基-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(294 mg, 產率為86%)。

步驟8

使1-乙醯基-4-氟-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(294 mg, 0.822 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)中, 使用1 mol/L四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(1.23 mL, 1.23 mmol), 於室溫下攪拌30分鐘。向反應液中添加水, 使反應停止, 以乙酸乙酯進行萃取後, 以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用矽膠管柱層析法(己

烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣純化，獲得化合物EAR(173 mg，產率為86%)。

(參考例8-97)

4-氟-1-甲磺醯基-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶(化合物EAS)

步驟1

使4-氟-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(300 mg，0.951 mmol)溶解於二氯甲烷(6 mL)中，添加三乙胺(0.199 mL，1.43 mmol)、及甲磺醯氯(0.140 mL，1.43 mmol)，於室溫下攪拌30分鐘。向反應液中添加水，使反應停止，以二氯甲烷進行萃取後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)將殘渣純化，獲得4-氟-1-甲磺醯基-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(309 mg，產率為83%)。

步驟2

4-氟-1-甲磺醯基-4-[2,2,2-三氟-1-(三乙基矽烷氧基)乙基]哌啶(309 mg，0.785 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)中，使用1 mol/L四丁基氟化銨-四氫呋喃溶液(1.18 mL，1.18 mmol)，於室溫下攪拌30分鐘。向反應液中添加水，使反應停止，以乙酸乙酯進行萃取後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣純化，獲得化合物EAS(120 mg，產率為55%)。

(參考例 8-98)

1-第三丁氧基羰基-4-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶(化合物 EAT)

步驟 1

使 1-第三丁氧基羰基-4-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(1.19 g, 4.39 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)中，於 0°C 下添加氫化鋰鋁(200 mg, 5.27 mmol)，於同溫度下攪拌 30 分鐘。向反應液中添加硫酸鈉十水合物，使反應停止，於室溫下攪拌 1 小時後，以矽藻土進行過濾。將母液濃縮，獲得 1-第三丁氧基羰基-4-甲基哌啶-4-甲醇之粗產物(1.19 g)。

依據參考例 8-93 之步驟 3，使用草醯氯(0.902 mL, 10.3 mmol)、二甲基亞碲(1.46 mL, 20.6 mmol)、三乙胺(4.33 mL, 31.1 mmol)、及二氯甲烷(20 mL)，將粗產物於室溫下攪拌 30 分鐘進行反應，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)進行純化，獲得 1-第三丁氧基羰基-4-甲基哌啶-4-甲醛(889 mg, 產率為 89%)。

步驟 2

依據參考例 8-12，由 1-第三丁氧基羰基-4-甲基哌啶-4-甲醛(889 mg, 3.91 mmol)，獲得化合物 EAT(1.12 g, 產率為 96%)。

(參考例 8-99)

1-乙醯基-4-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)哌啶(化合物 EAU)

使化合物 EAT(300 mg, 1.01 mmol)溶解於甲醇(3.0 mL)

中，添加10%氯化氫甲醇溶液(3.0 mL)，於50℃下攪拌1.5小時。於減壓下將溶劑蒸餾除去，添加二氯甲烷(6.0 mL)、三乙胺(0.697 mmol，5.05 mmol)、及乙酸酐(476 mL，5.05 mmol)，於室溫下攪拌1.5小時。向反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，使反應停止，以二氯甲烷進行萃取後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)將殘渣純化，獲得化合物EAU、及1-乙醯基-4-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-乙醯氧基乙基)吡啶之混合物。

使混合物溶解於甲醇(5.0 mL)中，添加碳酸鉀(294 mg，2.13 mmol)，於室溫下攪拌1小時。向反應液中添加水，使反應停止，以乙酸乙酯進行萃取後，以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，獲得化合物EAU(182 mg，產率為75%)。

(參考例9-1)

吡啶-3-磺醯胺(化合物FA)

向吡啶-3-磺醯氯(300 mg，1.7 mmol)中添加25%氨水(2 mL)，於室溫下攪拌2小時。向反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，獲得化合物FA(154 mg，產率為58%)。

ESIMS m/z : 159 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 4.95 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)。

(參考例 9-2)

5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物FB)

依據參考例 9-1，使用 5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺醯氯(300 mg, 1.3 mmol)、25%氨水(2 mL)，獲得 5-氯-3-甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(化合物FB)(232 mg，產率為 85%)。

ESIMS m/z : 210 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-3)

3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯胺(化合物FC)

依據參考例 9-1，使用 3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯氯(200 mg, 1.0 mmol)、25%氨水(2 mL)，獲得 3,5-二甲基異噁唑-4-磺醯胺(化合物FC)(156 mg，產率為 87%)。

ESIMS m/z : 177 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-4)

5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺醯胺(化合物FD)

依據參考例 9-1，使用 5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺醯氯(300 mg, 1.2 mmol)、25%氨水(2 mL)，獲得 5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-磺醯胺(化合物FD)(235 mg，產率為 85%)。

ESIMS m/z : 230 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-5)

3,5-二氯苯磺醯胺(化合物FE)

依據參考例 9-1，使用 3,5-二氯苯-1-磺醯氯(300 mg, 1.2 mmol)、25%氨水(2 mL)，獲得 3,5-二氯苯磺醯胺(化合物FE)(268 mg，產率為 97%)。

ESIMS m/z : 227 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-6)

3,5-二氟苯磺醯胺(化合物 FF)

依據參考例 9-1，使用 3,5-二氟苯-1-磺醯氯(300 mg，1.4 mmol)、25% 氨水(2 mL)，獲得 3,5-二氟苯磺醯胺(化合物 FF)(263 mg，產率為 97%)。

ESIMS m/z : 194 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-7)

1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺(化合物 FG)

向 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺醯氯(200 mg，1.7 mmol)中添 加 7 mol/L 氨/甲醇溶液(2 mL)，於室溫下攪拌 4 小時。將反應混合物於減壓下蒸餾除去溶劑，獲得 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺(化合物 FG)(54 mg，產率為 60%)。

ESIMS m/z : 176 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-8)

2-甲氧基苯磺醯胺(化合物 FH)

向 2-溴苯甲醚(500 mg，2.7 mmol)中添 加 二 乙 醚(5 mL)，使用乾冰浴，冷卻至 -78℃，緩慢添 加 正 丁 基 鋰(1.56 mol/L 己 烷 溶 液，2.6 mL，4.0 mmol)，於同溫度下攪拌 30 分鐘。向其中添 加 磺 醯 氯(0.24 mL，2.9 mmol)，於同溫度下進而攪拌 2 小時。繼而，向反應液中添 加 水，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾 燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，向殘渣中添 加 7 mol/L 氨/甲醇溶液(2 mL)，於室溫下攪拌 2 小時。於減壓下

將溶劑蒸餾除去，使用氯仿進行漿料純化，獲得2-甲氧基苯磺醯胺(化合物FH)(70 mg，產率為14%)。

ESIMS m/z : 188 ($M+H$)⁺。

(參考例9-9)

吡啶-2-磺醯胺(化合物FI)

依據參考例9-8，使用2-溴吡啶(500 mg，3.2 mmol)、二乙醚(5 mL)、正丁基鋰(1.56 mol/L己烷溶液，2.5 mL，3.8 mmol)、磺醯氯(0.28 mL，3.5 mmol)、7 mol/L氨/甲醇溶液(2 mL)，獲得吡啶-2-磺醯胺(化合物FI)(77 mg，產率為15%)。

ESIMS m/z : 159 ($M+H$)⁺。

(參考例9-10)

噻吩-3-磺醯胺(化合物FJ)

依據參考例9-1，使用噻吩-3-磺醯氯(200 mg，1.1 mmol)、25%氨水(2 mL)，獲得噻吩-3-磺醯胺(化合物FJ)(149 mg，產率為84%)。

ESIMS m/z : 164 ($M+H$)⁺。

(參考例9-11)

2,5-二甲基噻吩-3-磺醯胺(化合物FK)

依據參考例9-1，使用2,5-二甲基噻吩-3-磺醯氯(200 mg，1.0 mmol)、25%氨水(2 mL)，獲得2,5-二甲基噻吩-3-磺醯胺(化合物FK)(180 mg，產率為99%)。

