



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201625588 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：104136115

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 03 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D491/113(2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

(30)優先權：2014/11/05

日本

2014-225031

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

日本

(72)發明人：永持雅敏 NAGAMUCHI, MASATOSHI (JP)；五反田建德 GOTANDA, KENTOKU (JP)；野口哲司 NOGUCHI, TETSUJI (JP)；後藤泰治 GOTO, TAIJI (JP)；佐佐木潤子 SASAKI, JUNKO (JP)；鳥羽田宗史 TORIHATA, MUNEFUMI (JP)；吉野利治 YOSHINO, TOSHIHARU (JP)；磯部崇 ISOBE, TAKASHI (JP)；拉馬達斯 文 卡塔拉曼 RAMADASS, VENKATARAMANAN (IN)

(74)代理人：丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：0 共 339 頁

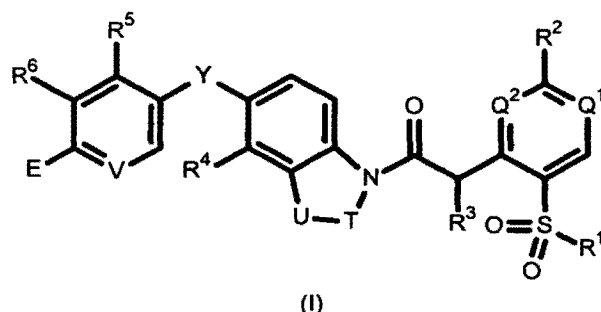
(54)名稱

環狀胺衍生物

CYCLIC AMINE DERIVATIVE

(57)摘要

本發明之課題係關於具有優異視網酸受體關聯孤兒受體 γt 抑制作用的化合物或其藥學上可容許的鹽。本發明之解決手段係一種通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽：



[式中， R^1 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基； R^2 為氫原子、鹵素原子、 C_1 - C_6 烷基等； R^3 為氫原子、 C_2 - C_7 羧基烷基、羥基； R^4 為鹵素原子、 C_1 - C_6 烷基； R^5 為氫原子、 C_1 - C_6 烷基； R^6 為氫原子、鹵素原子、 C_1 - C_6 烷基； Q^1 為氫原子、式=CH-所表示的基； Q^2 為氫原子、式=CH-所表示的基；式-U-T-所表示的基為式-CH₂-CH₂-所表示的基等；Y 為亞甲基、氧原子；V 為氮原子、式=C(R^7)-所表示的基； R^7 為氫原子、鹵素原子、 C_1 - C_6 烷基等；E 為可獨立經 1 至 4 個選自取代基群

組 A 的基取代的嘧啶-1-基、嘧啶-4-基、1,2,3,6-四氫吡啶-4-基等；取代基群組 A 為 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵化烷基、式-L-R⁸ 所表示的基等；L 為羰基、草醯基等；R⁸ 為 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羥基烷基、單-C₁-C₆ 烷基胺基等]。

201625588

發明摘要

※ 申請案號：104136115

※ 申請日：104.11.3

※ IPC 分類：C07D 401/12, 401/14 (2006.01)

C07D 403/12, 403/14 (2006.01)

C07D 405/14, 413/14 (2006.01)

C07D 491/13 (2006.01)

A61K 31/438, 31/4439 (2006.01)

A61K 31/454, 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

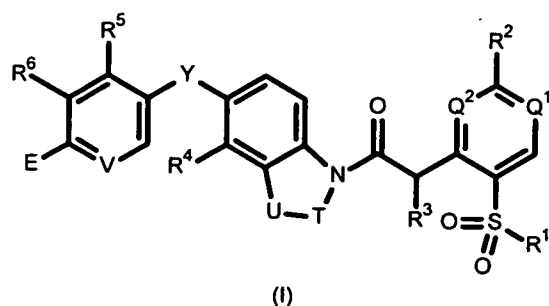
環狀胺衍生物

CYCLIC AMINE DERIVATIVE

【中文】

本發明之課題係關於具有優異視網酸受體關聯孤兒受體 γt 抑制作用的化合物或其藥學上可容許的鹽。

本發明之解決手段係一種通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽：



[式中， R^1 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基； R^2 為氫原子、鹵素原子、 C_1 - C_6 烷基等； R^3 為氫原子、 C_2 - C_7 羧基烷基、羥基； R^4 為鹵素原子、 C_1 - C_6 烷基； R^5 為氫原子、 C_1 - C_6 烷基； R^6 為氫原子、鹵素原子、 C_1 - C_6 烷基； Q^1 為氮原子、式 $=CH-$ 所表示的基； Q^2 為氮原子、式 $=CH-$ 所表示的基；式 $-U-T-$ 所表示的基為式 $-CH_2-CH_2-$ 所表示的基等； Y 為亞甲基、氧原子； V 為氮原子、式 $=C(R^7)-$

所表示的基； R^7 為氫原子、鹵素原子、 C_1-C_6 烷基等；E為可獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的哌啶-1-基、哌啶-4-基、1,2,3,6-四氫吡啶-4-基等；取代基群組A為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵化烷基、式-L- R^8 所表示的基等；L為羰基、草醯基等； R^8 為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、單- C_1-C_6 烷基胺基等]。

【英文】

無。

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

環狀胺衍生物

CYCLIC AMINE DERIVATIVE

【技術領域】

【0001】本發明係關於具有優異視網酸受體關連孤兒受體 γ t (retinoic acid receptor -related orphan receptors) (本說明書中有縮寫為 ROR γ t 的情形) 之抑制作用，且有用於作為乾癬等之治療藥的化合物或其藥學上可容許的鹽。

【先前技術】

【0002】雖然許多自體免疫疾病被認為原因不明，但一直以來已知於許多疾病中與 T 細胞異常有深切關連。尤其，高量產生 IFN- γ 之輔助型 T 細胞 (Th1 細胞) 其關聯性自很久以前已被報告，但 Th1 細胞之異常中亦有無法完全說明疾病發病機制的問題點，而於與 Th1 細胞有關的定論存有疑問。於 2006 年，IL-17 高產生之輔助型 T 細胞 (Th17 細胞) 的存在被報告，而提倡自體免疫疾病與 Th17 細胞之異常有深切關連。從此以後，與 Th17 細胞有關的研究被大力地進行，有些自體免疫疾病其關連性已變得明瞭，Th17 細胞之重要性變得為受到注目。Th17 細胞由初始 T 細胞 (Naive T cells) 分化的過程、及 Th17 細胞產生 IL-17 的過程中，核內受體之 ROR γ t 發揮機能。ROR γ t 剔除小鼠之初始 T 細胞中，向 Th17 細胞之分化被抑制、IL-17 產生被抑制，而獲得為多發性硬化症之病態模型的實驗自體免疫

腦脊髓炎(Experimental Autoimmune Encephalomyelitis)之發病被抑制的結果(非專利文獻1)。又於其他病態模型，亦有ROR γ t於向Th17細胞之分化、IL-17之產生及病態發症上扮演重要角色的報告(非專利文獻2-3)。由此等之知識見解，而考慮抑制ROR γ t之轉錄活性的物質，即ROR γ t抑制劑成爲自體免疫疾病等之治療藥的可能性。

【0003】由於自體免疫疾病之原因迄今不明，因而於其治療法中使用抑制全體免疫的免疫抑制劑。然而於此治療法，對自體免疫疾病的原因本身的效果並未被期待，因其不過是對症治療法，而不認爲有充足的治療效果，或未達到緩解而再復發爲多的。因此，爲了產生充分治療效果而達到緩解，適合自體免疫疾病原因的治療法爲必要的。最近，已確認IL-17產生爲亢進的Th17細胞之異常爲一些自體免疫疾病之原因。然而，於現時點，因可治療Th17細胞之異常的方法並不存在，可改善Th17細胞之異常的新治療法已被認爲是必要的。

[先前技術文獻]

[專利文獻1]

【0004】

[非專利文獻1]Cell, 126, 1121-1133(2006)

[非專利文獻2]The Journal of Clinical Investigation, 122, 2252-2256(2012)

[非專利文獻3]Arthritis and Rheumatology, 66, 579-588(2014)

【發明內容】

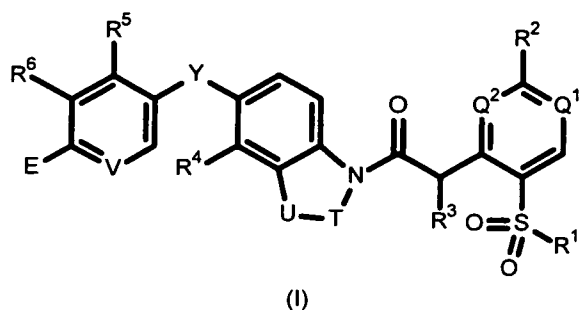
[發明欲解決之課題]

【0005】本發明者們針對具有ROR γ t抑制作用的化合物專心進行研究的結果，發現具有特定之化學構造的環狀胺衍生物具有選擇性地且優異的Th17細胞之分化抑制作用及IL-17產生抑制作用，對於自體免疫疾病等之ROR γ t有關的疾病之預防及治療為有用的。本發明者們發現此環狀胺衍生物有用於作為乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病(克隆氏病(Crohn's disease)或潰瘍性大腸炎等)、修格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、全身性紅斑狼瘡(systemic lupus erythematosus)、慢性阻塞性肺病(COPD)、異位性皮膚炎、氣喘、I型糖尿病、移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GvHD)、斑禿(alopecia areata)、白斑、川崎氏病、貝塞氏症(Behcet's disease)、絲球體腎炎、心肌病、再生不良性貧血、橋本氏病(Hashimoto's disease)、硬皮症(scleroderma)、巨細胞性動脈炎、接觸性皮膚炎、視神經炎等之自體免疫疾病或IL-17之產生與病態發病有關的大腸癌之治療及/或預防用之醫藥之有效成分。本發明係基於上述之知識見解而完成。

[解決課題之手段]

【0006】本發明為以下各者。

(1)一種通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽，



[式中，

R^1 表示 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基或苯基，

R^2 表示氫原子、鹵素原子、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基，

R^3 表示氫原子、 C_2-C_7 羧基烷基或羥基，

R^4 表示鹵素原子或 C_1-C_6 烷基，

R^5 表示氫原子或 C_1-C_6 烷基，

R^6 表示氫原子、鹵素原子或 C_1-C_6 烷基，

Q^1 表示氮原子或式 $=CH-$ 所表示的基，

Q^2 表示氮原子或式 $=CH-$ 所表示的基，

式 $-U-T-$ 所表示的基表示式 $-CH_2-CH_2-$ 所表示的基或式 $-CH=CH-$ 所表示的基，

Y 表示亞甲基或氧原子，

V 表示氮原子或式 $=C(R^7)-$ 所表示的基，

R^7 表示氫原子、鹵素原子、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵化烷氧基、 $(C_1-C_6$ 烷氧基)- $(C_1-C_6$ 烷基)基、 $(C_1-C_6$ 烷氧基)- $(C_1-C_6$ 烷氧基)基、 C_2-C_7 烷基羰基、四氫呋喃基或氧呋基氧基 (oxetyloxy)，

E 表示可獨立經 1 至 4 個選自取代基群組 A 的基取代

的哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、哌啶-1-基、咪啉-4-基、吡咯啶-1-基或吡咯啶-3-基，

取代基群組 A 表示由 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵化烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、(C_1 - C_6 烷氧基)-(C_1 - C_6 烷基)基、羧基甲基、羥基、單- C_2 - C_7 烷基羰基胺基、側氧基、環氧丙烷-3-基、(1,4-二噁烷-2-基)甲基、與 E 之亞甲基部位以第 2 位鍵結而構築螺環接結構的 1,3-二氧戊環及式-L- R^8 所表示的基所構成的群組，

L 表示羰基、草醯基(oxalyl)或磺醯基，

R^8 表示 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_1 - C_6 二羥基烷基、(C_1 - C_6 烷氧基)-(C_1 - C_6 烷基)基、二(C_1 - C_6 烷氧基)-(C_1 - C_6 烷基)基、(C_1 - C_6 烷氧基)-(C_1 - C_6 羥基烷基)基、 C_3 - C_6 羥基環烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羥基、胺基、單- C_1 - C_6 烷基胺基、單- C_1 - C_6 鹵化烷基胺基、二-(C_1 - C_6 烷基)胺基、(C_2 - C_7 烷基羰基)-(C_1 - C_6 烷基)基、(單- C_3 - C_6 環烷基胺基)-(C_1 - C_6 烷基)基、(C_2 - C_7 羥基烷基羰基)-(C_1 - C_6 烷基)基、(單- C_1 - C_6 羥基烷基胺基)-(C_1 - C_6 烷基)基、四羥基環己基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、環氧丙烷-2-基、環氧丙烷-3-基、1,4-二噁烷-2-基、四氫吡啶(azetidine)-1-基、咪啉-4-基、(咪啉-4-基)甲基、可獨立經 1 或 2 個 C_1 - C_6 烷基取代的吡咯-2-基、可獨立經 1 或 2 個 C_1 - C_6 烷基取代的咪啉-2-基、可獨立經 1 或 2 個 C_1 - C_6 烷基取代的咪唑-5-基或可獨立經 1 至 5 個選自鹵素原子、 C_1 - C_6 烷基、羥基、 C_1 - C_6 羥基烷基、 C_2 - C_7 烷基羰基及側

氧基的基取代的吡咯啉-2-基]。

【0007】於本發明，可適當地列舉以下。

(2)如(1)之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^1 為 C_1-C_6 烷基。

(3)如(1)之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^1 為甲基或乙基。

(4)如選自(1)至(3)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^2 為氫原子。

(5)如選自(1)至(4)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^3 為氫原子。

(6)如選自(1)至(5)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^4 為 C_1-C_6 烷基。

(7)如選自(1)至(5)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^4 為甲基。

(8)如選自(1)至(7)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^5 為氫原子或 C_1-C_6 烷基。

(9)如選自(1)至(7)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^5 為氫原子或甲基。

(10)如選自(1)至(9)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^6 為氫原子。

(11)如選自(1)至(10)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 Q^1 為式 $=CH-$ 所表示的基。

(12)如選自(1)至(11)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 Q^2 為式 $=CH-$ 所表示的基。

(13)如選自(1)至(12)中任一項之化合物或其藥學上

可容許的鹽，其中式-U-T-所表示的基為式-CH₂-CH₂-所表示的基。

(14)如選自(1)至(13)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中Y為氧原子。

(15)如選自(1)至(14)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中V為式=C(R⁷)-所表示的基。

(16)如選自(1)至(15)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中R⁷為氫原子、鹵素原子、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基。

(17)如選自(1)至(15)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中R⁷為氫原子或甲基。

(18)如選自(1)至(14)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中V為氮原子。

(19)如選自(1)至(18)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中E為經1個式-L-R⁸所表示的基取代的哌啶-4-基、1,2,3,6-四氫吡啶-4-基或哌啶-1-基。

(20)如選自(1)至(18)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中E為經式-L-R⁸所表示的基於1位被取代的哌啶-4-基或1,2,3,6-四氫吡啶-4-基。

(21)如選自(1)至(18)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中取代基群組A為式-L-R⁸所表示的基。

(22)如選自(1)至(21)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中L為羰基或草醯基。

(23)如選自(1)至(22)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中R⁸為C₁-C₆烷基、C₁-C₆羥基烷基、(C₁-C₆

烷氧基)-(C₁-C₆烷基)基、胺基、單-C₁-C₆烷基胺基、單-C₁-C₆鹵化烷基胺基、二-(C₁-C₆烷基)胺基、咪啉-2-基、或獨立經1至3個選自鹵素原子及C₁-C₆烷基的基取代的吡咯啉-2-基。

(24)如選自(1)至(22)中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中R⁸為甲基、1-羥基乙基、甲氧基甲基、甲基胺基、乙基胺基、2,2-二氟乙基胺基、咪啉-2-基或4,4-二氟-1-甲基吡咯啉-2-基。

(25)如(1)之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中R¹為C₁-C₆烷基，R²為氫原子，R³為氫原子，R⁴為C₁-C₆烷基，R⁵為氫原子或C₁-C₆烷基，R⁶為氫原子，Q¹為氮原子或式=CH-所表示的基，Q²為氮原子或式=CH-所表示的基，式-U-T-所表示的基為式-CH₂-CH₂-所表示的基或式-CH=CH-所表示的基，Y為氧原子，V為式=C(R⁷)-所表示的基，R⁷為氫原子、鹵素原子、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，E為經1個式-L-R⁸所表示的基取代的哌啉-4-基、1,2,3,6-四氫吡啶-4-基或哌啶-1-基，L為羰基或草醯基，R⁸為C₁-C₆烷基、C₁-C₆羥基烷基、(C₁-C₆烷氧基)-(C₁-C₆烷基)基、胺基、單-C₁-C₆烷基胺基、單-C₁-C₆鹵化烷基胺基、二-(C₁-C₆烷基)胺基、咪啉-2-基、或獨立經1至3個選自鹵素原子及C₁-C₆烷基的基取代的吡咯啉-2-基。

(26)如(1)之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中R¹為甲基或乙基，R²為氫原子，R³為氫原子，R⁴為甲基，R⁵為氫原子或甲基，R⁶為氫原子，Q¹為式=CH-所表示的基，Q²為式=CH-所表示的基，式-U-T-所表示的基為