ESIMS m/z : 192 ($M+H$)⁺。

(參考例9-12)

2,4-二甲基噻唑-5-磺醯胺(化合物FL)

依據參考例 9-7，添加 2,4-二甲基噻唑-5-磺醯氯(250 mg, 1.1 mmol)、7 mol/L 氨/甲醇溶液(2 mL)，於室溫下攪拌 2 小時後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~20/1)進行純化，獲得 2,4-二甲基噻唑-5-磺醯胺(化合物 FL)(60 mg，產率為 34%)。

ESIMS m/z : 193 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-13)

苯并[b]噻吩-2-磺醯胺(化合物FM)

依據參考例 9-1，使用苯并[b]噻吩-2-磺醯氯(200 mg, 0.86 mmol)、25% 氨水(2 mL)，獲得苯并[b]噻吩-2-磺醯胺(化合物 FM)(167 mg，產率為 91%)。

ESIMS m/z : 214 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-14)

4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-7-磺醯胺(化合物FN)

依據參考例 9-1，使用 4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-7-磺醯氯(200 mg, 0.81 mmol)、25% 氨水(2 mL)，獲得 4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-7-磺醯胺(化合物 FN)(106 mg，產率為 57%)。

ESIMS m/z : 229 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-15)

丙-2-磺醯胺(化合物FO)

依據參考例 9-1，使用丙-2-磺醯氯(300 mg, 2.1 mmol)、

25%氨水(2 mL)，獲得丙-2-磺醯胺(化合物FO)(201 mg，產率為78%)。

ESIMS m/z : 124 ($M+H$)⁺。

(參考例9-16)

環戊磺醯胺(化合物FP)

依據參考例9-7，添加環戊磺醯氯(300 mg，1.8 mmol)、7 mol/L氨/甲醇溶液(2 mL)，於室溫下攪拌4小時後，使用氯仿進行漿料純化，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~20/1)進行純化，獲得環戊磺醯胺(化合物FP)(173 mg，產率為66%)。

ESIMS m/z : 149 ($M+H$)⁺。

(參考例9-17)

(2-氯苯基)甲磺醯胺(化合物FQ)

依據參考例9-1，使用(2-氯苯基)甲磺醯氯(200 mg，0.89 mmol)、25%氨水(2 mL)，獲得(2-氯苯基)甲磺醯胺(化合物FQ)(180 mg，產率為99%)。

ESIMS m/z : 206 ($M+H$)⁺。

(參考例9-18)

N,N-二甲基硫醯胺(化合物FR)

依據參考例9-7，添加二甲基胺磺醯氯(400 mg，2.8 mmol)、7 mol/L氨/甲醇溶液(2 mL)，於室溫下攪拌5小時，獲得N,N-二甲基硫醯胺(化合物FR)(324 mg，產率為81%)。

ESIMS m/z : 125 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-19)

丙-1-磺醯胺(化合物 FS)

向丙-1-磺醯氯(300 mg, 2.1 mmol)中添加 25% 氨水(2 mL), 於室溫下攪拌 12 小時後, 於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~10/1)將所獲得之殘渣純化, 獲得丙-1-磺醯胺(化合物 FS)(212 mg, 產率為 82%)。

ESIMS m/z : 124 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.09 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.80-2.00 (m, 2H), 3.04-3.19 (m, 2H), 4.57 (br s, 2H)。

(參考例 9-20)

2-甲基丙-1-磺醯胺(化合物 FT)

依據參考例 9-19, 使用 2-甲基丙-1-磺醯氯(300 mg, 1.9 mmol)、25% 氨水(2 mL), 於室溫下攪拌 14 小時後, 利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~10/1)進行純化, 獲得 2-甲基丙-1-磺醯胺(化合物 FT)(183 mg, 產率為 70%)。

ESIMS m/z : 138 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.13 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 2.31 (sept, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.73 (br s, 2H)。

(參考例 9-21)

3-氯苯磺醯胺(化合物 FU)

依據參考例 9-1, 使用 3-氯苯磺醯氯(200 mg, 0.95 mmol)、25% 氨水(2 mL), 獲得 3-氯苯磺醯胺(化合物 FU)(170 mg, 產率為 93%)。

ESIMS m/z : 192 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-22)

4-氯苯磺醯胺(化合物 FV)

依據參考例 9-1，使用 4-氯苯磺醯氯(200 mg，0.95 mmol)、25% 氨水(2 mL)，獲得 4-氯苯磺醯胺(化合物 FV)(170 mg，產率為 93%)。

ESIMS m/z : 192 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-23)

環己磺醯胺(化合物 FW)

依據參考例 9-19，使用環己磺醯氯(300 mg，1.6 mmol)、25% 氨水(2 mL)，於室溫下攪拌 18 小時後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~20/1)進行純化，獲得環己磺醯胺(化合物 FW)(161 mg，產率為 60%)。

ESIMS m/z : 164 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-24)

丁-2-磺醯胺(化合物 FX)

依據參考例 9-19，使用丁-2-磺醯氯(300 mg，1.9 mmol)、25% 氨水(2 mL)，於室溫下攪拌 3 小時後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~20/1)進行純化，獲得丁-2-磺醯胺(化合物 FX)(176 mg，產率為 67%)。

ESIMS m/z : 138 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-25)

咪啉-4-磺醯胺(化合物 FY)

向硫醯胺(500 mg，5.2 mmol)中添加四氫呋喃(3 mL)、

咪啉(0.68 mL, 7.8 mmol), 於100°C下攪拌4小時。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~4/1)進行純化, 獲得咪啉-4-磺醯胺(化合物FY)(67 mg, 產率為8%)。

ESIMS m/z : 167 (M+H)⁺。

(參考例9-26)

N-環丙基硫醯胺(化合物FZ)

向硫醯胺(500 mg, 5.2 mmol)中添加四氫呋喃(3 mL)、環丙胺(0.54 mL, 7.8 mmol), 使用微波聚焦化學合成裝置, 於300 W、100°C下攪拌10分鐘。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~5/1)進行純化, 獲得N-環丙基硫醯胺(化合物FZ)(306 mg, 產率為43%)。

ESIMS m/z : 137 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.69-0.82 (m, 4H), 2.52-2.68 (m, 1H), 4.65 (br s, 2H), 4.83 (br s, 1H)。

(參考例9-27)

乙磺醯胺(化合物GA)

依據參考例9-19, 使用乙磺醯氯(300 mg, 2.3 mmol)、25%氨水(2 mL), 於室溫下攪拌8小時後, 利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=100/1~3/1)進行純化, 獲得乙磺醯胺(化合物GA)(80 mg, 產率為31%)。

ESIMS m/z : 110 (M+H)⁺。

(參考例9-28)

丁-1-磺醯胺(化合物GB)

依據參考例 9-19，使用丁-1-磺醯氯(300 mg，1.9 mmol)、25%氨水(2 mL)，於室溫下攪拌8小時後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=100/0~3/1)進行純化，獲得丁-1-磺醯胺(化合物GB)(198 mg，產率為76%)。

ESIMS m/z : 138 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-29)

2,2,2-三氟乙磺醯胺(化合物GC)

向第三丁胺(220 mg，3.0 mmol)中添加四氫呋喃(6 mL)，向其中緩慢滴加2,2,2-三氟乙磺醯氯(300 mg，1.6 mmol)。於室溫下攪拌30分鐘後，於減壓下將溶劑蒸餾除去，向其中添加三氟乙酸(3.3 mL)，於室溫下攪拌15小時。於減壓下將溶劑蒸餾除去後，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=100/0~5/1)進行純化，獲得2,2,2-三氟乙磺醯胺(化合物GC)(66 mg，產率為25%)。

ESIMS m/z : 164 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.93 (q, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.00 (br s, 2H)。

(參考例 9-30)

N-丙基硫醯胺(化合物GD)

依據參考例 9-26，向硫醯胺(400 mg，4.2 mmol)中添加四氫呋喃(3 mL)、丙胺(0.34 mL，4.2 mmol)，使用微波聚焦化學合成裝置，於300 W、100°C下攪拌10分鐘。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~10/1)進行純化，獲得N-丙基硫醯胺(化合物GD)(191

mg，產率為33%)。

ESIMS m/z : 139 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.54-1.70 (m, 2H), 3.10 (td, $J=6.3, 7.3$ Hz, 2H), 4.46 (br s, 1H), 4.65 (br s, 2H)。