式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 所表示的基，Y 為氧原子，V 為式 $=\text{C}(\text{R}^7)-$ 所表示的基， R^7 為氫原子或甲基，E 為經式 $-\text{L}-\text{R}^8$ 所表示的基於 1 位取代的嘧啶-4-基或 1,2,3,6-四氫吡啶-4-基，L 為羰基或草醯基， R^8 為甲基、1-羥基乙基、甲氧基甲基、甲基胺基、乙基胺基、2,2-二氟乙基胺基、咪啉-2-基或 4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基。

(27) 如 (1) 之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^1 為 C_1-C_6 烷基， R^2 為氫原子， R^3 為氫原子， R^4 為 C_1-C_6 烷基， R^5 為氫原子或 C_1-C_6 烷基， R^6 為氫原子， Q^1 為氮原子或式 $=\text{CH}-$ 所表示的基， Q^2 為氮原子或式 $=\text{CH}-$ 所表示的基，式 $-\text{U}-\text{T}-$ 所表示的基為式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 所表示的基或式 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 所表示的基，Y 為氧原子，V 為氮原子，E 為經 1 個式 $-\text{L}-\text{R}^8$ 所表示的基取代的嘧啶-4-基、1,2,3,6-四氫吡啶-4-基或嘧啶-1-基，L 為羰基或草醯基， R^8 為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基氧基})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 基、胺基、單- C_1-C_6 烷基胺基、單- C_1-C_6 鹵化烷基胺基、二- $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 胺基、咪啉-2-基或獨立經 1 至 3 個選自鹵素原子及 C_1-C_6 烷基的基取代的吡咯啶-2-基。

(28) 如 (1) 之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^1 為甲基或乙基， R^2 為氫原子， R^3 為氫原子， R^4 為甲基， R^5 為氫原子或甲基， R^6 為氫原子， Q^1 為式 $=\text{CH}-$ 所表示的基， Q^2 為式 $=\text{CH}-$ 所表示的基，式 $-\text{U}-\text{T}-$ 所表示的基為式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 所表示的基，Y 為氧原子，V 為氮原子，E 為經式 $-\text{L}-\text{R}^8$ 所表示的基於 1 位取代的嘧啶-4-基或 1,2,3,6-四氫吡啶-4-基，L 為羰基或草醯基， R^8 為甲基、1-羥基

乙基、甲氧基甲基、甲基胺基、乙基胺基、2,2-二氟乙基胺基、咪啉-2-基或4,4-二氟-1-甲基吡咯啉-2-基。

(29)一種化合物或其藥學上可容許的鹽，其係：

1-[5-(4- { 1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基羰基]哌啶-4-基 } 苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮、

1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮、

4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-甲酸三級丁酯、

2-甲氧基-1-(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)乙酮、

1- { 5-[4-(1- { [(2S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮、

N-(2,2-二氟乙基)-2-(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺、

2-(4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)-N-甲基-2-側氧基乙醯胺、

(2S)-2-羥基-1-[4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯

基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]丙烷-1-酮、

N-乙基-2-[4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]-2-側氧基乙醯胺、

N-甲基-2-[4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]-2-側氧基乙醯胺、

1- { 5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)-3-甲基苯氧基]4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮、

1- { 5-[(1'-乙醯基-1',2',3',6'-四氫-2,4'-聯吡啶-5-基)氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮、

1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮、

1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮、

1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮、或、

1- { 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮。

(30)如(29)記載的化合物或其藥學上可容許的鹽中之化合物。

(31)1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基

-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮、或其藥學上可容許的鹽。

(32)(2S)-2-羥基-1-[4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]丙烷-1-酮、或其藥學上可容許的鹽。

(33)N-甲基-2-[4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]-2-側氧基乙醯胺、或其藥學上可容許的鹽。

(34)1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮、或其藥學上可容許的鹽。

(35)1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮、或其藥學上可容許的鹽。

(36)1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮、或其藥學上可容許的鹽。

(37)1- { 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮、或其藥學上可容許的鹽。

(38)一種醫藥組成物，其含有作為有效成分之選自如(1)至(37)中任一項記載的化合物或其藥學上可容許的鹽。

(39)如(38)記載之醫藥組成物，其中醫藥組成物係具有視網酸受體關聯孤兒受體 γ t抑制作用。

(40)如(38)記載之醫藥組成物，其中醫藥組成物係用以治療及/或預防藉由視網酸受體關聯孤兒受體 γ t抑制作用而被治療及/或預防的疾病。

(41)如(38)記載之醫藥組成物，其中醫藥組成物係用以治療及/或預防藉由Th17細胞分化之抑制及/或IL-17產生之抑制而可進行症狀之治療、改善、減輕及/或預防的疾病。

(42)如(38)記載之醫藥組成物，其中醫藥組成物係用以治療及/或預防乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病、修格連氏症候群、全身性紅斑狼瘡、慢性阻塞性肺病(COPD)、異位性皮膚炎、氣喘、I型糖尿病、移植物抗宿主病(GvHD)、斑禿、白斑、川崎氏病、貝塞氏症、絲球體腎炎、心肌病、再生不良性貧血、橋本氏病、硬皮症、巨細胞性動脈炎、接觸性皮膚炎、視神經炎或大腸癌。

(43)如(38)記載之醫藥組成物，其中醫藥組成物係用以治療及/或預防乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病、修格連氏症候群或慢性阻塞性肺病。

(44)如(38)記載之醫藥組成物，其中醫藥組成物係用以治療及/或預防乾癬或乾癬性關節炎。

(45)如(42)或(43)記載之醫藥組成物，其中炎症性腸病係克隆氏病或潰瘍性大腸炎。

(46)一種視網酸受體關聯孤兒受體 γ_t 抑制劑，其含有選自(1)至(37)中任一項記載的化合物或其藥學上可容許的鹽作為有效成分。

(47)一種選自(1)至(37)中任一項記載的化合物或其藥學上可容許的鹽之用途，其係用以製造醫藥組成物。

(48)如(47)記載之用途，其中醫藥組成物係用以抑制視網酸受體關聯孤兒受體 γ_t 的組成物。

(49)如(47)記載之用途，其中醫藥組成物係用以治療及/或預防乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病、修格連氏症候群、全身性紅斑狼瘡、慢性阻塞性肺病(COPD)、異位性皮膚炎、氣喘、I型糖尿病、移植物抗宿主病(GvHD)、斑禿、白斑、川崎氏病、貝塞氏症、絲球體腎炎、心肌病、再生不良性貧血、橋本氏病、硬皮症、巨細胞性動脈炎、接觸性皮膚炎、視神經炎或大腸癌之組成物。

(50)如(47)記載之用途，其中醫藥組成物係用以治療及/或預防乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病、修格連氏症候群或慢性阻塞性肺病之組成物。

(51)如(47)記載之用途，其中醫藥組成物係用以治療及/或預防乾癬或乾癬性關節炎之組成物。

(52)如(49)或(50)記載之用途，其中炎症性腸病為克隆氏病或潰瘍性大腸炎。

(53)一種選自(1)至(37)中任一項記載的化合物或其藥學上可容許的鹽，其係用於藉由視網酸受體關聯孤兒

受體 γt 抑制作用而被治療及/或預防的疾病之治療及/或預防的方法中的用途。

(54)一種選自(1)至(37)中任一項記載的化合物或其藥學上可容許的鹽，其係用於乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病、修格連氏症候群、全身性紅斑狼瘡、慢性阻塞性肺病(COPD)、異位性皮膚炎、氣喘、I型糖尿病、移植物抗宿主病(GvHD)、斑禿、白斑、川崎氏病、貝塞氏症、絲球體腎炎、心肌病、再生不良性貧血、橋本氏病、硬皮症、巨細胞性動脈炎、接觸性皮膚炎、視神經炎或大腸癌之治療及/或預防之方法中的用途。

(55)一種選自(1)至(37)中任一項記載的化合物或其藥學上可容許的鹽，其係用於乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病、修格連氏症候群或慢性阻塞性肺病之治療及/或預防之方法中的用途。

(56)一種選自(1)至(37)中任一項記載的化合物或其藥學上可容許的鹽，其係用於乾癬或乾癬性關節炎之治療及/或預防之方法中的用途。

(57)如(54)或(55)記載之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中炎症性腸病為克隆氏病或潰瘍性大腸炎。

(58)一種視網酸受體關聯孤兒受體 γt 抑制方法，其係將藥理上有效量之選自(1)至(37)中任一項記載的化合物或其藥學上可容許的鹽投予至溫血動物。

(59)一種疾病之治療及/或預防方法，其係將藥理上

有效量之選自(1)至(37)中任一項記載的化合物或其藥學上可容許的鹽投予至溫血動物。

(60)如(59)記載之方法，其中疾病為乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病、修格連氏症候群、全身性紅斑狼瘡、慢性阻塞性肺病(COPD)、異位性皮膚炎、氣喘、I型糖尿病、移植物抗宿主病(GvHD)、斑禿、白斑、川崎氏病、貝塞氏症、絲球體腎炎、心肌病、再生不良性貧血、橋本氏病、硬皮症、巨細胞性動脈炎、接觸性皮膚炎、視神經炎或大腸癌。

(61)如(59)記載之方法，其中疾病為乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病、修格連氏症候群或慢性阻塞性肺病。

(62)如(59)記載之方法，其中疾病為乾癬或乾癬性關節炎。

(63)如(60)或(61)記載之方法，其中炎症性腸病為克隆氏病或潰瘍性大腸炎。

(62)如選自(58)至(63)中任一項記載之方法，其中溫血動物為人類。

【0008】於本發明，「鹵素原子」為氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。適合為氟原子或氯原子，更適合為氟原子。

【0009】於本發明，「C₁-C₆烷基」為碳數1至6個之直鏈或分枝鏈烷基。例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、s-丁基、t-丁基、戊基、異戊基、2-

甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基。適合為碳數1至3個之直鏈或分枝鏈烷基(C_1 - C_3 烷基)，更適合為甲基或乙基(C_1 - C_2 烷基)，進一步更適合為甲基。

【0010】於本發明，「 C_3 - C_6 環烷基」為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。適合為環丙基。

【0011】於本發明，「 C_1 - C_6 鹵化烷基」為相同或相異的1至5個之前述「鹵素原子」與前述「 C_1 - C_6 烷基」結合的基。例如，三氟甲基、三氯甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、3,3-二氟丙基、2,2,2-三氯乙基、2-溴乙基或2-氟乙基。適合為相同或相異的1至5個之「鹵素原子」與「 C_1 - C_3 烷基」結合的基(C_1 - C_3 鹵化烷基)，更適合為3,3,3-三氟丙基或3,3-二氟丙基。

【0012】於本發明，「 C_2 - C_6 烯基」為前述「 C_1 - C_6 烷基」之中具有1個之雙鍵的碳數2至6個之基。例如，乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基或5-己烯基，適合為碳數2至4個之烯基(C_2 - C_4 烯基)，更適合為異丙烯基。

【0013】於本發明，「 C_1 - C_6 烷氧基」為前述「 C_1 - C_6 烷基」與氧原子結合的基，為碳數1至6個之直鏈或分枝鏈烷氧基。例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、s-丁氧基、t-丁氧基、戊氧基、2-甲基丁氧基、3-乙基丙氧基、新戊氧基、己氧基或2,3-

二甲基丁氧基。適合為碳數1至4個之直鏈或分枝鏈烷氧基(C₁-C₄烷氧基)，更適合為甲氧基、乙氧基或t-丁氧基，進一步更適合為甲氧基。

【0014】於本發明，「C₁-C₆鹵化烷氧基」為相同或相異的1至5個之前述「鹵素原子」與前述「C₁-C₆烷氧基」結合的基。例如，三氟甲氧基、三氯甲氧基、二氟甲氧基、氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-溴乙氧基、2-氯乙氧基、五氟乙氧基或4-氟丁氧基，適合為相同或相異的1至5個之前述「鹵素原子」與前述「C₁-C₄烷氧基」結合的基(C₁-C₄鹵化烷氧基)，更適合為相同或相異的1至5個之前述「鹵素原子」與前述「C₁-C₂烷氧基」結合的基(C₁-C₂鹵化烷氧基)，進一步更適合為二氟甲氧基。

【0015】於本發明，「(C₁-C₆烷氧基)-(C₁-C₆烷基)基」係1個之前述「C₁-C₆烷氧基」與前述「C₁-C₆烷基」結合的基。例如，甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、異丙氧基甲基、丁氧基甲基、t-丁氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、2-丁氧基乙基、1-丁氧基乙基、1-異丁氧基乙基或3-異丙氧基丙基，適合為1個之前述「C₁-C₄烷氧基」與前述「C₁-C₃烷基」結合的基((C₁-C₄烷氧基)-(C₁-C₃烷基)基)，更適合為1個之前述「C₁-C₂烷氧基」與前述「C₁-C₂烷基」結合的基((C₁-C₂烷氧基)-(C₁-C₂烷基)基)，進一步更適合為甲氧基甲基或2-甲氧基乙基。

【0016】於本發明，「(C₁-C₆烷氧基)-(C₁-C₆烷氧基)基」係1個之前述「C₁-C₆烷氧基」與前述「C₁-C₆烷氧基」結合的基。例如，甲氧基甲氧基、乙氧基甲氧基、丙

氧基甲氧基、異丙氧基甲氧基、丁氧基甲氧基、t-丁氧基甲氧基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、2-丁氧基乙氧基或3-異丙氧基丙氧基，適合為1個之前述「C₁-C₄烷氧基」與前述「C₁-C₄烷氧基」結合的基((C₁-C₄烷氧基)-(C₁-C₄烷氧基)基)，更適合為1個之前述「C₁-C₂烷氧基」與前述「C₁-C₂烷氧基」結合的基((C₁-C₂烷氧基)-(C₁-C₂烷氧基)基)，進一步更適合為甲氧基甲氧基。

【0017】於本發明，「C₂-C₇羧基烷基」係1個之羧基與前述「C₁-C₆烷基」結合的基。例如，羧基甲基、2-羧基乙基、1-羧基乙基或3-羧基丙基。適合為1個之羧基與「C₁-C₂烷基」結合的基，更適合為羧基甲基。

【0018】於本發明，「C₁-C₆羥基烷基」係1個之羥基與前述「C₁-C₆烷基」結合的基。例如，2-羥基乙基、1-羥基乙基、(R)-1-羥基乙基、(S)-1-羥基乙基或3-羥基丙基。適合為1個之羥基與「C₁-C₂烷基」結合的基(C₁-C₂羥基烷基)，更適合為(R)-1-羥基乙基。

【0019】於本發明，「C₁-C₆二羥基烷基」係2個之羥基與前述「C₁-C₆烷基」結合的基。例如，1,2-二羥基乙基、1,2-二羥基丙基、1,3-二羥基丙基或2,3-二羥基丙基。適合為1,2-二羥基乙基。

【0020】於本發明，「二(C₁-C₆烷氧基)-(C₁-C₆烷基)基」係2個之前述「C₁-C₆烷氧基」與前述「C₁-C₆烷基」結合的基。適合為1,1-二乙氧基甲基。

【0021】於本發明，「(C₁-C₆烷氧基)-(C₁-C₆羥基烷基)基」係1個之前述「C₁-C₆烷氧基」與前述「C₁-C₆羥基

烷基」結合的基。適合為1-羥基-2-甲氧基乙基。

【0022】於本發明，「 C_3-C_6 羥基環烷基」係1個之羥基與前述「 C_3-C_6 環烷基」結合的基。適合為1-羥基環丙基。

【0023】於本發明，「 C_1-C_6 氰基烷基」係1個之氰基與前述「 C_1-C_6 烷基」結合的基。例如，氰基甲基、2-氰基乙基、1-氰基乙基或3-氰基丙基。適合為1個之氰基與「 C_1-C_2 烷基」結合的基，更適合為氰基甲基。

【0024】於本發明，「單- C_1-C_6 烷基胺基」係有1個之前述「 C_1-C_6 烷基」結合的胺基。例如，甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基或丁基胺基。適合為有1個之「 C_1-C_4 烷基」結合的胺基(單- C_1-C_4 烷基胺基)，更適合為甲基胺基或乙基胺基(單- C_1-C_2 烷基胺基)。

【0025】於本發明，「單- C_1-C_6 鹵化烷基胺基」係有1個之前述「 C_1-C_6 鹵化烷基」與胺基結合的基。例如，2,2,2-三氟乙基胺基、3,3,3-三氟丙基胺基、2,2-二氟乙基胺基、3,3-二氟丙基胺基、2,2,2-三氯乙基胺基、2-溴乙基胺基或2-氟乙基胺基。適合為有1個之「 C_1-C_3 鹵化烷基」結合的胺基(單- C_1-C_3 鹵化烷基胺基)，更適合為2,2,2-三氟乙基胺基、2,2-二氟乙基胺基或2-氟乙基胺基，進一步更適合為2,2-二氟乙基胺基。

【0026】於本發明，「二- $(C_1-C_6$ 烷基)胺基」係有相同或相異的2個之前述「 C_1-C_6 烷基」結合的胺基。例如，二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、N-乙基-N-甲基胺基、N-甲基-N-丙基胺基或N-丁基-N-甲基胺基。

適合為有相同或相異的2個之「 C_1-C_4 烷基」結合的胺基(二- (C_1-C_4) 烷基)胺基)，更適合為二甲基胺基、二乙基胺基或N-乙基-N-甲基胺基(二- (C_1-C_2) 烷基)胺基)，進一步更適合為二甲基胺基。

【0027】於本發明，「 (C_2-C_7) 烷基羰氧基」- (C_1-C_6) 烷基」係1個之前述「 C_2-C_7 烷基羰氧基」與前述「 C_1-C_6 烷基」結合的基。適合為乙醯氧基甲基。

【0028】於本發明，「(單- C_3-C_6 環烷基胺基)- (C_1-C_6) 烷基)基」係1個之前述「單- C_3-C_6 環烷基胺基」與前述「 C_1-C_6 烷基」結合的基。適合為單-環丙基胺基甲基。

【0029】於本發明，「 (C_2-C_7) 羥基烷基羰氧基」- (C_1-C_6) 烷基)基」係1個之前述「 C_2-C_7 羥基烷基羰氧基」與前述「 C_1-C_6 烷基」結合的基。適合為1-羥基乙基羰基氧基乙基-1-基。

【0030】於本發明，「(單- C_1-C_6 羥基烷基胺基)- (C_1-C_6) 烷基)基」係1個之前述「單- C_1-C_6 羥基烷基胺基」與前述「 C_1-C_6 烷基」結合的基。適合為單-2-羥基乙基胺基甲基。

【0031】於本發明，「 C_2-C_7 烷基羰基」係1個之前述「 C_1-C_6 烷基」與羰基結合的基。例如，乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、三甲基乙醯基或纈草醯基。適合為1個之「 C_1-C_4 烷基」與羰基結合的基(C_2-C_5 烷基羰基)，更適合為乙醯基或丙醯基(C_2-C_3 烷基羰基)，進一步更適合為乙醯基。

【0032】於本發明，「單- C_2-C_7 烷基羰基胺基」係1個之前述「 C_2-C_7 烷基羰基」與胺基結合的基。例如，甲

基羰基胺基、乙基羰基胺基、丙基羰基胺基、或t-丁基羰基胺基。適合為1個之「C₂-C₃烷基羰基」與胺基結合的基(C₂-C₃烷基羰基胺基)，更適合為甲基羰基胺基。

【0033】於本發明，「四氫呋喃基」係適合為3-四氫呋喃基。

【0034】於本發明，「氧呋基氧基」係適合為3-氧呋基氧基。

【0035】於本發明，「四羥基環己基」係適合為1,3,4,5-四羥基環己基。

【0036】於本發明，「可獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的哌啶-1-基」係哌啶-1-基或獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的哌啶-1-基。適合為哌啶-1-基或4位經1個式-L-R⁸所表示的基取代的哌啶-1-基。

【0037】於本發明，「可獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的哌啶-3-基」係哌啶-3-基或獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的哌啶-3-基。適合為1位經1個式-L-R⁸所表示的基取代的哌啶-3-基。

【0038】於本發明，「可獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的哌啶-4-基」係哌啶-4-基或獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的哌啶-4-基。適合為1位經1個式-L-R⁸所表示的基取代的哌啶-4-基，更適合為1-乙醯基哌啶-4-基、1-[(1S)-1-羥基乙基羰基]哌啶-4-基、1-甲氧基甲基羰基哌啶-4-基、1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基羰基]哌啶-4-基、1-{[(2S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基]羰基}哌啶-4-基、1-(甲基胺基草醯基)哌啶-4-基或1-(2,2-二

氟乙基胺基草醯基)哌啶-4-基。

【0039】於本發明，「可獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的1,2,3,6-四氫吡啶-4-基」係1,2,3,6-四氫吡啶-4-基或獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的1,2,3,6-四氫吡啶-4-基。適合為1位經1個式-L-R⁸所表示的基取代的1,2,3,6-四氫吡啶-4-基，更適合為1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、1-[(1S)-1-羥基乙基羰基]-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、1-甲基胺基草醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基或1-乙基胺基草醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基。

【0040】於本發明，「可獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的哌啶-1-基」係哌啶-1-基或獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的哌啶-1-基。適合為4位經1個式-L-R⁸所表示的基取代的哌啶-1-基，更適合為4-乙醯基哌啶-1-基。

【0041】於本發明，「可獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的咪啉-4-基」係咪啉-4-基或獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的咪啉-4-基。適合為咪啉-4-基、或2位或3位經1個式-L-R⁸所表示的基取代的咪啉-4-基。

【0042】於本發明，「可獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的吡咯啶-1-基」係吡咯啶-1-基或獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的吡咯啶-1-基。適合為3位經1個式-L-R⁸所表示的基取代的吡咯啶-1-基。

【0043】於本發明，「可獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的吡咯啶-3-基」係吡咯啶-3-基或獨立經1

至4個選自取代基群組A的基取代的吡咯啉-3-基。適合為1位經1個式-L-R⁸所表示的基取代的吡咯啉-3-基。

【0044】於本發明，「可獨立經1或2個C₁-C₆烷基取代的吡咯-2-基」係吡咯-2-基或獨立經1或2個C₁-C₆烷基取代的吡咯-2-基。適合為1-甲基-吡咯-2-基。

【0045】於本發明，「可獨立經1或2個C₁-C₆烷基取代的咪啉-2-基」係咪啉-2-基或獨立經1或2個C₁-C₆烷基取代的咪啉-2-基。適合為咪啉-2-基、4-甲基-咪啉-2-基或4-乙基-咪啉-2-基。

【0046】於本發明，「可獨立經1或2個C₁-C₆烷基取代的咪唑-5-基」係咪唑-5-基或獨立經1或2個C₁-C₆烷基取代的咪唑-5-基。適合為咪唑-5-基或1-甲基-咪唑-5-基。

【0047】於本發明，「可獨立經1至5個選自鹵素原子、C₁-C₆烷基、羥基、C₁-C₆羥基烷基、C₂-C₇烷基羰基及側氧基的基取代的吡咯啉-2-基」係吡咯啉-2-基或獨立經1至5個選自鹵素原子、C₁-C₆烷基、羥基、C₁-C₆羥基烷基、C₂-C₇烷基羰基及側氧基的基取代的吡咯啉-2-基。適合為獨立經1至3個選自鹵素原子及C₁-C₆烷基的基取代的吡咯啉-2-基，更適合為4,4-二氟-1-甲基吡咯啉-2-基。

【0048】於本發明，適合的R¹為C₁-C₆烷基，更適合的R¹為甲基或乙基。

【0049】於本發明，適合的R²為氫原子。

【0050】於本發明，適合的R³為氫原子。

【0051】於本發明，適合的R⁴為C₁-C₆烷基，更適合的R⁴為甲基。

【0052】於本發明，適合的 R^5 為氫原子或 C_1 - C_6 烷基，更適合的 R^5 為氫原子或甲基，進一步更適合的 R^5 為氫原子。

【0053】於本發明，適合的 R^6 為氫原子。

【0054】於本發明，適合的 Q^1 為式 $=CH-$ 所表示的基。

【0055】於本發明，適合的 Q^2 為式 $=CH-$ 所表示的基。

【0056】於本發明，適合的式 $-U-T-$ 所表示的基為式 $-CH_2-CH_2-$ 所表示的基。

【0057】於本發明，適合的 Y 為氧原子。

【0058】於本發明，適合的 R^7 為氫原子、鹵素原子、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基，更適合的 R^7 為氫原子或甲基。

【0059】於本發明，適合的 V 為氮原子、式 $=CH-$ 所表示的基或式 $=C(CH_3)-$ 所表示的基。

【0060】於本發明，適合的 L 為羰基或草醯基。

【0061】於本發明，適合的 R^8 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羧基烷基、 $(C_1$ - C_6 烷氧基)- $(C_1$ - C_6 烷基)基、胺基、單- C_1 - C_6 烷基胺基、單- C_1 - C_6 鹵化烷基胺基、二- $(C_1$ - C_6 烷基)胺基、咪啉-2-基或獨立經1至3個選自鹵素原子及 C_1 - C_6 烷基的基取代的吡咯啉-2-基，更適合的 R^8 為甲基、1-羥基乙基、甲氧基甲基、甲基胺基、乙基胺基、2,2-二氟乙基胺基、咪啉-2-基或4,4-二氟-1-甲基吡咯啉-2-基。

【0062】於本發明，適合的取代基群組 A 為式 $-L-R^8$ 所表示的基，更適合的取代基群組 A 為乙醯基、 $(1S)$ -1-羥基乙基羰基、甲氧基甲基羰基、 $(2S)$ -1,4-二噁烷-2-基羰基、 $[(2S)$ -4,4-二氟-1-甲基吡咯啉-2-基]羰基、甲基胺

基草醯基、乙基胺基草醯基或2,2-二氟乙基胺基草醯基。

【0063】於本發明，適合的E為經1個式-L-R⁸所表示的基取代的哌啶-4-基、1,2,3,6-四氫吡啶-4-基或哌啶-1-基，更適合的E為1-乙醯基哌啶-4-基、1-[(1S)-1-羥基乙基羰基]哌啶-4-基、1-甲氧基甲基羰基哌啶-4-基、1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基羰基]哌啶-4-基、1-{[(2S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基]羰基}哌啶-4-基、1-(甲基胺基草醯基)哌啶-4-基、1-(2,2-二氟乙基胺基草醯基)哌啶-4-基、1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、1-[(1S)-1-羥基乙基羰基]-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、1-甲基胺基草醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、1-乙基胺基草醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基或4-乙醯基哌啶-1-基。

【0064】本發明之通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽具有全部的異構物(酮-烯醇異構物、非鏡像異構物、光學異構物、轉動異構物等)。

【0065】本發明之通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽因於其分子內存有不對稱碳原子，故具有各種之異構物。關於本發明之化合物，此等之異構物及此等之異構物之混合物全部以單一式，即以通式(I)表示。因此，本發明為亦包含此等之異構物及此等之異構物的任意比率之混合物全部者。

【0066】如上述的立體異構物可藉由使用光學活性的原料化合物、或使用不對稱合成或不對稱誘導之手法來合成與本發明有關的化合物、或者依其冀望將合成的與本發明有關的化合物藉由使用通常之光學離析法或分離

法進行單離而可加以獲得。

【0067】本發明之通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽於構成此種化合物的原子之1個以上亦可含有原子同位素之非天然比率。就原子同位素而言，例如，可列舉氘(^2H)、氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)等。又，前述化合物係例如，可經氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)等之放射性同位素被放射性標識。被放射性標識的化合物有用於作為治療或預防劑、研究試藥，例如，分析試藥、及診斷劑，例如，活體內影像診斷劑。本發明之化合物之全部的同位素變異種不論是否為放射性，皆被包含於本發明之範圍。

【0068】「其藥學上可容許的鹽」係指不具有顯著毒性，且可使用作為醫藥的鹽。本發明之通式(I)所表示的化合物於具有鹼性基的情形，藉由使其與酸反應可作成鹽，又於具有酸性基的情形，藉由使其與鹼反應可作成鹽。

【0069】就基於鹼性基的鹽而言，可列舉例如，如氟化氫酸鹽、鹽酸鹽、溴化氫酸鹽、碘化氫酸鹽之類的鹵化氫酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等之無機酸鹽；如甲烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽之類的 C_1 - C_6 烷基磺酸鹽、如苯磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽之類的芳基磺酸鹽、乙酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽等之有機酸鹽；及如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽之類

的胺基酸鹽。

【0070】另一方面，就基於酸性基的鹽而言，可列舉例如，如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽之類的鹼金屬鹽、如鈣鹽、鎂鹽之類的鹼土類金屬鹽、鋁鹽、鐵鹽等之金屬鹽；如鉍鹽之類的無機鹽、如t-丁基胺鹽、二異丙基胺鹽、t-辛基胺鹽、二苳基胺鹽、咪啉鹽、葡萄糖胺(glucosamine)鹽、苯基甘胺酸烷基酯鹽、乙二胺鹽、N-甲基葡萄糖胺(N-methylglucamine)鹽、胍鹽、二乙基胺鹽、三乙基胺鹽、二環己基胺鹽、N,N'-二苳基伸乙基二胺鹽、氯普魯卡因鹽(chloroprocaine)、普魯卡因鹽、二乙醇胺鹽、N-苳基苳基胺鹽、哌啶鹽、四甲基鉍鹽、參(羥甲基)胺基甲烷鹽之類的有機鹽等之胺鹽；及如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽之類的胺基酸鹽。

【0071】本發明之通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽係放置於大氣中、或藉由作再結晶，而有吸收水分、有吸附水吸附，成為水合物的情形，此種水合物亦包含於本發明之鹽。

【0072】本發明之通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽有吸收其他某些溶媒，而成為溶媒合物的情形，此種溶媒合物亦被包含於本發明之鹽。

[發明之效果]

【0073】本發明之通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽具有選擇性且優異的Th17細胞之分化抑制作用及IL-17產生抑制作用，有用於與自體免疫疾病等之

ROR γ t有關的疾病或與IL-17產生有關的病態發病的癌之治療及/或預防。就具體的疾病而言，為乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病(克隆氏病或潰瘍性大腸炎等)、修格連氏症候群、全身性紅斑狼瘡、慢性阻塞性肺病(COPD)、異位性皮膚炎、氣喘、I型糖尿病、移植物抗宿主病(GvHD)、斑禿、白斑、川崎氏病、貝塞氏症、絲球體腎炎、心肌病、再生不良性貧血、橋本氏病、硬皮症、巨細胞性動脈炎、接觸性皮膚炎、視神經炎或大腸癌。就較佳的疾病而言，為乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、修格連氏症候群或慢性阻塞性肺病(COPD)，尤其為乾癬或乾癬性關節炎。又，本發明之通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽被期待有於已存的治療法中為不可能之可選擇性地預防及治療Th17細胞之異常的效果。

【0074】於本發明，「預防」係意指在藉由遺傳的背景或慢性炎症等，而被診斷為本發明作為對象的疾病之發病風險高的情形，抑制或延遲此疾病之發病。已知於自體免疫疾病的情形，為藉由單核苷酸多型性(SNPs)或基因變異等，而可診斷發病風險的疾病。又，已知於大腸癌的情形，因大腸炎為慢性地持續，而大腸癌之風險顯著提高。本發明之通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽因具有選擇性地且優異的Th17細胞之分化抑制作用及IL-17產生抑制作用，被期待藉由對被診斷為此種疾病之發病風險高的患者進行預防性投予，而抑制或延遲發病的效果。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

[實施發明之形態]

【0075】本發明之通式(I)所表示的化合物可按照以下記載的A法至K法來製造。

【0076】於下述A法至K法之各步驟之反應所使用的溶媒只要不抑制反應，且可某程度溶解起始原料者即可，並未特別限定，例如，可選自下述溶媒群組。溶媒群組包含戊烷、己烷、辛烷、石油醚、石油英(ligroin)、環己烷之類的烴類；甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮(N-methyl-2-pyrrolidone)、N-甲基-2-吡咯烷酮(N-methyl-2-pyrrolidinone)、六甲基磷酸三醯胺之類的醯胺類；二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基醚、環戊基甲基醚之類的醚類；甲醇、乙醇、n-丙醇、i-丙醇、n-丁醇、2-丁醇、2-甲基-1-丙醇、t-丁醇、異戊醇、二乙二醇、甘油、辛醇、環己醇、甲基賽璐蘇之類的醇類；二甲基亞砷之類的亞砷類；環丁砷之類的砷類；乙腈、丙腈、丁腈、異丁腈之類的腈類；甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、碳酸二乙酯之類的酯類；丙酮、甲基乙基酮、4-甲基-2-戊酮、甲基異丁基酮、異佛爾酮(isophorone)、環己酮之類的酮類；硝基乙烷、硝基苯之類的硝基化合物類；二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、二氯苯、氯仿、四氯化碳之類的鹵化烴

類；苯、甲苯、二甲苯之類的芳香族烴類；乙酸、甲酸、丙酸、丁醯基酸、三氟乙酸之類的羧酸類；N-甲基咪啉、三乙基胺、三丙基胺、三丁基胺、二異丙基乙基胺、二環己基胺、N-甲基哌啶、吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-吡咯啶基吡啶、甲基吡啶、4-(N,N-二甲基胺基)吡啶、2,6-二(t-丁基)-4-甲基吡啶、喹啉、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、哌啶之類的胺類；水；及此等之混合溶媒。

【0077】於下述A法至K法之各步驟之反應所使用的鹼係例如，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鋰、碳酸銻之類的鹼金屬碳酸鹽類；碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸氫鋰之類的鹼金屬碳酸氫鹽類；乙酸鈉、乙酸鉀、乙酸鋰、乙酸銻之類的鹼金屬乙酸鹽類；氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀之類的鹼金屬氫化物類；氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇、氫氧化鋰之類的鹼金屬氫氧化物類；磷酸鈉、磷酸鉀之類的鹼金屬磷酸鹽類；L-脯胺酸鈉、L-脯胺酸鉀之類的鹼金屬鹽類；氟化鈉、氟化鉀之類的鹼金屬氟化物類等之無機鹼類；甲醇鈉、乙醇鈉、三級丁醇鈉、三級丁醇鉀之類的鹼金屬烷氧化物類；三甲基矽烷醇鈉(sodium trimethyl siloxide)、三甲基矽烷醇鉀、三甲基矽烷醇鋰之類的鹼金屬三烷基矽烷醇類；N-甲基咪啉、三乙基胺、三丙基胺、三丁基胺、二異丙基乙基胺、二環己基胺、N-甲基哌啶、吡啶、2,6-二甲基吡啶、柯林鹼(collidine)

、4-吡咯啉基吡啶、甲基吡啶、4-(N,N-二甲基胺基)吡啶、2,6-二(t-丁基)-4-甲基吡啶、喹啉、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)之類的有機鹼類；二異丙基醯胺鋰、六甲基二矽氮烷鋰(lithium hexamethyldisilazane)、六甲基二矽氮烷鈉之類的鹼金屬醯胺類；或脯胺酸之類的胺基酸。