(參考例9-31)

N-乙基硫醯胺(化合物GE)

依據參考例9-26，向硫醯胺(400 mg，4.2 mmol)中添加四氫呋喃(1 mL)、乙胺(2 mol/L四氫呋喃溶液)(2.1 mL，4.2 mmol)，使用微波聚焦化學合成裝置，於300 W、100℃下攪拌10分鐘。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~10/1)進行純化，獲得N-乙基硫醯胺(化合物GE)(230 mg，產率為45%)。

ESIMS m/z : 125 ($M+H$)⁺。

(參考例9-32)

N-(2-甲氧基乙基)硫醯胺(化合物GF)

依據參考例9-26，向硫醯胺(400 mg，4.2 mmol)中添加四氫呋喃(3 mL)、2-甲氧基乙胺(0.36 mL，4.2 mmol)，使用微波聚焦化學合成裝置，於300 W、100℃下攪拌10分鐘。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/4)進行純化，獲得N-(2-甲氧基乙基)硫醯胺(化合物GF)(236 mg，產率為37%)。

ESIMS m/z : 155 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.30-3.37 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.52-3.58 (m, 2H), 4.59 (br s, 2H), 4.68 (br s, 1H)。

(參考例 9-33)

N-(3-甲氧基丙基)硫醯胺(化合物 GG)

依據參考例 9-26，向硫醯胺(400 mg，4.2 mmol)中添加四氫呋喃(3 mL)、3-甲氧基丙胺(0.42 mL，4.2 mmol)，使用微波聚焦化學合成裝置，於 300 W、100°C 下攪拌 10 分鐘。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)進行純化，獲得 N-(3-甲氧基丙基)硫醯胺(化合物 GG)(165 mg，產率為 24%)。

ESIMS m/z : 169 ($M+H$)⁺, ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.87 (dt, $J=5.6, 12.1$ Hz, 2H), 3.28 (dd, $J=5.6, 12.1$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.52 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.49 (br s, 2H), 4.97 (br s, 1H)。

(參考例 9-34)

N-(2-乙氧基乙基)硫醯胺(化合物 GH)

依據參考例 9-26，向硫醯胺(400 mg，4.2 mmol)中添加四氫呋喃(3 mL)、2-乙氧基乙胺(0.37 mL，4.2 mmol)，使用微波聚焦化學合成裝置，於 300 W、100°C 下攪拌 10 分鐘。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/3)進行純化，獲得 N-(2-乙氧基乙基)硫醯胺(化合物 GH)(296 mg，產率為 42%)。

ESIMS m/z : 169 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 3.33 (td, $J=4.9, 5.8$ Hz, 2H), 3.53 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=4.9$ Hz, 2H), 4.66 (br s, 2H), 4.76 (br s, 1H)。

(參考例 9-35)

4-胺磺醯基苯乙基胺甲酸第三丁酯(化合物 GI)

向 4-(2-胺基乙基)苯磺醯胺(200 mg, 1.0 mmol)中添加二氯甲烷(4 mL)、二-第三丁基甲酸(218 mg, 1.0 mmol), 於室溫下攪拌 1.5 小時。向反應混合物中添加乙酸乙酯(100 mL), 將固體過濾取出, 獲得 4-胺磺醯基苯乙基胺甲酸第三丁酯(化合物 GI)(160 mg, 產率為 53%)。

ESIMS m/z : 301 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.36 (s, 9H), 2.76 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.16 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.92 (br s, 1H), 7.28 (br s, 2H), 7.37 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)。

(參考例 9-36)

N-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基]-硫醯胺(化合物 GJ)

依據參考例 9-26, 向硫醯胺(400 mg, 4.2 mmol)中添加四氫呋喃(3 mL)、N-BOC-乙二胺(0.66 mL, 4.2 mmol), 使用微波聚焦化學合成裝置, 於 300 W、100°C 下攪拌 10 分鐘。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~9/1)進行純化, 獲得 N-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基]-硫醯胺(化合物 GJ)(500 mg, 產率為 50%)。

ESIMS m/z : 240 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.45 (s, 9H), 3.16-3.46 (m, 4H), 4.89 (br s, 2H), 4.97 (br s, 1H), 5.10 (br s, 1H)。

(參考例 9-37)

N-(3,3-二乙氧基丙基)-硫醯胺(化合物 GK)

依據參考例 9-26，由硫醯胺(400 mg，4.16 mmol)、及 3,3-二乙氧基丙-1-胺(0.673 mL，4.16 mmol)，獲得化合物 GK(410 mg，產率為 44%)。

ESIMS m/z : 227 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-38)

N-炔丙基-硫醯胺(化合物 GL)

依據參考例 9-26，由硫醯胺(400 mg，4.16 mmol)、及炔丙胺(0.285 mL，4.16 mmol)，獲得化合物 GL(103 mg，產率為 18%)。

ESIMS m/z : 135 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-39)

4-胺磺醯基丁酸苄酯(化合物 GM)

使 4-胺磺醯基丁酸(1.00 g，5.98 mmol)溶解於 DMF(6.00 mL)中，添加碳酸鈹(994 mg，3.05 mmol)、及苄基溴(0.711 mL，5.98 mmol)，於室溫下攪拌 18 小時。添加水，使反應停止後，利用二氯甲烷將有機層進行萃取，以飽和碳酸氫鈉水溶液進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，以二乙醚將殘渣進行漿料純化，獲得化合物 GM(940 mg，產率為 61%)。

ESIMS m/z : 258 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-40)

N-乙基-N-甲基-硫醯胺(化合物 GN)

依據參考例 9-26，由硫醯胺(300 mg，3.12 mmol)、及 N-甲基丙-1-胺(0.320 mL，3.12 mmol)，獲得化合物 GN(345

mg，產率為73%)。

ESIMS m/z : 153 ($M+H$)⁺。

(參考例9-41)

N,N-二乙基-硫醯胺(化合物GO)

依據參考例9-26，由硫醯胺(300 mg，3.12 mmol)、及二丙胺(0.428 mL，3.12 mmol)，獲得化合物GO(260 mg，產率為46%)。

ESIMS m/z : 181 ($M+H$)⁺。

(參考例9-42)

2-甲氧基乙磺醯胺(化合物GP)

使亞硫酸鈉(1.47 g，11.7 mmol)溶解於水(8.00 mL)中，添加1-溴-2-甲氧基乙烷(1.00 mL，10.6 mmol)，於100℃下加熱攪拌24小時。反應液係於減壓下蒸餾除去溶劑，向所獲得之殘渣添加二異丙醚，進行漿料純化。向所獲得之固體添加亞硫醯氯(7.80 mL，106 mmol)、及DMF(0.036 mL，0.53 mmol)，於100℃下加熱攪拌6小時。反應液係於減壓下蒸餾除去溶劑，向所獲得之殘渣添加氯仿，將不溶物過濾分離，將濾液於減壓下蒸餾除去溶劑。向所獲得之油狀化合物添加氨水(3.00 mL)，於室溫下攪拌14小時。反應液係於減壓下蒸餾除去溶劑，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/2)進行純化，獲得化合物GP(245 mg，產率為16%)。

ESIMS m/z : 140 ($M+H$)⁺。

(參考例9-43)

3-甲氧基丙-1-磺醯胺(化合物GQ)

使亞硫酸鈉(2.16 g, 17.2 mmol)溶解於水(33.0 mL)中，添加1-溴-2-甲氧基丙烷(2.5 g, 16.3 mmol)，於105°C下加熱攪拌24小時。將反應液於減壓下蒸餾除去溶劑，向所獲得之殘渣添加二異丙醚，進行漿料純化。向所獲得之固體添加亞硫酸氯(12.0 mL, 163 mmol)、及DMF(0.067 mL, 0.817 mmol)，於100°C下加熱攪拌6小時。反應液係於減壓下蒸餾除去溶劑，向所獲得之殘渣添加氯仿，將不溶物過濾分離，將濾液於減壓下蒸餾除去溶劑。向所獲得之油狀化合物添加氨水(18.7 mL)，於室溫下攪拌18小時。反應液係於減壓下蒸餾除去溶劑，添加氯仿，將不溶物過濾分離，將濾液於減壓下蒸餾除去溶劑，獲得化合物GQ(2.15 g, 產率為88%)。