【0078】於下述A法至K法之各步驟之反應所使用的縮合劑係例如，偶氮二甲酸二乙酯-三苯基膦之類的偶氮二甲酸二低級烷基酯-三苯基膦類；1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、N,N'-二環己基碳化二亞胺之類的碳化二亞胺衍生物；2-氯-1-甲基吡啶鎘碘化物之類的2-鹵-1-低級烷基吡啶鎘鹵化物類；疊氮磷酸二苯酯(diphenylphosphoryl azide)之類的疊氮磷酸二芳基酯類；二乙基氯化磷醯之類的氯化磷醯類；N,N'-碳二咪唑之類的咪唑衍生物；O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、(1H-苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷鎘六氟磷酸酯之類的苯并三唑衍生物；或氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎘之類的氯化咪唑鎘衍生物。

【0079】於下述A法至K法之各步驟之反應，反應溫度係依溶媒、起始原料、試藥等而異，反應時間係依溶媒、起始原料、試藥、反應溫度等而異。

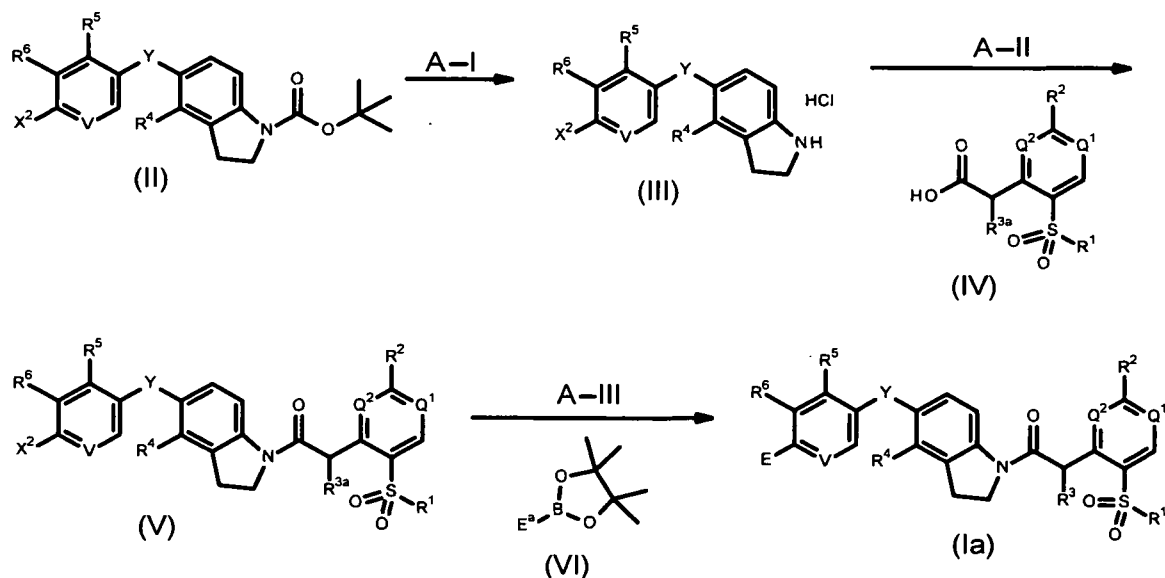
【0080】於下述A法至K法之各步驟之反應，反應結束後，各目的化合物係按照通常方法，自反應混合物採取。例如，將反應混合物適當中和，又，於不溶物存在的情形藉由過濾去除後，添加乙酸乙酯之類與水不混和的有機溶媒，將含目的化合物的有機層分離，以水等洗淨後，以無水硫酸鎂、無水硫酸鈉等乾燥，過濾後，藉由餾除溶劑而獲得。獲得的目的化合物若必要的話，可適當組合通常方法，例如再結晶、再沉澱、層析(例如，使用矽膠、氧化鋁、鎂-矽膠系之Florisil、SO₃H-silica(富士SILYSIA製)之類的載體的吸附管柱層析法；使用Sephadex LH-20(Pharmacia 公司製)、Amberlite XAD-11(Rohm and Haas公司製)、Diaion HP-20(三菱化學公司製)之類的載體的分配管柱層析等之合成吸附劑的方法；使用離子交換層析的方法；利用矽膠或烷基化矽膠的順相・逆相管柱層析法(適合為高速液體層析)，以適當溶離劑加以溶析)等之通常於有機化合物之分離純化上慣用的方法加以適宜組合，而可分離、純化。於溶媒中不溶的目的化合物可藉由將獲得的固體之粗生成物以溶媒洗淨而加以純化。又，各步驟之目的化合物亦可不純化而直接使用於下一反應。

【0081】於下述A法至K法之各步驟之反應，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、E、Q¹、Q²及V表示與前述者相同之意義。R^{3a}係表示除了R³之基所含的羥基或羧基為可經保護的羥基或羧基之外，與R³之基之定義中的基為同樣的基。E^a係表示除了E之基所含的胺基、羥基及/或羧

基為可經保護的胺基、羥基及/或羧基之外，與E之基之定義中的基為同樣的基，再者，表示包含成為E之基所含的取代基之先驅物的基的E。 R^8 表示 C_1 - C_6 烷基或苄基。 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 表示鹵素原子或三氟甲烷磺醯基。 V 係式 $=C(R^7)$ -所表示的基， R^6 及 R^7 不同時為氫原子，且 X^1 為溴原子或碘原子的情形， X^2 適合為氫原子或溴原子。 X^3 適合為溴原子或碘原子，更適合為碘原子。 X^4 適合為溴原子、碘原子或三氟甲烷磺醯基。 Tf 表示三氟甲烷磺醯基。

【0082】A法係製造通式(I)所表示的化合物之中，式-U-T-所表示的基為式 $-CH_2-CH_2-$ 所表示的基的通式(Ia)所表示的化合物的方法。

【0083】(A法)



【0084】A-I步驟

本步驟係於溶媒中，藉由使通式(II)所表示的化合物與酸反應，而製造通式(III)所表示的化合物之鹽的步驟。

於本步驟所使用的溶媒係適合為鹵化烴類，更適合

為二氯甲烷。

於本步驟所使用的酸係適合為乙酸類或質子酸類，更適合為三氟乙酸或鹽酸之1,4-二噁烷溶液。通式(III)所表示的化合物之鹽係表示使用鹽酸類的情形。

本步驟中的反應溫度通常為-10℃至50℃，適合為0℃至30℃。

本步驟中的反應時間通常為1分鐘至24小時，適合為10分鐘至6小時。

【0085】A-II步驟

本步驟係於溶媒中，縮合劑及鹼之存在下，藉由使通式(III)所表示的化合物之鹽，與通式(IV)所表示的化合物或其鹽反應，而製造通式(V)所表示的化合物的步驟

於本步驟所使用的通式(IV)所表示的化合物之鹽係例如鹼金屬鹽、有機鹼鹽或銨鹽，適合為鈉鹽。

於本步驟所使用的溶媒係適合為醯胺類、醚類、腈類或鹵化烴類，更適合為N,N-二甲基甲醯胺。

於本步驟所使用的縮合劑係適合為1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、N,N'-二環己基碳化二亞胺或4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基氯化咪唑鎓。

於本步驟所使用的鹼係適合為有機鹼類，更適合為N-甲基咪啉、三乙基胺或二異丙基乙基胺。

本步驟中的反應溫度通常為0℃至60℃，適合為10℃至30℃。

本步驟中的反應時間通常為5分鐘至48小時，適合為

1小時至24小時。

【0086】A-III步驟

本步驟係於溶媒中、鈀觸媒及鹼之存在下，使通式(V)所表示的化合物與通式(VI)所表示的化合物反應後，依所冀望，藉由去除 R^{3a} 及/或 E^a 中的胺基、羥基及/或羧基之保護基及/或藉由使用周知之有機化學的手法變換 E^a 之基所含的基，而製造通式(Ia)所表示的化合物的步驟。

於本步驟所使用的溶媒係適合為醚類或芳香族烴類，更適合為1,2-二甲氧基乙烷或甲苯。

於本步驟所使用的鈀觸媒係適合為肆(三苯基膦)鈀(0)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物或XPhos-Pd-G2(II)。

於本步驟所使用的鹼係適合為鹼金屬碳酸鹽類或鹼金屬磷酸鹽類，更適合為碳酸鈉、碳酸鈉水溶液、磷酸鉀或磷酸鉀水溶液。

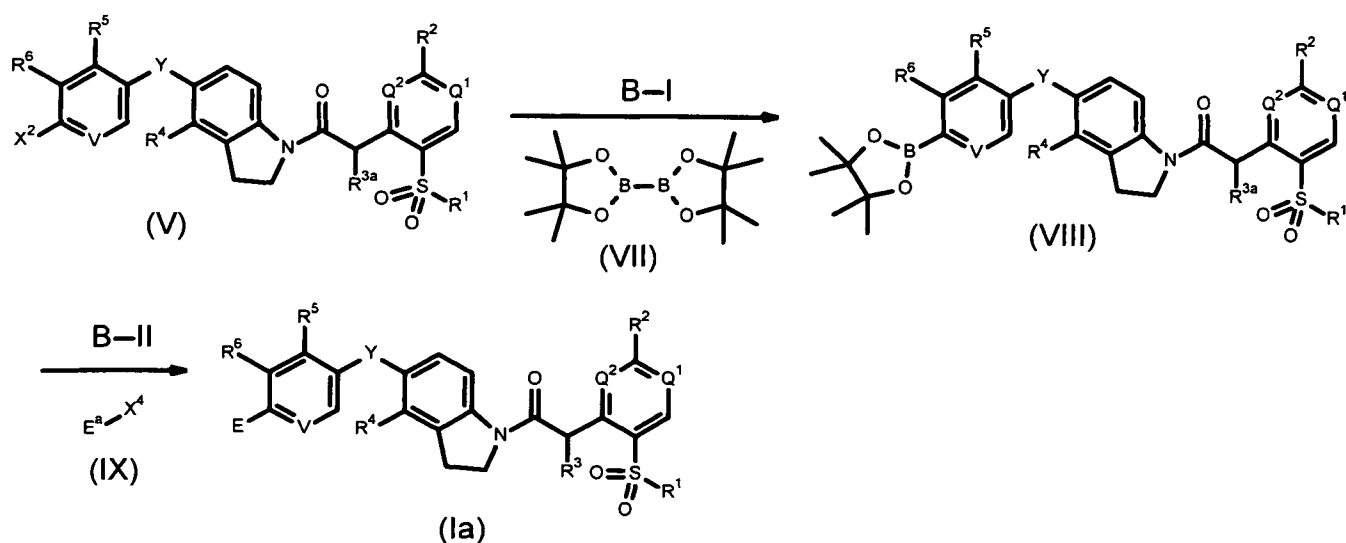
本步驟中的反應溫度通常為室溫至 200°C ，適合為 50°C 至 120°C 。

本步驟中的反應時間通常為5分鐘至24小時，適合為20分鐘至15小時。

本步驟可於微波照射下進行。

【0087】B法係製造於通式(I)所表示的化合物之中，式-U-T-所表示的基為式- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 所表示的基的通式(Ia)所表示的化合物的方法。

【0088】(B法)



【0089】B-I步驟

本步驟係於溶媒中，鈰觸媒及鹼之存在下，藉由使通式(V)所表示的化合物與化合物(VII)反應，而製造通式(VIII)所表示的化合物的步驟。

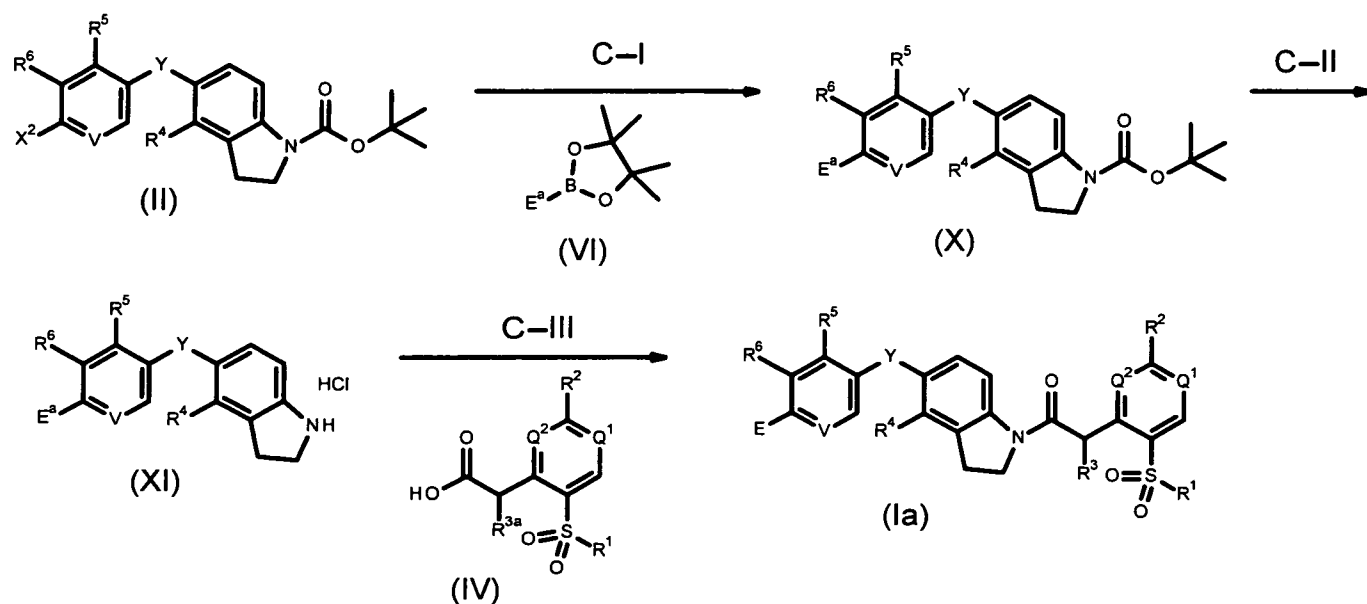
本步驟係可依據 J.Org.Chem.1995,60,7508 記載的方法來實施。

【0090】B-II步驟

本步驟係於溶媒中，鈰觸媒及鹼之存在下，藉由使通式(VIII)所表示的化合物與通式(IX)所表示的化合物反應，與A法之A-III步驟同樣地進行後，依所冀望，藉由去除R^{3a}及/或E^a中的胺基、羥基及/或羧基之保護基及/或使用之周知之有機化學的手法變換E^a之基所含的基，而製造通式(Ia)所表示的化合物的步驟。

【0091】C法係製造於通式(I)所表示的化合物之中，式-U-T-所表示的基為式-CH₂-CH₂-所表示的基的通式(Ia)所表示的化合物的方法。

【0092】(C法)



【0093】C-I步驟

本步驟係於溶媒中，鈀觸媒及鹼之存在下，藉由使通式(II)所表示的化合物與通式(VI)所表示的化合物反應，與A法之A-III步驟同樣地進行，而製造通式(X)所表示的化合物的步驟。

【0094】C-II步驟

本步驟係於溶媒中，藉由使通式(X)所表示的化合物與酸反應，與A法之A-I步驟同樣地進行，而製造通式(XI)所表示的化合物之鹽的步驟。通式(XI)所表示的化合物之鹽表示使用鹽酸類作為酸的情形。

【0095】C-III步驟

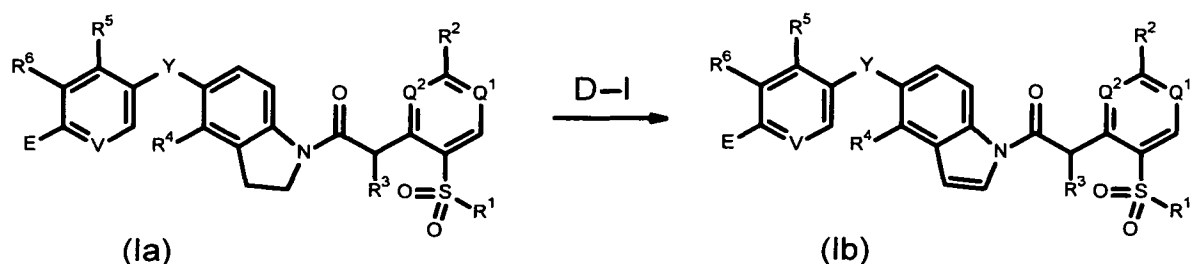
本步驟係於溶媒中，鹼之存在下，藉由使通式(XI)所表示的化合物之鹽與通式(IV)所表示的化合物或其鹽反應，藉由與A法之A-II步驟同樣地進行，而製造通式(Ia)所表示的化合物的步驟。

【0096】C-I步驟至C-III步驟之間，依所冀望，將R^{3a}

及/或 E^a 中的胺基、羥基及/或羧基之保護基去除及/或將 E^a 之基所含的基以周知之有機化學的手法來變換。

【0097】D法係製造通式(I)所表示的化合物之中，式-U-T-所表示的基為式-CH=CH-所表示的基的通式(Ib)所表示的化合物的方法。

【0098】(D法)