ESIMS m/z : 154 ($M+H$)⁺。

(參考例9-44)

3-氯丙-1-磺醯胺(化合物GR)

使亞硫酸鈉(4.60 g, 36.5 mmol)溶解於水(24.0 mL)中，添加3-溴-丙-1-醇(3.00 mL, 33.2 mmol)，於105°C下加熱攪拌24小時。反應液係於減壓下蒸餾除去溶劑，向所獲得之殘渣添加二異丙醚，進行漿料純化。向所獲得之固體，添加亞硫酸氯(21.2 mL, 290 mmol)、及DMF(0.141 mL, 1.81 mmol)，於100°C下加熱攪拌6小時。反應液係於減壓下蒸餾除去溶劑，向所獲得之殘渣添加氯仿，將不溶物過濾分離，濾液係於減壓下蒸餾除去溶劑。向所獲得之油狀

化合物添加氨水(5.00 mL)，於室溫下攪拌16小時。反應液係於減壓下蒸餾除去溶劑，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/2)進行純化，獲得化合物GR(25.7 mg，產率為0.5%)。

ESIMS m/z : 158 ($M+H$)⁺。

(參考例9-45)

環丙基甲磺醯胺(化合物GS)

步驟1

使亞硫酸鈉(1.43 g，11.3 mmol)溶解於水(8.00 mL)中，添加(溴甲基)環丙烷(1.00 mL，10.3 mmol)，於100℃下加熱攪拌24小時。反應液係於減壓下蒸餾除去溶劑，向所獲得之殘渣添加二異丙醚，進行漿料純化，獲得環丙烷甲磺酸鈉(2.10 g，產率為99%)。

步驟2

向步驟1中獲得之環丙烷甲磺酸鈉(300 mg，1.90 mmol)中添加五氯化磷(791 mg，3.8 mmol)及1,2-二氯乙烷(1.50 mL)，於70℃下加熱攪拌3小時。添加碳酸氫鈉水溶液將反應液中和後，將有機層以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，向殘渣添加氨水(2.00 mL)，於室溫下攪拌1小時。反應液係於減壓下蒸餾除去溶劑，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/2)進行純化，獲得化合物GS(44.6 mg，產率為17%)。

ESIMS m/z : 136 ($M+H$)⁺。

(參考例 9-46)

2-丙烯-1-磺醯胺(化合物 GT)

步驟 1

使亞硫酸鈉(1.60 g, 12.7 mmol)溶解於水(8.00 mL)中，添加烯丙基溴(1.00 mL, 11.6 mmol)，於 70°C 下加熱攪拌 24 小時。將反應液於減壓下蒸餾除去溶劑，向所獲得之殘渣添加二異丙醚，進行漿料純化，獲得烯丙基磺酸鈉(2.77 g, 產率為 99%)。

步驟 2

向步驟 1 中獲得之烯丙基磺酸鈉(830 mg, 5.76 mmol)中添加五氯化磷(3.6 g, 17.3 mmol)、1,2-二氯乙烷(10.0 mL)、及二氯甲烷(4.00 mL)，於 80°C 下加熱攪拌 4 小時。添加碳酸氫鈉水溶液將反應液中和，使反應停止後，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，向殘渣添加氨水(3.00 mL)，於室溫下攪拌 2 小時。反應液係於減壓下蒸餾除去溶劑，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/2)進行純化，獲得化合物 GT(62.6 mg, 產率為 9.0%)。

ESIMS m/z : 122 ($M+H$)⁺。

(參考例 10-1)

6-甲氧基-2-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶-3-胺(化合物 HA)

步驟 1

依據實施例 90，使用 60% 氫化鈉(油性)(85.0 mg, 2.12

mmol)、四氫呋喃(8.0 mL)、化合物CB(244 mg, 1.38 mmol)、2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶(200 mg, 1.06 mmol), 於室溫下攪拌3小時進行反應後, 利用製備薄層層析法(己烷/乙酸乙酯=1/1)進行純化, 獲得6-甲氧基-3-硝基-2-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶(320 mg, 產率為92%)。

ESIMS m/z : 330 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.92 (s, 3H), 6.48 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.61 (q, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=5.0, 7.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J=1.7, 5.0$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

步驟2

使6-甲氧基-3-硝基-2-[2,2,2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶(243 mg, 0.738 mmol)溶解於乙酸(3.6 mL)、水(3.6 mL)中, 於氮氣環境下, 於室溫下添加還原鐵(124 mg, 2.21 mmol), 攪拌1.7小時。繼而, 向反應液中添加水、飽和食鹽水, 以乙酸乙酯進行萃取, 以飽和碳酸氫鈉、飽和食鹽水進行清洗後, 以無水硫酸鈉加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去, 利用製備薄層層析法(氯仿/甲醇=30/1)將殘渣純化, 獲得化合物HA(89.6 mg, 產率為41%)。

ESIMS m/z : 300 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.60 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.48 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=4.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J=1.5, 4.8$

Hz, 1H), 8.82 (d, J=1.5 Hz, 1H)。

(參考例 10-2)

2-氯-3-[2,2,2-三氯-1-(吡啶-3-基)乙氧基]吡啶并[3,2-b]吡
嘧啶(化合物 HB)

步驟 1

向吡啶-2,3-二胺(3.00 g, 27.5 mmol)中添加三氯甲磺酸
鎂(III)[Yb(OTf)₃](853 mg, 1.38 mmol)、丙二酸二乙酯(7.5
mL, 55.0 mmol)，於80℃下攪拌2小時。繼而，向反應液
中添加水，將所獲得之固體過濾取出，以乙醇進行清洗
後，於減壓下加以乾燥，獲得吡啶并[3,2-b]吡嘧啶-2,3
(1H,4H)-二酮(3.58 g, 產率為80%)。

步驟 2

向吡啶并[3,2-b]吡嘧啶-2,3(1H,4H)-二酮(2.00 g, 12.3
mmol)中添加氧氯化磷(5.7 mL, 61 mmol)，於回流下攪拌
2小時。繼而，將反應液添加至冰水中，以乙酸乙酯進行
萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鈉加以乾
燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，獲得2,3-二氯吡啶并[3,2-
b]吡嘧啶(1.90 g, 產率為77%)。

步驟 3

依據實施例 90，使用 60%氫化鈉(油性)(60.0 mg, 1.50
mmol)、四氫呋喃(4.5 mL)、化合物 CB(146 mg, 0.825
mmol)、2,3-二氯吡啶并[3,2-b]吡嘧啶(150 mg, 0.750
mmol)，於室溫下攪拌2小時進行反應後，利用製備薄層層
析法(氯仿/甲醇=15/1)進行純化，獲得化合物 HB(130 mg，

產率為51%)。

ESIMS m/z : 343, 341 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.04 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=4.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=4.6, 8.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J=2.0, 8.3$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J=1.7, 5.0$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 9.03 (dd, $J=2.0, 4.3$ Hz, 1H)。

(參考例 10-3)

2,3-二氯-6,7-二甲基喹啉(化合物 HC)

步驟 1

向 4,5-二甲基-1,2-苯二胺(1.0 g, 7.3 mmol)中添加草酸二乙酯(4.0 mL, 29 mmol)、三氯甲磺酸鎂(226 mg, 0.37 mmol)，於 80°C 下攪拌 2 小時。向反應混合物中添加水，以乙醇將析出之固體進行清洗，獲得 6,7-二甲基喹啉-2,3(1H,4H)-二酮(1.2 g, 產率為 87%)。

ESIMS m/z : 191 ($M+H$)⁺。

步驟 2

向參考例 10-3 之步驟 1 中獲得之 6,7-二甲基喹啉-2,3(1H,4H)-二酮(1.2 g, 6.2 mmol)中添加氧氯化磷(2.9 mL, 31 mmol)，於 110°C 下攪拌 3 小時。向冰水中添加反應混合液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~33/1)進行純化，獲得化合物 HC(840 mg, 產率為 76%)。

ESIMS m/z : 228 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ):

2.49 (s, 6H), 7.77 (s, 2H)。

(參考例 10-4)

2,3-二氯苯并[g]喹啉(化合物 HD)

步驟 1

依據參考例 10-3 之步驟 1，向 萘-2,3-二胺 (1.0 g, 6.3 mmol) 中添加草酸二乙酯 (3.4 mL, 25 mmol)、三氟甲磺酸鎂 (196 mg, 0.32 mmol)，於 80°C 下攪拌 2 小時。向反應混合物中添加水，以乙醇將析出之固體進行清洗，獲得苯并[g]喹啉-2,3(1H,4H)二酮 (1.4 g, 產率為 99%)。

ESIMS m/z: 213 (M+H)

步驟 2

依據參考例 10-3 之步驟 2，向參考例 10-4 之步驟 1 中獲得之苯并[g]喹啉-2,3(1H,4H)二酮 (1.3 g, 6.3 mmol) 中添加氧氯化磷 (3.0 mL, 32 mmol)，於 110°C 下攪拌 3 小時。向冰水中添加反應混合液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 1/0~33/1) 進行純化，獲得 2,3-二氯苯并[g]喹啉 (化合物 HD) (920 mg, 產率為 59%)。

ESIMS m/z: 250 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.73 (dd, J=3.3, 6.6 Hz, 2H), 8.28 (dd, J=3.3, 6.6 Hz, 2H), 8.76 (s, 2H)。

(參考例 10-5)

2,3-二氯-5-甲基喹啉(化合物 HE)

步驟 1

依據參考例 10-3 之步驟 1，向 2,3-二氨基甲苯 (1.0 g, 8.2 mmol) 中添加草酸二乙酯 (4.5 mL, 33 mmol)、三氟甲磺酸鎂 (254 mg, 0.41 mmol)，於 80°C 下攪拌 2 小時。向反應混合物中添加水，以乙醇將析出之固體進行清洗，獲得 5-甲基喹啉-2,3(1H,4H)-二酮 (1.1 g, 產率為 78%)。

ESIMS m/z : 177 ($M+H$)⁺。

步驟 2

依據參考例 10-3 之步驟 2，向參考例 10-5 之步驟 1 中獲得之 5-甲基喹啉-2,3(1H,4H)-二酮 (1.1 g, 6.4 mmol) 中添加氧氯化磷 (3.0 mL, 32 mmol)，於 110°C 下攪拌 5 小時。向冰水中添加反應混合液，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 1/0~33/1) 進行純化，獲得化合物 HE (830 mg, 產率為 61%)。

ESIMS m/z : 214 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.76 (s, 3H), 7.60-7.76 (m, 2H), 7.82-7.92 (m, 1H)。

(參考例 10-6)

2-[2.2.2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉-3-胺 (化合物 HF)

步驟 1

使 2-氨基苯甲醛 (1.75 g, 14.5 mmol) 溶解於二甲苯 (87.5 mL) 中，添加 2-硝基乙酸乙酯 (6.43 mL, 58.0 mmol)、及吡啶 (1.58 mL, 16.0 mmol)，於 150°C 下加熱攪拌 1.5 小時，進而於冰浴下攪拌 0.5 小時。將析出之固體過濾分離，於減

壓下進行乾燥，獲得3-硝基喹啉-2(1H)-酮(1.40 g，產率為51%)。

ESIMS m/z : 191 ($M+H$)⁺。

步驟2

使步驟1中獲得之3-硝基喹啉-2(1H)-酮(1.40 g，7.36 mmol)溶解於氧氯化磷(3.50 mL，36.8 mmol)中，於110°C下加熱攪拌4小時。將所獲得之反應混合物注入至冰浴中，使反應停止後，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~50/1)將殘渣純化，獲得2-氯-3-硝基喹啉(1.46 g，產率為95%)。

ESIMS m/z : 209 ($M+H$)⁺。

步驟3

依據實施例90，使用60%氫化鈉(油性)(115 mg，2.88 mmol)、四氫呋喃(12.0 mL)、化合物CB(306 mg，1.73 mmol)及步驟2中獲得之2-氯-3-硝基喹啉(300 mg，1.44 mmol)，於室溫下攪拌1小時。添加水，使反應停止後，將有機層以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1)將殘渣純化，獲得3-硝基-2-[2.2.2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(375 mg，產率為75%)。

ESIMS m/z : 350 ($M+H$)⁺。

步驟4

使步驟3中獲得之3-硝基-2-[2.2.2-三氟-1-(吡啶-3-基)乙氧基]喹啉(253 mg, 0.720 mmol)溶解於乙醇(12.7 mL)中，添加氯化錫二水合物(817 mg, 3.62 mmol)，於90°C下攪拌1小時。添加碳酸氫鈉水溶液將所獲得之反應混合物中和，使反應停止後，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0~3/1)將殘渣純化，獲得化合物HF(182 mg，產率為79%)。

ESIMS m/z : 320 ($M+H$)⁺。

(參考例10-7)

2,3-二氯吡啶并[3,4-b]吡啶(化合物HG)

步驟1

使吡啶-3,4-二胺(2.00 g, 18.3 mmol)、及草酸(1.96 g, 20.2 mmol)溶解於鹽酸水溶液(2.00 M, 20.0 mL)中，於100°C下加熱攪拌24小時。將反應液冷卻至室溫，將析出之固體過濾分離，於減壓下加以乾燥，獲得吡啶并[3,4-b]吡啶-2,3(1H,4H)-二酮(3.20 g, 74%)。

ESIMS m/z : 237 ($M+H$)⁺。

步驟2

使步驟1中獲得之吡啶并[3,4-b]吡啶-2,3(1H,4H)-二酮(3.00 g, 18.4 mmol)溶解於氧氯化磷(8.50 mL, 91.9 mmol)中，於110°C下加熱攪拌24小時。向反應液中添加碳酸氫鈉水溶液進行中和，使反應停止後，以乙酸乙酯進行萃取，以飽和食鹽水進行清洗後，以無水硫酸鎂加以乾燥。

於減壓下將溶劑蒸餾除去，利用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0~33/1)將殘渣純化，使用二異丙醚進行漿料純化，藉此獲得化合物HG(1.03 g，29%)。

ESIMS m/z: 201 (M+H)⁺。

(製劑例1)

利用常法，製備包含以下組成之錠劑。將化合物10(40 g)、286.8 g之乳糖、及60 g之馬鈴薯澱粉加以混合，向其中添加羥丙基纖維素之10%水溶液120 g。利用常法將該混合物加以混練，進行造粒使其乾燥後，進行整粒而製成打錠用顆粒。向其中添加1.2 g之硬脂酸鎂加以混合，利用具有直徑為8 mm之搗錘之打錠機(菊水公司製造之RT-15型)進行打錠，獲得錠劑(每1錠含有20 mg活性成分)。

處方	化合物10	20 mg
	乳糖	143.4 mg
	馬鈴薯澱粉	30 mg
	羥丙基纖維素	6 mg
	硬脂酸鎂	0.6 mg
		200 mg

(製劑例2)

利用常法，製備包含以下組成之注射劑。將化合物10(1 g)及D-甘露醇(5 g)添加至注射用蒸餾水中加以混合，進而添加鹽酸及氫氧化鈉水溶液，將pH值調整為6後，利用注射用蒸餾水使總量為1000 mL。將所獲得之混合液以每次2 mL無菌填充至玻璃小瓶中，獲得注射劑(每1小瓶含有2 mg

活性成分)。

處方	化合物 10	2 mg
	D-甘露醇	10 mg
	鹽酸	適量
	氫氧化鈉水溶液	適量
	注射用蒸餾水	適量
		2.00 ml

[產業上之可利用性]

根據本發明，提供一種犬尿胺酸產生抑制劑及具有犬尿胺酸產生抑制作用之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽等。