【0099】D-I步驟

本步驟係於溶媒中，藉由使通式(Ia)所表示的化合物與氧化劑反應，而製造通式(Ib)所表示的化合物的步驟。

於本步驟所使用的通式(Ia)所表示的化合物可使用A法至C法來製造。

於本步驟所使用的溶媒係適合為鹵化烴類，更適合為二氯甲烷或氯仿。

於本步驟所使用的氧化劑係適合為2,3-二氯-5,6-二氰基-p-苯醌。

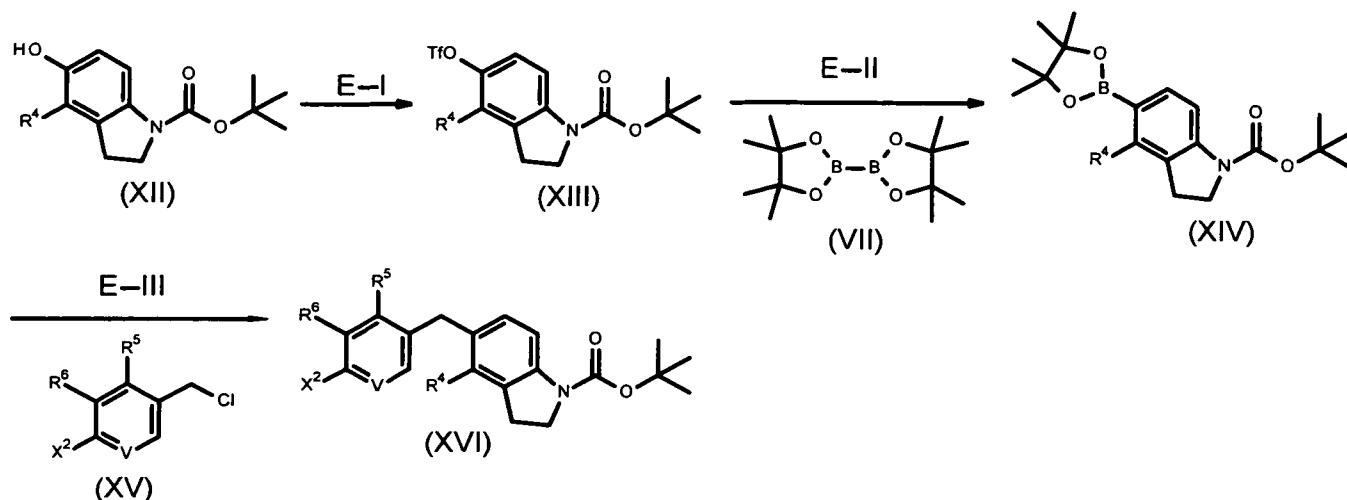
本步驟中的反應溫度係室溫至加熱回流溫度，加熱回流溫度係依溶媒而異。通常，5℃至150℃，適合為10℃至70℃。

本步驟中的反應時間通常為30分鐘至72小時，適合為1小時至24小時。

【0100】E法係製造於A法之A-I步驟及C法之C-I步驟

所使用的通式(II)所表示的化合物之中，Y為亞甲基的通式(XVI)所表示的化合物的方法。

【0101】(E法)



【0102】E-I步驟

本步驟係於溶媒中，鹼之存在下，藉由使通式(XII)所表示的化合物與三氟甲烷磺醯基化劑反應，而製造通式(XIII)所表示的化合物的步驟。

於本步驟所使用的溶媒係適合為鹵化烴類，更適合為二氯甲烷。

於本步驟所使用的鹼係適合為有機鹼類，更適合為吡啶。

於本步驟所使用的三氟甲烷磺醯基化劑係適合為三氟甲烷磺醯基化合物，更適合為三氟甲烷磺酸酐。

本步驟中的反應溫度通常為 -20°C 至 50°C ，適合為 0°C 至 20°C 。

本步驟中的反應時間通常為1分鐘至24小時，適合為10分鐘至6小時。

【0103】E-II步驟

本步驟係於溶媒中、鉍觸媒及鹼之存在下，藉由使通式(XIII)所表示的化合物與化合物(VII)反應，與B法之B-I步驟同樣地進行，而製造通式(XIV)所表示的化合物的步驟。

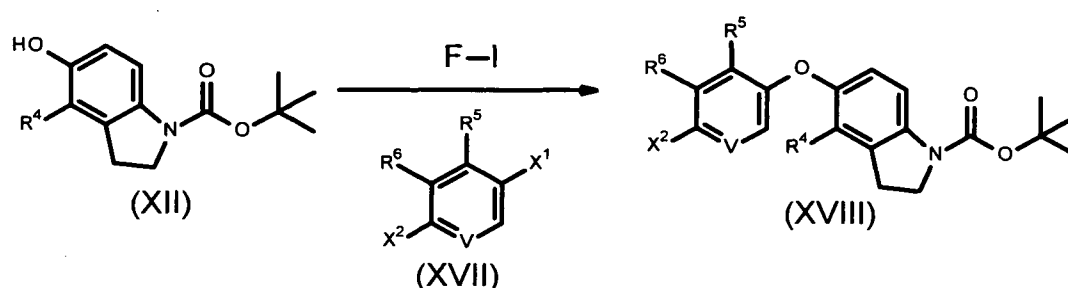
於本步驟所使用的溶媒係適合為醯胺類、醚類、亞砷類或此等之混合溶媒，更適合為二甲氧基乙烷與二甲基亞砷之混合溶媒。

【0104】E-III步驟

本步驟係於溶媒中，鉍觸媒及鹼之存在下，藉由使通式(XIV)所表示的化合物與通式(XV)所表示的化合物反應，與A法之A-III步驟同樣地進行，而製造通式(XVI)所表示的化合物的步驟。

【0105】F法係製造於A法之A-I步驟及C法之C-I步驟所使用的通式(II)所表示的化合物之中，Y為氧原子的通式(XVIII)所表示的化合物的方法。

【0106】(F法)



【0107】F-I步驟

本步驟係於溶媒中，銅觸媒、助觸媒及鹼之存在下，藉由使通式(XII)所表示的化合物與通式(XVII)所表示的化合物反應，而製造通式(XVIII)所表示的化合物的步驟。

於本步驟所使用的溶媒係適合為醯胺類或醚類，更適合為N,N-二甲基甲醯胺或1,4-二噁烷。

於本步驟所使用的銅觸媒係適合為碘化銅(I)。

於本步驟所使用的助觸媒係適合為N,N-二甲基甘胺酸。

於本步驟所使用的鹼係適合為鹼金屬碳酸鹽類，更適合為碳酸鈉。

本步驟中的反應溫度通常為50℃至150℃，適合為80℃至110℃。

本步驟中的反應時間通常為3小時至72小時，適合為12小時至48小時。

又，本步驟係於溶媒中，鹼之存在下，藉由使通式(XII)所表示的化合物與通式(XVII)所表示的化合物反應，而製造通式(XVIII)所表示的化合物的步驟。

於本步驟所使用的溶媒係適合為醯胺類或醚類，更適合為N,N-二甲基甲醯胺或1,4-二噁烷。

於本步驟所使用的鹼係適合為鹼金屬碳酸鹽類，更適合為碳酸鈉。

本步驟中的反應溫度通常為50℃至200℃，適合為80℃至160℃。

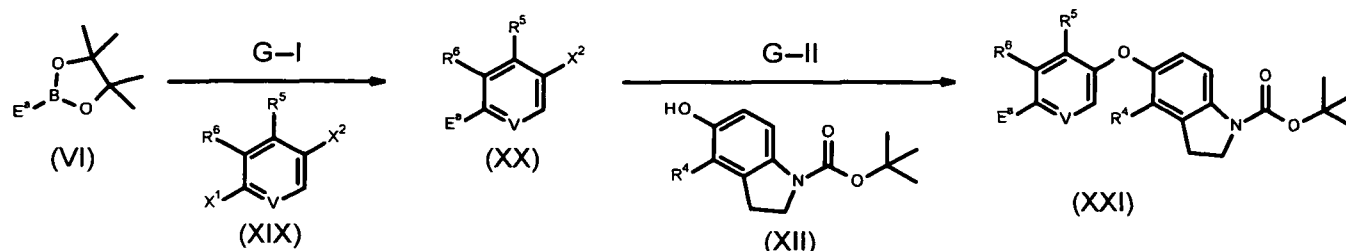
本步驟中的反應時間通常為3小時至72小時，適合為12小時至48小時。

本步驟可於微波照射下進行。此時之反應時間通常為10分鐘至3小時，適合為15分鐘至90分鐘。

【0108】G法係製造於C法之C-II步驟所使用的通式

(X)所表示的化合物之中，Y爲氧原子的通式(XXI)所表示的化合物的方法。

【0109】(G法)



【0110】G-I步驟

本步驟係於溶媒中，鈹觸媒及鹼之存在下，藉由使通式(VI)所表示的化合物與通式(XIX)所表示的化合物反應，與A法之A-III步驟同樣地進行，而製造通式(XX)所表示的化合物的步驟。

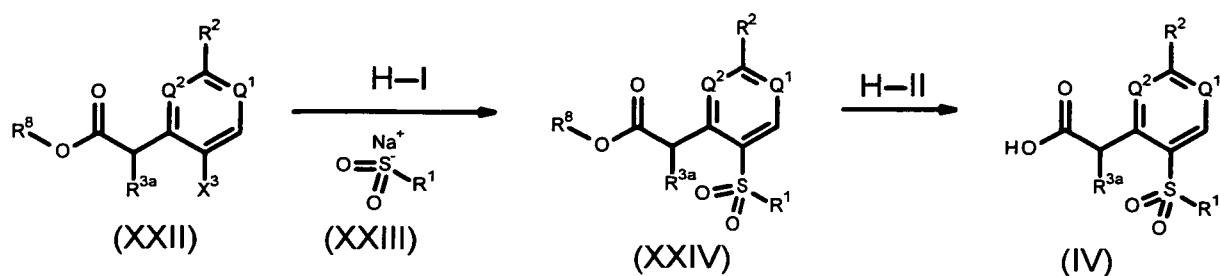
【0111】G-II步驟

本步驟係於溶媒中，銅觸媒、助觸媒及鹼之存在下，藉由使通式(XX)所表示的化合物與通式(XII)所表示的化合物反應，與F法之F-I步驟同樣地進行，而製造通式(XXI)所表示的化合物的步驟。

又，本步驟係於溶媒中，鹼之存在下，藉由使通式(XX)所表示的化合物與通式(XII)所表示的化合物反應，與F法之F-I步驟同樣地進行，而製造通式(XXI)所表示的化合物的步驟。

【0112】H法係製造A法之A-II步驟及C法之C-III步驟所使用的通式(IV)所表示的化合物或其鹽的方法。惟，Q¹爲氮原子的情形，Q²爲式=CH-所表示的基。

【0113】(H法)



【0114】H-I步驟

本步驟係於溶媒中，銅觸媒與鹼之存在下，藉由使通式(XXII)所表示的化合物與通式(XXIII)所表示的化合物反應，製造通式(XXIV)所表示的化合物的步驟。

於本步驟所使用的溶媒係適合為醯胺類或亞砷類，更適合為N,N-二甲基甲醯胺或二甲基亞砷。

於本步驟所使用的銅觸媒係適合為碘化銅(I)。

於本步驟所使用的鹼係適合為L-脯胺酸之鹼金屬鹽類，更適合為L-脯胺酸鈉。

本步驟中的反應溫度通常為 50°C 至 150°C ，適合為 70°C 至 110°C 。

本步驟中的反應時間通常為10分鐘至48小時，適合為30分鐘至12小時。

【0115】H-II步驟

本步驟係於溶媒中，藉由使通式(XXIV)所表示的化合物與鹼反應，而製造通式(IV)所表示的化合物的步驟。

於本步驟所使用的溶媒係適合為醚類、醇類或此等之混合溶媒，更適合為四氫呋喃與甲醇之混合溶媒或四氫呋喃與乙醇之混合溶媒。

於本步驟所使用的鹼係適合為鹼金屬氫氧化物，更適合為氫氧化鈉或氫氧化鋰水溶液。

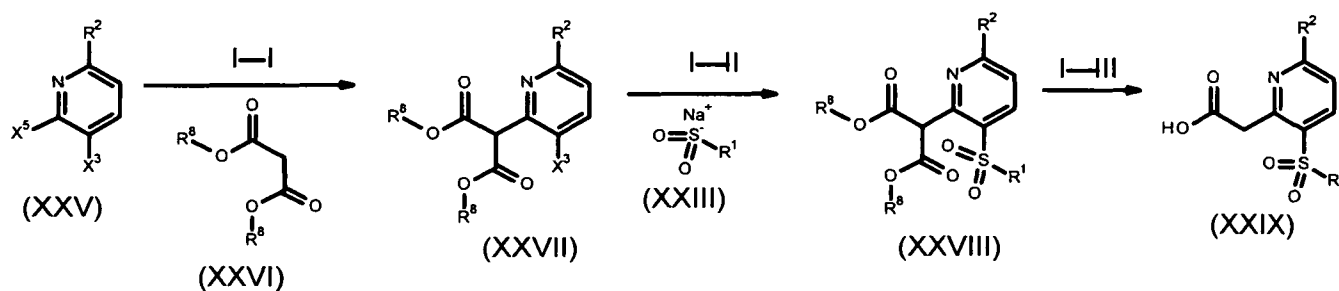
本步驟中的反應溫度通常為 0°C 至 80°C ，適合為 15°C 至 45°C 。

本步驟中的反應時間通常為5分鐘至48小時，適合為10分鐘至24小時。

通式(IV)所表示的化合物之鹽係反應結束後，自鹼性之反應混合物採取。採取的鹽係依反應所使用的鹼而異。

【0116】I法係製造A法之A-II步驟及C法之C-III步驟所使用的通式(IV)所表示的化合物或其鹽之中， Q^1 為式 $=\text{CH}-$ 所表示的基， Q^2 為氮原子，且 R^{3a} 為氫原子的通式(XXIX)所表示的化合物或其鹽的方法。

【0117】(I法)



【0118】I-I步驟

本步驟係於溶媒中，鹼之存在下，藉由使通式(XXV)所表示的化合物與通式(XXVI)所表示的化合物反應，而製造通式(XXVII)所表示的化合物的步驟。

於本步驟所使用的溶媒係適合為醯胺類或亞砒類，更適合為二甲基亞砒。

於本步驟所使用的鹼係適合為無機鹼類，更適合為鹼金屬碳酸鹽類，進一步更適合為碳酸鈉。

本步驟中的反應溫度通常為 30°C 至 200°C ，適合為

80℃ 至 120℃ 。

本步驟中的反應時間通常為 1 小時至 24 小時，適合為 5 小時至 10 小時。

【0119】 I-II 步驟

本步驟係於溶媒中，銅觸媒與鹼之存在下，藉由使通式 (XXVII) 所表示的化合物與通式 (XXIII) 所表示的化合物反應，與 H 法之 H-I 步驟同樣地，製造通式 (XXVIII) 所表示的化合物的步驟。

【0120】 I-III 步驟

本步驟係於溶媒中，藉由使通式 (XXVIII) 所表示的化合物與鹼反應，與 H 法之 H-II 步驟同樣地進行，而製造通式 (XXIX) 所表示的化合物或其鹽的步驟。

通式 (XXIX) 所表示的化合物之鹽係反應結束後自鹼性之反應混合物採取。採取的鹽係依反應所使用的鹼而異。

又， R^8 為苄基的情形，本步驟係於溶媒中，鈀觸媒之存在下，藉由使通式 (XXVIII) 所表示的化合物於氫氣環境下反應，而製造通式 (XXIX) 所表示的化合物的步驟。

於本步驟所使用的溶媒係適合為醚類、醇類、酯類或此等之混合溶媒，更適合為四氫呋喃、甲醇、乙醇、乙酸乙基或此等之混合溶媒。

於本步驟所使用的鈀觸媒係適合為鈀-碳。

本步驟中的反應溫度通常為 0℃ 至 80℃，適合為室溫至 50℃。

本步驟中的反應時間通常為 10 分鐘至 60 小時，適合

為1小時至24小時。

又，2處所之 R^8 中的一者為三級丁基的情形，本步驟係於溶媒中，使通式(XXVIII)所表示的化合物與酸反應後，於溶媒中，藉由與鹼反應，與H法之H-II步驟同樣地進行，而製造通式(XXIX)所表示的化合物或其鹽的步驟。

於本步驟所使用的溶媒係適合為鹵化烴類，更適合為二氯甲烷。

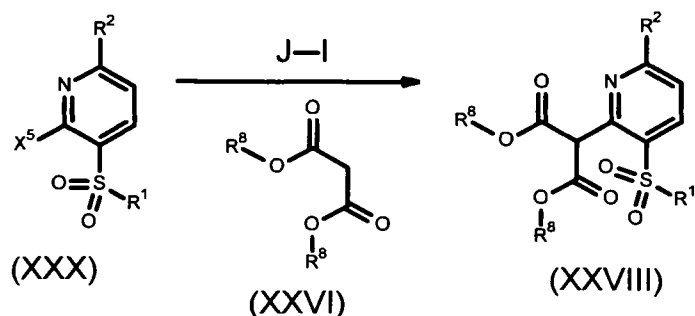
於本步驟所使用的酸係適合為三氟乙酸。

本步驟中的反應溫度通常為 -10°C 至 100°C ，適合為 0°C 至 30°C 。

本步驟中的反應時間通常為1分鐘至24小時，適合為1小時至8小時。

【0121】J法係製造I法之I-III步驟所使用的通式(XXVIII)所表示的化合物的方法。

【0122】(J法)



【0123】J-I步驟

本步驟係於溶媒中，鹼、銅觸媒及助觸媒之存在下，藉由使通式(XXX)所表示的化合物與通式(XXVI)所表示的化合物反應，而製造通式(XXVIII)所表示的化合物的步驟。

於本步驟所使用的溶媒係適合為醯胺類、醚類或亞砷類，更適合為1,4-二噁烷。

於本步驟所使用的鹼係適合為無機鹼類，更適合為鹼金屬碳酸鹽類，進一步更適合為碳酸鈉。

於本步驟所使用的銅觸媒係適合為碘化銅(I)或氯化銅(I)。

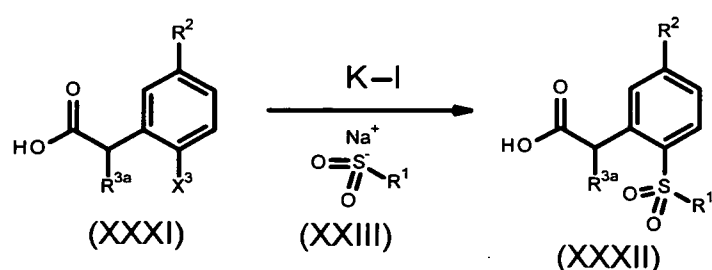
於本步驟所使用的助觸媒係適合為吡啶甲酸。

本步驟中的反應溫度通常為30℃至200℃，適合為80℃至120℃。

本步驟中的反應時間通常為1小時至24小時，適合為5小時至12小時。

【0124】K法係製造A法之A-II步驟及C法之C-III步驟所使用的通式(IV)所表示的化合物之中， Q^1 為式 $=CH-$ 所表示的基， Q^2 為式 $=CH-$ 所表示的基的通式(XXXII)所表示的化合物的方法。

【0125】(K法)



【0126】K-I步驟

本步驟係於溶媒中，銅觸媒與鹼之存在下，藉由使通式(XXXI)所表示的化合物與通式(XXIII)所表示的化合物反應，而製造通式(XXXII)所表示的化合物的步驟。

於本步驟所使用的溶媒係適合為醯胺類或亞砷類，

更適合為N,N-二甲基甲醯胺或二甲基亞砷。

於本步驟所使用的銅觸媒係適合為碘化銅(I)。

於本步驟所使用的鹼係適合為鹼金屬氫氧化物，更適合為氫氧化鈉或氫氧化鈉水溶液。

本步驟中的反應溫度通常為50℃至150℃，適合為70℃至110℃。

本步驟中的反應時間通常為10分鐘至48小時，適合為30分鐘至12小時。

【0127】通式(II)、(IV)、(VI)、(IX)、(XII)、(XV)、(XVII)、(XIX)、(XXII)、(XXIII)、(XXV)、(XXVI)、(XXX)及(XXXI)所表示的化合物係周知化合物，或者可以周知化合物作為起始原料而按照周知方法或類似其之方法而容易地製造。

【0128】於上述， R^{3a} 及 E^a 之定義中的「可經保護的胺基、羥基及/或羧基」之保護基係指藉由加氫分解、水解、電解、光分解之類的化學的方法而可斷裂的保護基，表示有機合成化學中一般可使用的保護基(例如，T. W. 參照Greene等人，Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999年))。

【0129】於上述，可經保護的羥基之「保護基」係只要於有機合成化學領域中可使用的羥基保護基即可，並未特別限定，例如，甲醯基、前述「 C_2 - C_7 烷基羰基」、2,2,2-三氯乙基羰基之類的 C_2 - C_7 鹵化烷基羰基、甲氧基乙醯基之類的烷氧基烷基羰基、丙烯醯基、丙炔醯基、甲基丙烯醯基、巴豆醯基、異巴豆醯基、(E)-2-甲基-2-

丁烯醯基之類的不飽和烷基羰基等之「烷基羰基」；苄醯基、 α -萘甲醯基、 β -萘甲醯基之類的芳基羰基、2-溴苄醯基、4-氯苄醯基之類的鹵化芳基羰基、2,4,6-三甲基苄醯基、4-甲苯甲醯基(4-toluoyl)之類的 C_1 - C_6 烷基化芳基羰基、4-大茴香醯基之類的 C_1 - C_6 烷氧基化芳基羰基、4-硝基苄醯基、2-硝基苄醯基之類的硝基化芳基羰基、2-(甲氧基羰基)苄醯基之類的 C_2 - C_7 烷氧基羰基化芳基羰基、4-苯基苄醯基之類的芳基化芳基羰基等之「芳基羰基」；甲氧基羰基、乙氧基羰基之類的 C_2 - C_7 烷氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基矽基乙氧基羰基之類的鹵素或經三-(C_1 - C_6 烷基)矽基取代的 C_2 - C_7 烷氧基羰基等之「烷氧基羰基」；四氫吡喃-2-基、3-溴四氫吡喃-2-基、4-甲氧基四氫吡喃-4-基、四氫硫吡喃-2-基、4-甲氧基四氫硫吡喃-4-基之類的「四氫吡喃基或四氫硫吡喃基」；四氫呋喃-2-基、四氫硫呋喃-2-基之類的「四氫呋喃基或四氫硫呋喃基」；三甲基矽基(trimethylsilyl)、三乙基矽基、異丙基二甲基矽基、*t*-丁基二甲基矽基、甲基二異丙基矽基、甲基二-*t*-丁基矽基、三異丙基矽基之類的三-(C_1 - C_6 烷基)矽基、二苯基甲基矽基、二苯基丁基矽基、二苯基異丙基矽基、苯基二異丙基矽基之類的(C_1 - C_6 烷基)二芳基矽基或二-(C_1 - C_6 烷基)芳基矽基等之「矽基(silyl)」；甲氧基甲基、1,1-二甲基-1-甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、異丙氧基甲基、丁氧基甲基、*t*-丁氧基甲基之類的(C_1 - C_6 烷氧基)甲基、2-甲氧基乙氧基甲基之類的(C_1 - C_6 烷氧基)-(C_1 - C_6 烷氧基)甲基、2,2,2-三

氯乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基之類的(C_1 - C_6 鹵化烷氧基)甲基等之「烷氧基甲基」；1-乙氧基乙基、1-(異丙氧基)乙基之類的(C_1 - C_6 烷氧基)乙基、2,2,2-三氯乙基之類的鹵化乙基等之「取代乙基」；苄基、 α -萘基甲基、 β -萘基甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、9-蒽基甲基之類的經1至3個芳基取代的 C_1 - C_6 烷基，4-甲基苄基、2,4,6-三甲基苄基、3,4,5-三甲基苄基、4-甲氧基苄基、4-甲氧基苯基二苯基甲基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、4-氯苄基、4-溴苄基、4-氰基苄基之類的經1至3個芳基取代的 C_1 - C_6 烷基等之「芳烷基」，該芳基的芳環係經 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、硝基、鹵素、氰基取代；乙烯氧基羰基、烯丙氧基羰基之類的「烯氧基羰基」；苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基之類的可經1或2個之 C_1 - C_6 烷氧基或硝基取代芳環的「芳烷氧基羰基」，適合為烷基羰基、矽基或芳烷基。

【0130】於上述，可經保護的羧基之「保護基」係只要於有機合成化學領域使用的羧基保護基即可，並未特別限定，例如，前述「 C_1 - C_6 烷基」；乙烯基、烯丙基之類的 C_2 - C_6 烯基；乙炔基、1-丙炔基(1-propynyl)、2-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-丁炔基之類的 C_2 - C_6 炔基；前述「 C_1 - C_6 鹵化烷基」；前述「 C_1 - C_6 羥基烷基」；乙醯基甲基之類的(C_2 - C_7 烷基羰基)-(C_1 - C_6 烷基)基；前述「芳烷基」；或前述「矽基」，適合為 C_1 - C_6 烷基或芳烷基。

【0131】於上述，可經保護的胺基之「保護基」只要

為有機合成化學領域中使用的胺基之保護基即可，並未特別限定，例如，表示與前述「羥基之保護基」中的「烷基羰基」；「芳基羰基」；「烷氧基羰基」；「矽基」；「芳烷基」；「烯基氧基羰基」；或「芳烷基氧基羰基」同樣的基或者N,N-二甲基胺基亞甲基、亞苺基、4-甲氧基亞苺基、4-硝基亞苺基、亞柳基(salicylidene)、5-氯亞柳基、二苯基亞甲基、(5-氯-2-羥基苯基)苯基亞甲基之類的「形成希夫鹼(Schiff base)之經取代的亞甲基」，適合為烷基羰基、芳基羰基或烷氧基羰基，更適合為烷氧基羰基。

【0132】保護・脫保護為必要的步驟係依據已知方法(例如，「Protective Groups in Organic Synthesis」(Theodora W. Greene、Peter G. M. Wuts著、1999年、Wiley-Interscience Publication發行)等記載之方法)來進行。

【0133】本發明之化合物或其藥學上可容許的鹽可以各種形態投予。就其投予形態而言，可列舉例如，利用錠劑、膠囊劑、顆粒劑、乳劑、丸劑、散劑、糖漿劑(液劑)等的經口投予；或利用注射劑(靜脈內、肌肉內、皮下或腹腔內投予)、點滴劑、栓劑(直腸投予)、外用劑(經皮投予)等的非經口投予。此等之各種製劑按照通常方法，於主藥可使用賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、矯味矯臭劑、溶解輔助劑、懸浮劑、包衣劑、溶媒、基劑等之醫藥之製劑技術領域中通常可使用的輔助劑而加以製劑化。

【0134】作為錠劑使用的情形，作為載體，可使用例如，乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素、矽酸等之賦形劑；水、乙醇、丙醇、單糖漿(simple syrup)、葡萄糖液、澱粉液、明膠溶液、羧甲基纖維素、蟲膠(shellac)、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙烯吡咯啉酮等之結合劑；乾燥澱粉、藻酸鈉、瓊脂粉末、昆布糖(laminaran)粉末、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、澱粉、乳糖等之崩解劑；白糖、硬脂(stearin)、可可脂、氫化油等之崩解抑制劑；第4級銨鹽類、月桂基硫酸鈉等之吸收促進劑；甘油、澱粉等之保濕劑；澱粉、乳糖、高嶺土、膨潤土、膠體狀矽酸等之吸附劑；精製滑石、硬脂酸鹽、硼酸粉末、聚乙二醇等之潤滑劑等。又，因應需要可作成施予通常之包衣的錠劑，例如糖衣錠、明膠被包錠(gelatin-coated tablets)、腸溶被錠(enteric-coated tablets)、膜衣錠或雙層錠、多層錠。

【0135】作為丸劑使用的情形，作為載體，可使用例如，葡萄糖、乳糖、可可脂、澱粉、硬化植物油、高嶺土、滑石等之賦形劑；阿拉伯膠粉末、黃蓍膠(tragacanth)粉末、明膠、乙醇等之結合劑；昆布糖、瓊脂等之崩解劑等。

【0136】作為栓劑使用的情形，可廣泛使用此領域中周知者作為載體，可列舉例如，聚乙二醇、可可脂、高級醇、高級醇之酯類、明膠、半合成甘油酯等。

【0137】作為注射劑使用的情形，可作為液劑、乳劑或懸浮劑使用。此等之液劑、乳劑或懸浮劑係經殺菌，且與血液等張者為較佳。此等液劑、乳劑或懸浮劑之製造所使用的溶媒係只要可使用作為醫療用之稀釋劑者即可，並未特別限定，可列舉例如，水、乙醇、丙二醇、乙氧基化異硬脂醇(ethoxylated isostearyl alcohol)、聚氧基化異硬脂醇(polyoxylated isostearyl alcohol)、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯類等。又，於此情形，調製等張性之溶液時可於製劑中含充分量之食鹽、葡萄糖或甘油，或可含通常之溶解輔助劑、緩衝劑、緩和劑(soothing agent)等。

【0138】作為外用劑使用的情形，可作為外用固形劑、外用液劑(擦劑(liniment)、洗劑(lotion))、噴霧劑、軟膏劑、乳霜劑、凝膠劑或貼附劑使用。此等之外用劑可使用通常醫藥品所使用的溶媒、基劑、添加劑、賦形劑等而依據通常方法來製造。

【0139】又，於上述之製劑，因應需要亦可包含著色劑、保存劑、香料、風味劑、甘味劑等，亦可進一步包含其他醫藥品。

【0140】上述製劑所含的有效成分化合物之量並未特別限定，而可廣範圍地被適當選擇，但通常為總組成物中含有0.5至70重量%，較佳為1至30重量%。

【0141】其使用量係依患者(溫血動物，尤其人類)之症狀、年齡等而異，但期望於經口投予的情形，以每次下限為0.001mg/kg體重(較佳為0.01mg/kg體重)，上限

為 500mg/kg 體重 (較佳為 50mg/kg 體重) 的方式；於靜脈內投予的情形，以每 1 次，下限為 0.005mg/kg 體重 (較佳為 0.05mg/kg 體重)，上限為 50mg/kg 體重 (較佳為 5mg/kg 體重) 的方式，因應症狀而每 1 日投予 1 次至數次。

[實施例]

【0142】以下，列舉實施例及試驗例而進一步詳細地說明本發明，但本發明之範圍並未限定於此等例。

【0143】實施例中，管柱層析中的溶析係於利用 TLC (Thin Layer Chromatography，薄層層析) 的觀察下進行。於 TLC 觀察，就 TLC 板而言採用 Merck 公司製之矽膠 60F₂₅₄，就展開溶媒而言採用在管柱層析中作為溶析溶媒使用的溶媒，就檢測法而言採用 UV 檢測器。管柱用矽膠使用 Merck 公司製之矽膠 SK-85 (230~400 網目)、山善公司製之矽膠 (Hi-Flash™ 管柱、INJECT COLUMN™)、Biotage 公司製之矽膠 (SNAP、SNAP Ultra) 或者富士 SILYSIA 化學公司製之矽膠 (FL100B、Chromatorex-SO₃H)。通常之管柱層析之外，適當使用山善公司之自動層析裝置 (YFLC-5405-FC-GRII、W-Prep 2XY)、及 Biotage 公司之自動層析裝置 (Isolera、SP-1)。又，實施例所使用的縮寫具有如下的意義。

mg：毫克、g：克、mL：毫升、MHz：兆赫、Hz：赫

【0144】於以下之實施例，核磁共振 (以下，¹H-NMR) 光譜使用四甲基矽烷作為標準物質，將化學位移值記載為 δ 值 (ppm)。測定溶媒使用 CDCl₃：氘化氯仿、MeOH-d₄：氘化甲醇或 DMSO-d₆：氘化二甲基亞砷。分裂樣式係

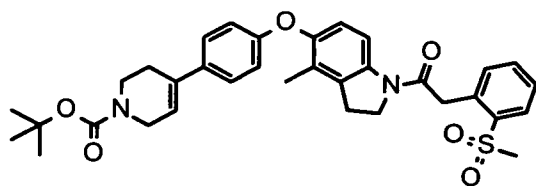
將單峰表示為s，二重峰表現為d，三重峰表示為t，四重峰表示為q，五重峰表示為quint，六重峰表示為sext，七重峰表示為hept，多重峰表示為m，寬峰(broad)表示為br。

【0145】質量分析(以下，MS)係以APCI(大氣壓力化學離子化法，Atmospheric Pressure Chemical Ionization)法、FAB(快速原子撞擊，Fast Atom Bombardment)法、EI(電子離子化，Electron Ionization)法、或ESI(電子噴霧離子化，Electron Spray Ionization)法來進行。又，一部分測定係使用自動地分別使用ESI及APCI作為離子化法的測定機種。

【0146】(實施例1)

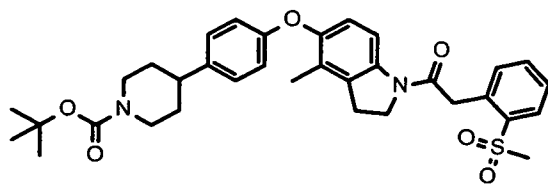
(實施例1-1)：於實施例(1c)合成

4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯



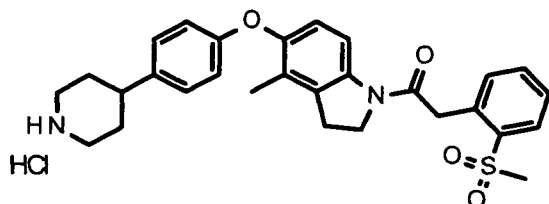
(實施例1-2)：於實施例(1d)合成

4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1(2H)-甲酸三級丁酯



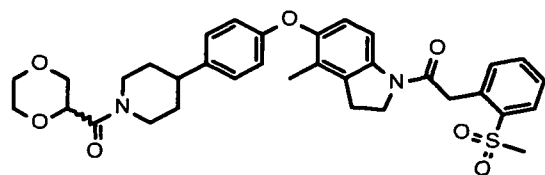
(實施例 1-3)：於實施例 (1e) 合成

1- { 4-甲基-5-[4-(哌啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽



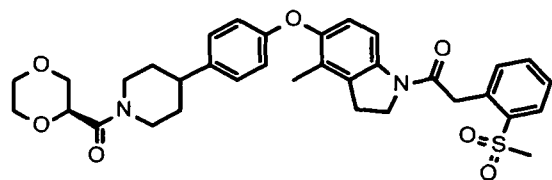
(實施例 1-4)：於實施例 (1f) 合成

1-(5-{ 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]苯氧基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



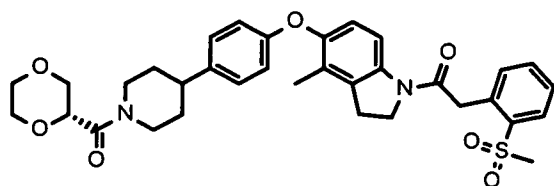
(實施例 1-5)：於實施例 (1g) 單離

1-[5-(4- { 1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基羰基]哌啶-4-基 } 苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(實施例 1-6)：於實施例 (1g) 單離