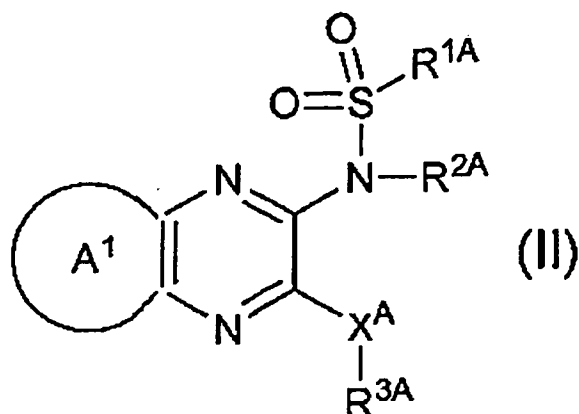
七、申請專利範圍：

103. 年 3 月 31 日修正本

P₁ ~ 24

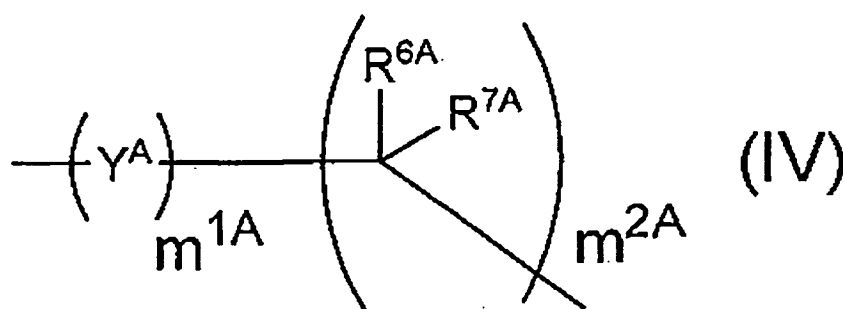
1. 一種含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其係由式(II)所表示：

[化 3]



{式中，環A¹表示苯環(該環A¹可具有1個至可取代數之取代基，該取代基係相同或不同，而為鹵素、可具有取代基之低級烷基、或者可具有取代基之低級烷氧基)；X^A表示式(IV)：

[化 4]



[式中，m^{1A}及m^{2A}係相同或不同，而表示1之整數；

Y^A表示氧原子；

R^{6A}及R^{7A}係相同或不同，而表示氫原子、鹵素、氰基、羧基、可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之

環烷基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基之低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者-CONR^{12A}R^{13A}(式中，R^{12A}及R^{13A}係相同或不同，而表示氫原子、或可具有取代基之低級烷基，或者R^{12A}及R^{13A}與鄰接之氮原子一起形成可具有取代基之含氮雜環基)]；

R^{1A}表示可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之低級烯基、可具有取代基之低級炔基、或者-NR^{24A}R^{25A}(式中，R^{24A}及R^{25A}係相同或不同，而表示氫原子、可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之低級烯基、可具有取代基之低級炔基、或者可具有取代基之環烷基)；

R^{2A}表示氫原子；

R^{3A}表示可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之環烷基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基之低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者-CONR^{28A}R^{29A}(式中，R^{28A}及R^{29A}係相同或不同，而表示氫原子、或可具有取代基之低級烷基，或者R^{28A}及R^{29A}與鄰接之氮原子一起形成可具有取代基之含氮雜環基)；

此處，

(xi)可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之低級烷氧基、可具有取代基之環烷基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、以及可具有取代基之低級烷醯基中之取代

基係選自如下之基：

相同或不同，取代數為1~可取代之數之

(xi-a)鹵素；

(xi-b)羥基；

(xi-c)氰基；

(xi-d)羧基；

(xi-e)可具有取代基之低級烷氧基羰基(該經取代之低級烷氧基羰基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、低級烷氧基、以及可具有取代基之芳基(該經取代之芳基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、低級烷基、以及低級烷氧基))；

(xi-f)可具有取代基之環烷基(該經取代之環烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之

鹵素、

羥基、

低級烷氧基、以及

可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、以及低級烷氧基))；

(xi-g)可具有取代基之低級烷氧基(該經取代之低級烷氧基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、

羥基、

以及低級烷氧基)；

(xi-h)可具有取代基之芳基(該經取代之芳基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羧基、以及低級烷氧基羰基)；

(xi-i)可具有取代基之雜環基{該經取代之雜環基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、

羥基、

側氧基、

低級烷氧基、

低級烷氧基羰基、

低級烷基磺醯基、

低級烷醯基、

可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、以及可具有取代基之低級烷氧基(該經取代之低級烷氧基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、以及羥基))、

可具有取代基之芳基(該經取代之芳基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、低級烷基、以及低級烷氧基)、以及

可具有取代基之雜環基(該經取代之雜環基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、低級烷基、以及低級烷氧基))；

(xi-j) -NR³¹R³²{式中，R³¹及R³²相同或不同，表示選自如下之基：

氫原子、

低級烷氧基羰基、

低級烯基、

低級炔基、

低級烷醯基、

可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、胺基、羥基、羧基、胺甲醯基、低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基(該經取代之低級烷氧基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、以及羥基)、低級烷氧基羰基、可具有取代基之環烷基(該經取代之環烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、以及可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、以及羥基))、單或二低級烷基胺基、可具有取代基之雜環基(該經取代之雜環基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、以及低級烷氧基)、以及可具有取代基之芳基(該經取代之芳基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、以及低級烷氧基))、

可具有取代基之環烷基(該經取代之環烷基中之取代基

係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、胺基、以及羥基)、

可具有取代基之芳基(作為該經取代之芳基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、胺基、羥基、可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、以及羥基)、以及可具有取代基之雜環基(該經取代之雜環基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、低級烷基、以及低級烷氧基))、

可具有取代基之雜環基(該經取代之雜環基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、胺基、羥基、可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、以及羥基)、以及可具有取代基之雜環基(該經取代之雜環基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、低級烷基、以及低級烷氧基)))}

(xi-k) -CONR³³R³⁴{式中，R³³及R³⁴相同或不同，表示選自如下之基：

氫原子、

可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3之鹵素、胺基、羥基、羧基、胺甲醯基、可具有取代基之低級烷氧基(該經

取代之低級烷氧基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、以及羥基)、低級烷氧基羰基、可具有取代基之環烷基(該經取代之環烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、以及羥基)、單或二低級烷基胺基、以及雜環基)、

可具有取代基之環烷基(該經取代之環烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、胺基、以及羥基)、以及低級烷醯基，

或者 R^{33} 及 R^{34} 與鄰接之氮原子一起形成含氮雜環基}；

(xi-l)可具有取代基之低級烷基磺醯基(該經取代之低級烷基磺醯基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、以及低級烷氧基)；

(xi-m)三低級烷基矽烷氧基；

(xii)經取代之芳基、經取代之雜環基以及與鄰接之氮原子一起形成之經取代之含氮雜環基中之取代基係選自如下之基：

相同或不同，取代數為1~3之

(xii-a)鹵素；

(xii-b)羥基；

(xii-c)氰基；

(xii-d)甲醯基；

(xii-e)羧基；

(xii-f)低級烷氧基羰基；

(xii-g)可具有取代基之低級烷基(該可具有取代基之低級烷基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-h)可具有取代基之低級烷氧基(該可具有取代基之低級烷氧基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-i)可具有取代基之低級烷醯基(該可具有取代基之低級烷醯基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-j)可具有取代基之低級烷基磺醯基(該可具有取代基之低級烷基磺醯基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-k)可具有取代基之芳基(該可具有取代基之芳基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-l)可具有取代基之雜環基(該經取代之雜環基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、硝基、羥基、氰基、羧基、低級烷醯基、低級烷氧基羰基、可具有取代基之低級烷基(作為該經取代之低級烷基中之取代基為取代數為1~3之羥基)、以及可具有取代基之低級烷氧基(作為該經取代之低級烷氧基中之取代基為1~3之羥基))；

(xii-m) $\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ {式中， R^{35} 及 R^{36} 相同或不同，表示氮原子、

可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基與上述(xi)含義相同)、

可具有取代基之低級烷醯基(該經取代之低級烷醯基中之取代基與上述(xi)含義相同)、以及

可具有取代基之芳基(該經取代之芳基中之取代基與上

述經取代之雜環基(xii-l)中之取代基含義相同))，

(xii-n) -CONR³⁷R³⁸{式中，R³⁷及R³⁸相同或不同，表示氮原子、

可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基與上述(xi)含義相同)

或可具有取代基之芳基(該經取代之芳基中之取代基與上述經取代之雜環基(xii-l)中之取代基含義相同)，

或者R³⁷及R³⁸與鄰接之氮原子一起形成可具有取代基之含氮雜環基(該與鄰接之氮原子一起形成之經取代之含氮雜環基中之取代基與上述經取代之雜環基(xii-l)中之取代基含義相同))；

(xii-o)可具有取代基之環烷基(該經取代之環烷基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

可具有取代基之雜環基及與鄰接之氮原子一起形成之經取代之含氮雜環基中之取代基為選自上述(xii-a)~(xii-o)之基，或選自如下之基：

(xii-p)側氧基；

(xii-q) -O(CR³⁹R⁴⁰)_nO-(式中，R³⁹及R⁴⁰相同或不同，表示氮原子、或低級烷基，n表示1~3，末端兩個氧原子鍵結於經取代之雜環基或與鄰接之氮原子一起形成之經取代之含氮雜環基上之相同碳原子上)；

(xii-r)可具有取代基之環烷基羰基(該經取代之環烷基羰基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、胺基、以及羥基)；

(xiv)作為可具有取代基之低級烯基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、以及羧基；

(xv)作為可具有取代基之低級炔基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、以及羧基；

上述中，

低級烷基、低級烷氧基、低級烷氧基羰基、及低級烷基磺醯基之低級烷基部分為碳數為1~10之直鏈狀或支鏈狀烷基；

環烷基為碳數為3~10之環烷基；

低級烯基為碳數為2~10之直鏈狀或支鏈狀烯基；

低級炔基為碳數為2~10之直鏈狀或支鏈狀炔基；

芳基為環構成碳原子數為6至14之單環性或兩個以上環縮合而成之縮環性芳基；

低級烷醯基為碳數為1~8之直鏈或支鏈狀低級烷醯基；

雜環基為包含選自氮原子、氧原子及硫原子中之至少1個雜原子之5員或6員單環性芳香族雜環基；3~8員環縮合而成之二環或三環性的包含選自氮原子、氧原子及硫原子中之至少1個雜原子之縮環性芳香族雜環基；包含選自氮原子、氧原子及硫原子中之至少1個雜原子之5員或6員單環性脂肪族雜環基；或者3~8員環縮合而成之二環或三環性的包含選自氮原子、氧原子及硫原子中之至

少1個雜原子之縮環性脂肪族雜環基；

與鄰接之氮原子一起形成之含氮雜環基為包含至少1個氮原子之5員或6員單環性雜環基；或者3~8員環縮合而成之二環或三環性包含至少1個氮原子之縮環性雜環基}。

2. 如請求項1之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{7A} 為氮原子。
3. 如請求項1或2之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{6A} 為鹵素、氰基、羧基、可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之環烷基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基之低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者 $-\text{CONR}^{12A}\text{R}^{13A}$ (式中， R^{12A} 及 R^{13A} 分別與上述含義相同)。
4. 如請求項1或2之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{6A} 為可具有取代基之低級烷基、或者可具有取代基之雜環基。
5. 如請求項1或2之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{6A} 為經氟取代之低級烷基。
6. 如請求項1或2之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{6A} 為三氟甲基。
7. 如請求項1或2之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{3A} 為可具有取代基之低級烷基。
8. 如請求項1或2之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{3A} 為可具有取代基之環烷基、可具有取代基

之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基之低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者- $\text{CONR}^{28\text{A}}\text{R}^{29\text{A}}$ (式中， $\text{R}^{28\text{A}}$ 及 $\text{R}^{29\text{A}}$ 分別與上述含義相同)。

9. 如請求項1或2之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 $\text{R}^{3\text{A}}$ 為可具有取代基之芳基、或者可具有取代基之雜環基。
10. 如請求項3之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 $\text{R}^{3\text{A}}$ 為可具有取代基之低級烷基。
11. 如請求項3之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 $\text{R}^{3\text{A}}$ 為可具有取代基之環烷基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基之低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者- $\text{CONR}^{28\text{A}}\text{R}^{29\text{A}}$ (式中， $\text{R}^{28\text{A}}$ 及 $\text{R}^{29\text{A}}$ 分別與上述含義相同)。
12. 如請求項3之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 $\text{R}^{3\text{A}}$ 為可具有取代基之芳基、或者可具有取代基之雜環基。
13. 如請求項4之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 $\text{R}^{3\text{A}}$ 為可具有取代基之低級烷基。
14. 如請求項4之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 $\text{R}^{3\text{A}}$ 為可具有取代基之環烷基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基之低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者- $\text{CONR}^{28\text{A}}\text{R}^{29\text{A}}$ (式中， $\text{R}^{28\text{A}}$ 及 $\text{R}^{29\text{A}}$ 分別與上述含義相同)。
15. 如請求項4之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之

鹽，其中 R^{3A} 為可具有取代基之芳基、或者可具有取代基之雜環基。

16. 如請求項 5 之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{3A} 為可具有取代基之低級烷基。

17. 如請求項 5 之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{3A} 為可具有取代基之環烷基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基之低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者 $CONR^{28A}R^{29A}$ (式中， R^{28A} 及 R^{29A} 分別與上述含義相同)。

18. 如請求項 5 之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{3A} 為可具有取代基之芳基、或者可具有取代基之雜環基。

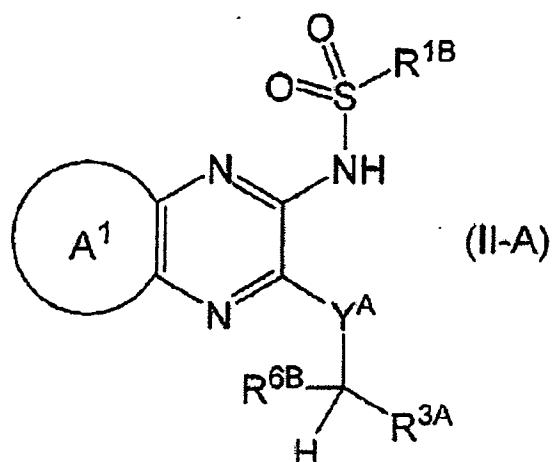
19. 如請求項 6 之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{3A} 為可具有取代基之低級烷基。

20. 如請求項 6 之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{3A} 為可具有取代基之環烷基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基之低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者 $CONR^{28A}R^{29A}$ (式中， R^{28A} 及 R^{29A} 分別與上述含義相同)。

21. 如請求項 6 之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{3A} 為可具有取代基之芳基、或者可具有取代基之雜環基。

22. 一種含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其係由式 (II-A) 所表示：

式 (II-A)



{式中，環 A^1 表示苯環(該環 A^1 可具有1個至可取代數之取代基，該取代基係相同或不同，而為鹵素、可具有取代基之低級烷基、或者可具有取代基之低級烷氧基)；

Y^A 表示氧原子；

R^{6B} 表示可具有取代基之低級烷基、或者可具有取代基之雜環基；

R^{1B} 表示可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之低級烯基、可具有取代基之低級炔基、或者 $-NR^{24AA}R^{25AA}$ (式中， R^{24AA} 及 R^{25AA} 係相同或不同，而表示氮原子、可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之低級烯基、或者可具有取代基之低級炔基)；

R^{3A} 表示可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之環烷基、可具有取代基之芳基、可具有取代基之雜環基、可具有取代基之低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、或者 $-CONR^{28A}R^{29A}$ (式中， R^{28A} 及 R^{29A} 係相同或不同，而表示氮原子、或可具有取代基之低級烷

基，或者 R^{28A} 及 R^{29A} 與鄰接之氮原子一起形成可具有取代基之含氮雜環基)；

此處，

(xi) 可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之低級烷氧基、可具有取代基之環烷基、可具有取代基之低級烷氧基羰基、以及可具有取代基之低級烷醯基中之取代基係選自如下之基：

相同或不同，取代數為 1~可取代之數之

(xi-a) 鹵素；

(xi-b) 羥基；

(xi-c) 氰基；

(xi-d) 羧基；

(xi-e) 可具有取代基之低級烷氧基羰基(該經取代之低級烷氧基羰基中之取代基係選自如下之基：取代數為 1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、低級烷氧基、以及可具有取代基之芳基(該經取代之芳基中之取代基係選自如下之基：取代數為 1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、低級烷基、以及低級烷氧基))；

(xi-f) 可具有取代基之環烷基(該經取代之環烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為 1~3、且各自獨立之