1-[5-(4- { 1-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基羰基]哌啶-4-基 } 苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



【0147】(1a) 5-(4-溴苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯

於公知 (WO2007/129745) 之 5-羥基-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯 (10 g) 及 1-溴-4-碘苯 (13.6 g) 之二噁烷 (150 mL) 溶液中添加碘化銅 (I) (1.53 g)、N,N-二甲基甘胺酸 (1.66 g)、碳酸鉀 (26.1 g)，並於 100°C 攪拌 24 小時。於反應液中添加飽和氯化銨水溶液 (60 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液 (30 mL)，以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以己烷洗淨後，藉由濾取、乾燥，獲得呈白色固體之標題化合物 (12.8 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 2.04 (3H, s), 2.95-3.09 (2H, m), 3.93-4.07 (2H, br m), 6.68-6.81 (3H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 7.62-7.75 (1H, br m)。

【0148】(1b) 1-[5-(4-溴苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例 (1a) 所獲得的化合物 (12.8 g) 之二氯甲烷 (10 mL) 溶液中添加 4N 鹽酸二噁烷溶液 (20 mL)，並於室溫攪拌 5 小時。減壓下濃縮反應液，藉由減壓乾燥，獲得呈灰色固體之粗製之 5-(4-溴苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚鹽酸鹽 (11 g)。

於獲得的化合物 (11 g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (30 mL)

溶液中添加三乙基胺(8.9 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(13.3 g)及[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號142336-20-7)(8.27 g)，再於室溫攪拌12小時。減壓下濃縮反應液後，添加水(100 mL)，濾取析出的固體。以己烷將獲得的固體洗淨，獲得呈淡褐色固體之標題化合物(15.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.03(3H, s), 3.13-3.22(5H, m), 4.28(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.33(2H, s), 6.77-6.85(3H, m), 7.44-7.51(3H, m), 7.52-7.62(1H, m), 7.65-7.74(1H, m), 7.87(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 500($M+H$) $^+$ 。

【0149】(1c) 4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯

於實施例(1b)所獲得的化合物(500 mg)、1-三級丁氧基羰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶(463 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(10 mL)溶液中添加碳酸鈉(317 mg)之水溶液(3 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(81.6 mg)，以微波反應裝置，使於130°C反應30分鐘。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(

乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物 (219.4 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49(9H, s), 2.12(3H, s), 2.45-2.54(2H, m), 3.12(3H, s), 3.21(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.56-3.69(2H, m), 4.08(2H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 5.96(1H, br s), 6.79(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24-7.33(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.47-7.55(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 603($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0150】(1d) 4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯

將實施例(1c)所獲得的化合物(219 mg)溶解於四氫呋喃(4 mL)及乙酸乙酯(4 mL)，添加7.5%鈀碳(77.5 mg)，氫氣環境下，於室溫攪拌4小時。濾除反應液中之不溶物，藉由減壓下餾除溶媒，獲得呈白色固體之標題化合物(205 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48(9H, s), 1.54-1.64(2H, m), 1.74-1.85(2H, m), 2.13(3H, s), 2.53-2.64(1H, m), 2.73-2.86(2H, m), 3.12(3H, s), 3.21(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.13-4.33(4H, m), 4.36(2H, s), 6.71-6.85(3H, m), 7.10(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.48-7.55(1H, m), 7.57-7.66(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 549(M+H)⁺。

【0151】(1e) 1-{ 4-甲基-5-[4-(哌啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽
於實施例(1d)所獲得的化合物(205 mg)之二氯甲烷(1.5 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，並於室溫攪拌3小時。減壓下濃縮反應液，將殘渣以乙酸乙酯洗淨後濾取，藉由乾燥而獲得呈白色固體之標題化合物(197 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.48-1.71(2H, m), 1.97-2.22(6H, m), 2.66-2.79(1H, m), 2.92-3.04(2H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, J = 8.2 Hz), 3.57-3.66(2H, m), 4.29(2H, t, J = 8.2 Hz), 4.37(2H, s), 6.76(1H, d, J = 8.5 Hz), 6.82(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.14(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.36(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.52(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.62(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.97(1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07(1H, d, J = 7.9 Hz).

MS(APCI) m/z : 505(M+H)⁺。

【0152】(1f) 1-(5-{ 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]苯氧基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(1e)所獲得的化合物(21.2 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液中添加三乙基胺(11.7 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪唑鎧(17.4 mg)及1,4-二噁烷-2-甲酸(6.7 mg)，並於室溫攪拌12小時。於反應液中添加水並以乙酸乙

酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(19.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.57-1.72(2H, m), 1.84-1.93(2H, m), 2.14(3H, s), 2.59-2.78(2H, m), 3.03-3.11(1H, m), 3.12(3H, s), 3.15-3.27(2H, m), 3.68-3.90(5H, m), 3.91-3.98(1H, m), 4.05-4.16(1H, m), 4.25-4.34(3H, m), 4.36(2H, s), 4.63-4.76(1H, m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.07-7.13(2H, m), 7.35-7.39(1H, m), 7.47-7.56(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 619($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0153】(1g)

(1g-1) 1-[5-(4- { 1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基羰基]哌啶-4-基 } 苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

及

(1g-2) 1-[5-(4- { 1-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基羰基]哌啶-4-基 } 苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

使用 CHIRALPAK IA(甲醇/乙腈)將實施例(1f)所獲得的化合物(14.5g)作光學離析，各自獲得呈白色固體之光學異構物2種，前波峰(1g-1、6.2 g、98 %ee)、後波峰

(1 g-2、6.5 g、98 %ee)。

(1 g-1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.57-1.72(2H, m), 1.84-1.93(2H, m), 2.14(3H, s), 2.59-2.78(2H, m), 3.03-3.11(1H, m), 3.12(3H, s), 3.15-3.27(2H, m), 3.68-3.90(5H, m), 3.91-3.98(1H, m), 4.05-4.16(1H, m), 4.25-4.34(3H, m), 4.36(2H, s), 4.63-4.76(1H, m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.07-7.13(2H, m), 7.35-7.39(1H, m), 7.47-7.56(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 619($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(1 g-2)

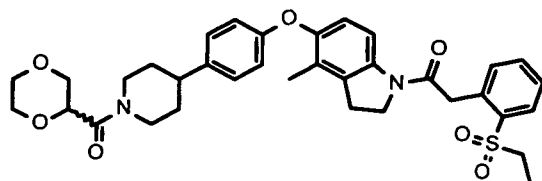
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.57-1.72(2H, m), 1.84-1.93(2H, m), 2.14(3H, s), 2.59-2.78(2H, m), 3.03-3.11(1H, m), 3.12(3H, s), 3.15-3.27(2H, m), 3.68-3.90(5H, m), 3.91-3.98(1H, m), 4.05-4.16(1H, m), 4.25-4.34(3H, m), 4.36(2H, s), 4.63-4.76(1H, m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.07-7.13(2H, m), 7.35-7.39(1H, m), 7.47-7.56(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 619($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0154】(實施例2)：於實施例(2e)合成

1-(5-{4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]苯氧基

} -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮



【0155】(2a) 1-[5-(4-溴苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(1a)所獲得的化合物(12.8 g)之二氯甲烷(10 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(20 mL)，並於室溫攪拌5小時。減壓下濃縮反應液，藉由減壓乾燥，獲得呈灰色固體之粗製之5-(4-溴苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶鹽酸鹽(11 g)。

於獲得的化合物(710 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中添加三乙基胺(580 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪唑鎓(874 mg)及實施例所獲得的[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號1363179-47-8)(571 mg)，並於室溫攪拌12小時。減壓下濃縮反應液，添加水(100 mL)並濾取析出的固體、乾燥。獲得的固體以乙酸乙酯/己烷(1/5)之混合溶媒洗淨，獲得呈淡橙色固體之標題化合物(1.17 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.08(3H, s), 3.15-3.26(4H, m), 4.22-4.30(2H, m), 4.37(2H, s), 6.70-6.80(3H, m), 7.34-7.43(3H, m), 7.51(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.63(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.96-8.07(2H, m).

MS(APCI) m/z : 514($M+H$)⁺。

【0156】 (2b) 4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } 4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯

於實施例(2a)所獲得的化合物(500 mg)、1-三級丁氧基羰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶(360 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(12 mL)溶液中添加碳酸鈉(309 mg)水溶液(3 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(79.4 mg)，以微波反應裝置，使於130℃反應30分鐘。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(461 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.26(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.49(9H, s), 2.12(3H, s), 2.43-2.54(2H, br m), 3.16-3.28(4H, m), 3.58-3.68(2H, m), 4.02-4.09(2H, br m), 4.27(2H, t, J = 8.5 Hz), 4.37(2H, s), 5.95(1H, br s), 6.75-6.87(3H, m), 7.25-7.31(2H, m), 7.39(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48-7.53(1H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.98(1H, d, J = 9.2 Hz), 8.03(1H, d, J = 7.9 Hz)。

MS(APCI) m/z : 617($M+H$)⁺。

【0157】 (2c) 4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } 4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡啶-1-

甲酸三級丁酯

將實施例(2b)所獲得的化合物(461 mg)溶解於四氫呋喃(10 mL)及乙酸乙酯(10 mL)，添加7.5%鈀碳(92.4 mg)，氫氣環境下，於室溫攪拌10小時。於反應液中添加乙酸乙酯，濾除不溶物後，藉由減壓下將濾液餾除溶媒，獲得呈白色固體之標題化合物(448 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.48(9H, s), 1.51-1.66(2H, m), 1.73-1.84(2H, m), 2.13(3H, s), 2.55-2.66(1H, m), 2.70-2.87(2H, br m), 3.13-3.26(4H, m), 4.16-4.28(4H, m), 4.37(2H, s), 6.77(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.39(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.45-7.53(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.96(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 619($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0158】(2d) 2-[2-(乙基磺醯基)苯基]-1-{4-甲基-5-[4-(哌啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}乙酮鹽酸鹽

於實施例(2c)所獲得的化合物(448 mg)之二氯甲烷(1.5 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(3 mL)，於室溫攪拌2小時。減壓下濃縮反應液，將殘渣以乙酸乙酯洗淨後，濾取、藉由乾燥而獲得呈白色固體之標題化合物(386 mg)。

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

【0159】(2e) 1-(5-{4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶

-4-基]苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(2d)所獲得的化合物(200 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加三乙基胺(100 μ L),並於室溫攪拌5分鐘。其次添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪唑鎧(149 mg)及1,4-二噁烷-2-甲酸(57.1 mg),於室溫攪拌16小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(136 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.59-1.77(2H, m), 1.83-1.97(2H, m), 2.12(3H, s), 2.57-2.81(2H, m), 2.99-3.15(1H, m), 3.16-3.27(4H, m), 3.67-3.90(5H, m), 3.90-3.98(1H, m), 4.07-4.16(1H, m), 4.24-4.34(3H, m), 4.37(2H, s), 4.65-4.79(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.06-7.14(2H, m), 7.33-7.44(1H, m), 7.51(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.63(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

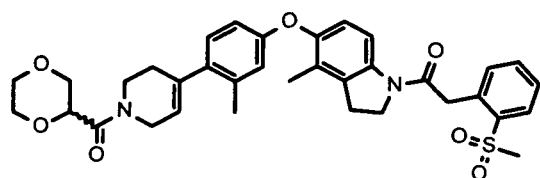
MS(APCI) m/z : 633($M+H$) $^+$ 。

【0160】(實施例3)

(實施例3-1): 於實施例(3c)合成

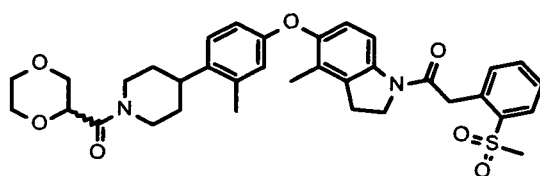
1-(5-{4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-3-甲基苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基

)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(實施例 3-2)：於實施例(3d)合成

1-(5-{4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]-3-甲基苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



【0161】(3a) 5-(4-溴-3-甲基苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

於 1-溴-4-碘-2-甲基苯 (12.5 g) 及 5-羥基-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯 (7.00 g) 之 1,4-二噁烷 (250 mL) 溶液中添加碘化銅(I) (107 mg)、N,N-二甲基甘胺酸 (116 mg) 及碳酸鉀 (18.3 g)，並於 100℃ 攪拌 5 小時 30 分鐘。冷卻至室溫後靜置一晚，再次於 100℃ 攪拌 9 小時，將反應液以矽藻土過濾。將獲得的濾液於減壓下濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(二氯甲烷/己烷)純化，獲得呈無色固體之標題化合物 (5.26 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (9H, s), 2.04 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.03 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.97-4.10 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 6.69-6.83 (2H, m), 7.20-7.74 (2H, m)。

【0162】(3b) 1-[5-(4-溴-3-甲基苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(3a)所獲得的化合物(5.25 g)之二氯甲烷(50 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(50 mL)，並於室溫攪拌3小時。將反應液濃縮，獲得粗製之5-(4-溴-3-甲基苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶鹽酸鹽(4.54 g)。

於獲得的化合物(4.54 g)之N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)溶液中添加N-甲基咪啉(2.07 mL)，並於室溫攪拌10分鐘。其次，於反應液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉鎂(4.51 g)及[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號142336-20-7)(2.82 g)，於室溫攪拌14小時30分鐘。減壓下濃縮反應液，殘渣以矽膠管柱層析(二氯甲烷/己烷→乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈無色固體之標題化合物(7.14 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.10(3H, s), 2.33(3H, s), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 6.59-6.55(1H, m), 6.74-6.80(2H, m), 7.34-7.42(2H, m), 7.50-7.55(1H, m), 7.60-7.65(1H, m), 7.99(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.06-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 514($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0163】(3c) 1-(5-{4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-3-甲基苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(3b)所獲得的化合物(100 mg)、實施例(103b)所獲得的化合物(75.4 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(3

mL)溶液中添加碳酸鈉(61.8 mg)之水溶液(1 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(15.9 mg)，以微波反應裝置，使於130℃反應30分鐘。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(98.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.13(3H, s), 2.22(3H, s), 2.30-2.40(1H, br m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.59-4.06(10H, m), 4.22-4.37(6H, m), 5.53(0.5H, s), 5.57(0.5H, s), 6.60-6.72(1H, m), 6.63-6.70(2H, m), 6.96(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.49-7.55(1H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 6.7$ Hz).

MS(APCI) m/z : 631($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0164】(3d) 1-(5-{4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]-3-甲基苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

將實施例(3c)所獲得的化合物(98.9 mg)溶解於四氫呋喃(2 mL)及乙酸乙酯(2 mL)，添加7.5%鈹碳(19.8 mg)，並氫氣環境下，於室溫攪拌4小時。於反應液中添加乙酸乙酯，濾除不溶物後，將濾液於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(64.0 mg)。

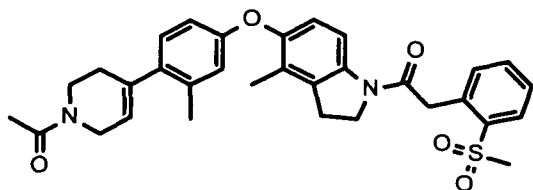
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.58-1.72 (2H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.56-2.76 (1H, m), 2.82-2.97 (1H, m), 3.04-3.28 (6H, m), 3.63-3.91 (5H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 4.26-4.38 (5H, m), 4.67-4.82 (1H, m), 6.64-6.72 (2H, m), 6.73-6.79 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS (APCI) m/z : 633 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0165】 (實施例 4)

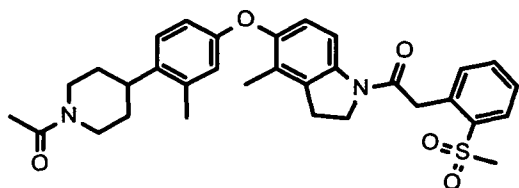
(實施例 4-1): 於實施例 (4a) 合成

1- { 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(實施例 4-2): 於實施例 (4b) 合成

1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



【0166】 (4a) 1- { 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 }

-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(3b)所獲得的化合物(200 mg)、1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]乙酮(146 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(6 mL)溶液中添加碳酸鈉(123 mg)之水溶液(2 mL),並於室溫攪拌5分鐘。其次添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(31.8 mg),以微波反應裝置,使於130℃反應15分鐘。將反應液冷卻至室溫後,添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(222 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.13(3H, s), 2.16(3H, d, $J = 4.9$ Hz), 2.22(3H, s), 2.31-2.43(2H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.59-3.67(1H, m), 3.75-3.82(1H, m), 4.07-4.10(1H, br m), 4.18-4.21(1H, br m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.37(2H, s), 5.53(0.5H, s), 5.59(0.5H, s), 6.61-6.66(1H, m), 6.70(1H, s), 6.79(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.96(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.50-7.55(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 559($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0167】(4b) 1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

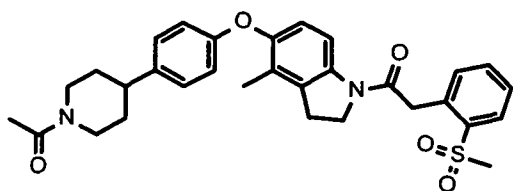
將實施例(4a)所獲得的化合物(222 mg)溶解於甲醇(3 mL)及乙酸乙酯(2 mL)，添加7.5%鈀碳(44.4 mg)，氫氣環境下，於60℃攪拌4小時。於反應液中添加乙酸乙酯，濾除不溶物後，將濾液於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(46.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48-1.65(2H, m), 1.72-1.86(2H, m), 2.13(3H, s), 2.22(1H, s), 2.22(3H, s), 2.56-2.67(1H, m), 2.81-2.95(1H, m), 3.12(3H, s), 3.17-3.25(3H, m), 3.60-3.66(0.5H, m), 3.74-3.83(0.5H, m), 3.88-3.98(1H, m), 4.04-4.11(0.4H, br m), 4.18-4.22(0.6H, br m), 4.29(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.75-4.86(0.6H, m), 5.50-5.61(0.4H, m), 6.61-6.71(2H, m), 6.77(1H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.03(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 561($M+H$) $^+$ 。

【0168】(實施例5)

1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(21.2 mg)之二氯甲烷

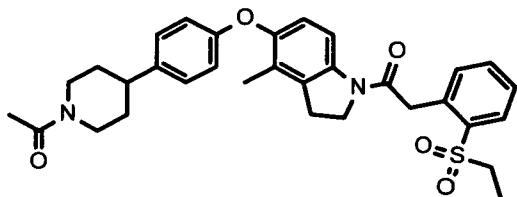
(8 mL)溶液中添加三乙基胺(95 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。添加乙酸酐(35.2 μ L)，並於室溫攪拌2小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(11.6 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.65(2H, m), 1.80-1.93(2H, m), 2.13(6H, s), 2.55-2.74(2H, m), 3.12(3H, s), 3.14-3.25(3H, m), 3.89-3.96(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.38(2H, s), 4.74-4.82(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.80-6.84(2H, m), 7.07-7.11(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.49-7.55(1H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 547($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0169】(實施例6)：於實施例(6c)合成

1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮



(6a) 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(1a)所獲得的化合物(200 mg)與1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫

吡啶-1(2H)-基]乙酮(149 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(6 mL)溶液中添加碳酸鈉(157 mg)之水溶液(2 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈾(II)二氯甲烷錯合物(40.4 mg)，以微波反應裝置，使於130°C反應15分鐘。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈淡褐色固體之標題化合物(149 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56(9H, s), 2.06(3H, s), 2.15(3H, d, $J = 11.5$ Hz), 2.48-2.61(2H, m), 3.03(2H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.57-3.69(1H, m), 3.99-4.07(2H, br m), 4.10-4.15(2H, m), 4.18-4.27(1H, m), 5.93(0.5H, s), 5.99(0.5H, s), 6.74-6.86(3H, m), 7.24-7.30(1H, m), 7.32-7.39(1H, m), 7.61-7.77(1H, br m).