鹵素、

羥基、

低級烷氧基、以及

可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取

代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、以及低級烷氧基))；

(xi-g)可具有取代基之低級烷氧基(該經取代之低級烷氧基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、

羥基、

以及低級烷氧基)；

(xi-h)可具有取代基之芳基(該經取代之芳基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羧基、以及低級烷氧基羰基)；

(xi-i)可具有取代基之雜環基{該經取代之雜環基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、

羥基、

側氧基、

低級烷氧基、

低級烷氧基羰基、

低級烷基磺醯基、

低級烷醯基、

可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、以及可具有取代基之低級烷氧基(該經取代之低級烷氧基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、以及羥基))、

可具有取代基之芳基(該經取代之芳基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、低級烷基、以及低級烷氧基)、以及

可具有取代基之雜環基(該經取代之雜環基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、低級烷基、以及低級烷氧基))；

(xi-j) -NR³¹R³²{式中，R³¹及R³²相同或不同，表示選自如下之基：

氫原子、

低級烷氧基羰基、

低級烯基、

低級炔基、

低級烷醯基、

可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、胺基、羥基、羰基、胺甲醯基、低級烷醯基、可具有取代基之低級烷氧基(該經取代之低級烷氧基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、以及羥基)、低級烷氧基羰基、可具有取代基之環烷基(該經取代之環烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、以及可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、以及羥基))、單或二低級烷基胺基、可具有取代基之雜環基(該

經取代之雜環基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、以及低級烷氧基)、以及可具有取代基之芳基(該經取代之芳基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、以及低級烷氧基))、

可具有取代基之環烷基(該經取代之環烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、胺基、以及羥基)、

可具有取代基之芳基(作為該經取代之芳基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、胺基、羥基、可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、以及羥基)、以及可具有取代基之雜環基(該經取代之雜環基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、低級烷基、以及低級烷氧基))、

可具有取代基之雜環基(該經取代之雜環基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、胺基、羥基、可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、以及羥基)、以及可具有取代基之雜環基(該經取代之雜環基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、低級烷基、以及低級烷氧基)))}；

(xi-k) -CONR³³R³⁴{式中，R³³及R³⁴相同或不同，表示選自如下之基：

氮原子、

可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3之鹵素、胺基、羥基、羧基、胺甲醯基、可具有取代基之低級烷氧基(該經取代之低級烷氧基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、以及羥基)、低級烷氧基羰基、可具有取代基之環烷基(該經取代之環烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、以及羥基)、單或二低級烷基胺基、以及雜環基)、

可具有取代基之環烷基(該經取代之環烷基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、胺基、以及羥基)、以及低級烷醯基，

或者R³³及R³⁴與鄰接之氮原子一起形成含氮雜環基}；

(xi-l)可具有取代基之低級烷基磺醯基(該經取代之低級烷基磺醯基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、以及低級烷氧基)；

(xi-m)三低級烷基矽烷氧基；

(xii)經取代之芳基、經取代之雜環基以及與鄰接之氮原子一起形成之經取代之含氮雜環基中之取代基係選自如下之基：

相同或不同，取代數為1~3之

(xii-a) 鹵素；

(xii-b) 羥基；

(xii-c) 氰基；

(xii-d) 甲醯基；

(xii-e) 羧基；

(xii-f) 低級烷氧基羰基；

(xii-g) 可具有取代基之低級烷基(該可具有取代基之低級烷基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-h) 可具有取代基之低級烷氧基(該可具有取代基之低級烷氧基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-i) 可具有取代基之低級烷醯基(該可具有取代基之低級烷醯基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-j) 可具有取代基之低級烷基磺醯基(該可具有取代基之低級烷基磺醯基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-k) 可具有取代基之芳基(該可具有取代基之芳基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

(xii-l) 可具有取代基之雜環基(該經取代之雜環基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、硝基、羥基、氰基、羧基、低級烷醯基、低級烷氧基羰基、可具有取代基之低級烷基(作為該經取代之低級烷基中之取代基為取代數為1~3之羥基)、以及可具有取代基之低級烷氧基(作為該經取代之低級烷氧基中之取代基為1~3之羥基))；

(xii-m) $\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ {式中， R^{35} 及 R^{36} 相同或不同，表示

氮原子、

可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基與上述(xi)含義相同)、

可具有取代基之低級烷醯基(該經取代之低級烷醯基中之取代基與上述(xi)含義相同)、以及

可具有取代基之芳基(該經取代之芳基中之取代基與上述經取代之雜環基(xii-l)中之取代基含義相同))，

(xii-n) -CONR³⁷R³⁸{式中，R³⁷及R³⁸相同或不同，表示氮原子、

可具有取代基之低級烷基(該經取代之低級烷基中之取代基與上述(xi)含義相同)

或可具有取代基之芳基(該經取代之芳基中之取代基與上述經取代之雜環基(xii-l)中之取代基含義相同)，

或者R³⁷及R³⁸與鄰接之氮原子一起形成可具有取代基之含氮雜環基(該與鄰接之氮原子一起形成之經取代之含氮雜環基中之取代基與上述經取代之雜環基(xii-l)中之取代基含義相同))；

(xii-o)可具有取代基之環烷基(該經取代之環烷基中之取代基與上述(xi)含義相同)；

可具有取代基之雜環基及與鄰接之氮原子一起形成之經取代之含氮雜環基中之取代基為選自上述(xii-a)~(xii-o)之基，或選自如下之基：

(xii-p)側氧基；

(xii-q) -O(CR³⁹R⁴⁰)_nO-(式中，R³⁹及R⁴⁰相同或不同，

表示氫原子、或低級烷基， n 表示1~3，末端兩個氧原子鍵結於經取代之雜環基或與鄰接之氮原子一起形成之經取代之含氮雜環基上之相同碳原子上)；

(xii-r)可具有取代基之環烷基羰基(該經取代之環烷基羰基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、胺基、以及羥基)；

(xiv)作為可具有取代基之低級烯基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、以及羧基；

(xv)作為可具有取代基之低級炔基中之取代基係選自如下之基：取代數為1~3、且各自獨立之鹵素、羥基、氰基、以及羧基；

上述中，

低級烷基、低級烷氧基、低級烷氧基羰基、及低級烷基磺醯基之低級烷基部分為碳數為1~10之直鏈狀或支鏈狀烷基；

環烷基為碳數為3~10之環烷基；

低級烯基為碳數為2~10之直鏈狀或支鏈狀烯基；

低級炔基為碳數為2~10之直鏈狀或支鏈狀炔基；

芳基為環構成碳原子數為6至14之單環性或兩個以上環縮合而成之縮環性芳基；

低級烷醯基為碳數為1~8之直鏈或支鏈狀低級烷醯基；

雜環基為包含選自氮原子、氧原子及硫原子中之至少

1個雜原子之5員或6員單環性芳香族雜環基；3~8員環縮合而成之二環或三環性的包含選自氮原子、氧原子及硫原子中之至少1個雜原子之縮環性芳香族雜環基；包含選自氮原子、氧原子及硫原子中之至少1個雜原子之5員或6員單環性脂肪族雜環基；或者3~8員環縮合而成之二環或三環性的包含選自氮原子、氧原子及硫原子中之至少1個雜原子之縮環性脂肪族雜環基；

與鄰接之氮原子一起形成之含氮雜環基為包含至少1個氮原子之5員或6員單環性雜環基；或者3~8員環縮合而成之二環或三環性包含至少1個氮原子之縮環性雜環基}。

23. 如請求項22之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{6B} 為經氟取代之低級烷基。
24. 如請求項22之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其中 R^{6B} 為三氟甲基。
25. 一種醫藥，其係含有如請求項1、2、及22至24中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽作為有效成分。
26. 一種犬尿胺酸產生抑制劑，其係含有如請求項1、2、及22至24中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽作為有效成分。
27. 一種請求項1、2、及22至24中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽的用途，其係用以製造犬尿胺酸產生抑制劑。

28. 如請求項1、2、及22至24中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽，其係用於抑制犬尿胺酸產生者。
29. 一種與犬尿胺酸產生有關之疾病的預防或治療劑，其係含有如請求項1、2、及22至24中任一項之含氮雜環化合物或其藥理學上所容許之鹽作為有效成分。
30. 如請求項29之預防或治療劑，其中與犬尿胺酸產生有關之疾病為癌。