MS(APCI) m/z : 449($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(6b) 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

將實施例(6a)所獲得的化合物(307 mg)溶解於甲醇(5 mL)及乙酸乙酯(5 mL)，添加7.5%鈾碳(62.0 mg)，氬氣環境下，於室溫攪拌10小時。於反應液中添加乙酸乙酯，濾除不溶物，藉由減壓下將濾液餾除溶媒，獲得呈白色固體之標題化合物(207 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56(11H, br m), 1.81-1.93(2H, m), 2.07(3H, s), 2.13(3H, s),

2.53-2.76(2H, m), 3.03(2H, t, $J = 8.9$ Hz), 3.10-3.21(1H, m), 3.86-3.96(1H, m), 3.97-4.09(2H, br m), 4.74-4.82(1H, m), 6.74-6.85(3H, m), 7.08(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.59-7.75(1H, br m).

MS(APCI) m/z : 451($M+H$)⁺。

(6c) 1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(6b)所獲得的化合物(207 mg)之二氯甲烷(1 mL)溶液中添加三氟乙酸(3 mL)，並於室溫攪拌18小時。將反應液減壓濃縮後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)，以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，藉由減壓下濃縮，獲得呈茶色固體之粗製之1-(4- { 4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)乙酮(122 mg)。

於獲得的化合物(122 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪唑鎧(145 mg)及[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號1363179-47-8)(95.7 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(174 mg)。

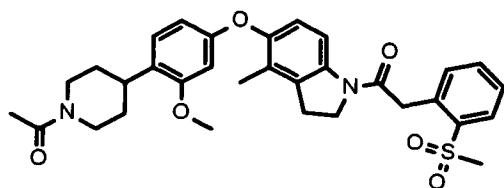
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.51-1.67(2H, m), 1.83-1.93(2H, m), 2.13(6H, s), 2.56-2.75(2H, m), 3.10-3.24(5H, m), 3.87-3.96(1H, m),

4.27(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.37(2H, s), 4.74-4.81(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.80-6.84(2H, m), 7.07-7.11(2H, m), 7.39(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.47-7.53(1H, m), 7.60-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 561($M+H$)⁺.

【0170】(實施例7): 於實施例(7d)合成

1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-甲氧基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基] 乙酮



(7a) 5-(4-溴-3-甲氧基苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

於 1-溴-4-碘-2-甲氧基苯 (1.51 g) 及 5-羥基-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯 (600 mg) 之 1,4-二噁烷 (8 mL) 溶液中添加碘化銅(I) (22.9 mg)、N,N-二甲基甘氨酸 (24.8 mg) 及碳酸銨 (1.57 g)，並於 100°C 攪拌 6 小時。冷卻至室溫後靜置一晚，再度於 100°C 攪拌 9 小時，將反應液以矽藻土過濾。將獲得的濾液於減壓下濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(二氯甲烷/己烷)純化，獲得呈無色固體之標題化合物 (529 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.55(9H, s), 2.05(3H, s), 3.03(2H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.83(3H, s), 3.97-4.09(2H, m),

6.24(1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.54(1H, br s), 6.75-6.84(1H, m), 7.20-7.74(2H, m)。

(7b) 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3-甲氧基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(7a)所獲得的化合物(200 mg)、1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]乙酮(173 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(6 mL)溶液中添加碳酸鈉(61.8 mg)之水溶液(2 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(37.6 mg)，以微波反應裝置，使於130°C反應15分鐘。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈茶色油狀物之標題化合物(214 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56(9H, s), 1.48-1.62(2H, m), 2.08(3H, s), 2.14(3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.46-2.57(2H, br m), 2.99-3.08(2H, m), 3.56-3.63(1H, m), 3.75(3H, s), 3.99-4.07(2H, m), 4.17-4.21(1H, br m), 5.71(0.5H, s), 5.75(0.5H, s), 6.28(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.51(1H, br s), 6.76-6.86(1H, br m), 6.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.59-7.78(1H, br m)。

(7c) 5-[4-(1-乙醯基吡啶-4-基)-3-甲氧基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

將實施例(7b)所獲得的化合物(214 mg)溶解於甲醇

(3 mL)及乙酸乙酯(2 mL)，添加7.5%鈀碳(43.0 mg)，氫氣環境下，於室溫攪拌18小時。於反應液中添加乙酸乙酯，濾除不溶物後，藉由減壓下將濾液濃縮，獲得呈白色固體之標題化合物(195 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.63(11H, m), 1.77-1.94(2H, m), 2.08(3H, s), 2.12(3H, s), 2.53-2.70(1H, m), 2.98-3.23(4H, m), 3.77(3H, s), 3.85-3.93(1H, m), 3.97-4.08(2H, br m), 4.73-4.81(1H, m), 6.25-6.32(1H, m), 6.52(1H, br s), 6.75-6.85(1H, br m), 6.90-6.97(1H, m), 7.59-7.74(1H, br m).

MS(APCI) m/z : 461($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(7d) 1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-甲氧基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(7c)所獲得的化合物(195 mg)之二氯甲烷(1 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(3 mL)，並於室溫攪拌18小時。減壓下濃縮反應液，藉由減壓乾燥，獲得呈白色固體之粗製之1-(4- { 2-甲氧基-4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)乙酮鹽酸鹽(212 mg)。

於獲得的化合物(212 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(140 μL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪唑鎓(211 mg)及[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號142336-20-7)(131 mg)，於室溫攪拌48小時。於反應液中

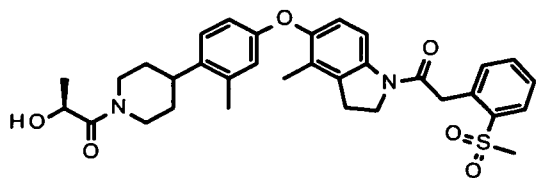
添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(174 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.60(2H, m), 1.75-1.92(2H, m), 2.12(3H, s), 2.14(3H, s), 2.57-2.68(1H, m), 3.03-3.26(7H, m), 3.78(3H, s), 3.85-3.93(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.71-4.80(1H, m), 6.32(1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.52(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.78(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.96(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.50-7.55(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 577($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0171】(實施例8)：於實施例(8c)合成

(2S)-2-羥基-1-(4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮



(8a) 4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮

將實施例(95a)所獲得的化合物(2 g)溶解於二氯甲

烷(10 mL)及甲醇(10 mL)，添加10%鈀碳(400 mg)並於氫氣環境下，於室溫攪拌10小時。於反應液中添加二氯甲烷，濾除不溶物後，藉由減壓下將濾液濃縮而獲得呈白色固體之標題化合物(1.08 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48(9H, s), 1.51-1.65(2H, m), 1.67-1.77(2H, m), 2.13(3H, s), 2.29(3H, s), 2.70-2.88(3H, br m), 3.12(3H, s), 3.21(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.18-4.32(4H, m), 4.36(2H, s), 6.63-6.71(2H, m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.96(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(8b) 1- { 4-甲基-5-[3-甲基-4-(哌啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽

於實施例(8a)所獲得的化合物(1.08 g)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，並於室溫攪拌3小時。將混合液於減壓下濃縮，獲得的固體以乙酸乙酯洗淨後濾取，使乾燥而獲得呈白色固體之標題化合物(1.12 g)。

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

(8c)(2S)-2-羥基-1-(4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)丙烷-1-酮

於實施例(8b)所獲得的化合物(200 mg)之N,N-二甲

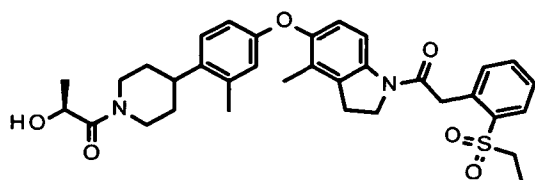
基甲醯胺 (5 mL) 溶液中添加三乙基胺 (109 μ L)，並於室溫攪拌 5 分鐘。其次添加 L-乳酸 (37.1 μ L)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽 (82.9 mg)、1-羥基苯并三唑一水和物 (55.2 mg)，並於室溫攪拌 18 小時。於混合液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/二氯甲烷) 純化，獲得呈白色固體之標題化合物 (178 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (3H, dd, $J = 15.9$, 6.1 Hz), 1.48-1.67 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.69-2.83 (1H, m), 2.86-2.97 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.13-3.25 (3H, m), 3.77-3.88 (1H, m), 3.94 (1H, br s), 4.29 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36 (2H, s), 4.44-4.60 (1H, m), 4.64-4.87 (1H, m), 6.63-6.71 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.99-7.06 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.48-7.55 (1H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS (APCI) m/z : 591 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0172】 (實施例 9)：於實施例 (9d) 合成

(2S)-1-(4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基) 苯基] 乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基) 氧基]-2-甲基苯基 } 吡啶-1-基)-2-羥基丙烷-1-酮



(9a) 4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯

於藉由與實施例(1b)同樣的手法合成的1-[5-(4-溴苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮(2 g)、1-三級丁氧基羰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶(1.4 g)之1,2-二甲氧基乙烷(36 mL)溶液中添加碳酸鈉(1.2 g)之水溶液(12 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(123 mg)，並以微波反應裝置，使於130℃反應15分鐘。再實施相同反應3次，冷卻至室溫後，合併全部的反應液，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(1.67 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.50(9H, s), 2.13(3H, s), 2.22(3H, s), 2.27-2.38(2H, br m), 3.21(4H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.55-3.65(2H, m), 3.99-4.05(2H, br m), 4.27(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.37(2H, s), 5.53(1H, br s), 6.63(1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.69(1H, s), 6.79(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.98(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.39(1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.47-7.53(1H, m), 7.59-7.64(1H, m), 7.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 6.7$ Hz)。

(9b) 4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯

基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-甲酸三級丁酯

將實施例(9a)所獲得的化合物(1.1 g)溶解於二氯甲烷(10 mL)及甲醇(10 mL)，添加10%鈀碳(220 mg)並於氫氣環境下，於室溫攪拌10小時。於反應液中添加二氯甲烷並濾除不溶物後，藉由減壓下將濾液濃縮而獲得呈白色固體之標題化合物(1.27 g)。

MS(APCI) m/z : 633($M+H$)⁺。

(9c) 1-{4-甲基-5-[3-甲基-4-(哌啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽

於實施例(9b)所獲得的化合物(1.27 g)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，並於室溫攪拌7小時。減壓下濃縮反應液，將殘渣以乙酸乙酯洗淨後濾取，藉由乾燥而獲得呈白色固體之標題化合物(1.15 g)。

MS(APCI) m/z : 533($M+H$)⁺。

(9d)(2S)-1-(4-{4-[(1-{[2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基}哌啶-1-基)-2-羥基丙烷-1-酮

於實施例(9c)所獲得的化合物(150 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加三乙基胺(110 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加L-乳酸(27.1 μ L)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(60.6 mg)、1-羥基苯并三唑一水合物(40.4 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水

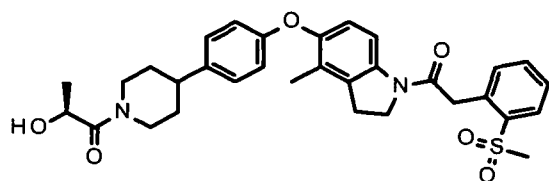
洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(109 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.36(3H, dd, $J = 15.9, 6.7$ Hz), 1.46-1.66(2H, m), 1.78-1.92(2H, m), 2.12(3H, s), 2.30(3H, s), 2.70-2.79(1H, m), 2.84-3.00(1H, m), 3.10-3.26(5H, m), 3.78-3.88(1H, m), 3.94(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.27(2H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.37(2H, s), 4.45-4.58(1H, m), 4.71-4.83(1H, m), 6.63-6.71(2H, m), 6.76(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.99-7.05(1H, m), 7.39(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.47-7.53(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 605.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0173】(實施例10)

(2S)-2-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}吡啶-1-基)丙烷-1-酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(300 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加三乙基胺(230 μL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加L-乳酸(57.1 μL)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(159 mg)、1-羥基苯并三

唑一水合物(84.9 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(152 mg)。

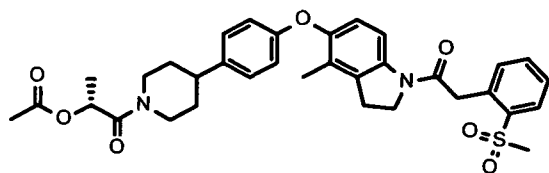
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35(3H, dd, $J = 13.1$, 6.4 Hz), 1.57-1.73(2H, m), 1.86-2.00(2H, m), 2.13(3H, s), 2.63-2.82(2H, m), 3.02-3.15(4H, m), 3.15-3.25(2H, m), 3.71-3.87(1H, m), 3.88-3.96(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.44-4.56(1H, m), 4.67-4.82(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.79-6.86(2H, m), 7.06-7.15(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.49-7.55(1H, m), 7.59-7.66(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 577($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0174】(實施例11)

(實施例11-1)：於實施例(11a)合成

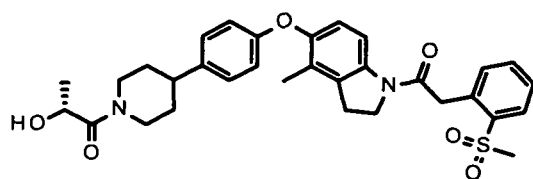
乙酸(2R)-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-1-側氧基丙烷-2-基酯



【0175】(實施例11-2)：於實施例(11b)合成

(2R)-2-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)

苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮



(11a) 乙酸(2R)-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-1-側氧基丙烷-2-基酯

於實施例(1e)所獲得的化合物(31.6 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(16 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加(S)-(-)-2-乙醯氧基丙酸(9.3 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(24.2 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應物中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(31.7 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42-1.49(3H, m), 1.51-1.63(2H, m), 1.83-1.98(2H, br m), 2.13(3H, s), 2.14(3H, s), 2.63-2.79(2H, m), 3.08-3.26(6H, m), 3.88-3.99(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.70-4.79(1H, br m), 5.40-5.50(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.79-6.88(2H, m), 7.05-7.15(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.50-7.54(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.3$ Hz)。

(11b)(2R)-2-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮

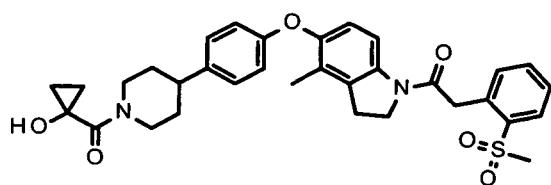
於實施例(1a)所獲得的化合物(31.7 mg)之四氫呋喃(2 mL)與水(500 μ L)之混合溶液中添加1N氫氧化鈉水溶液(76.9 μ L)，並於室溫攪拌15小時。於減壓下餾除溶媒，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(10.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35(3H, dd, $J = 13.4$, 6.7 Hz), 1.56-1.70(2H, m), 1.82-1.98(2H, m), 2.12(3H, s), 2.68-2.82(2H, m), 3.09-3.27(6H, m), 3.74-3.87(1H, m), 3.98-4.06(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.45-4.53(1H, m), 4.69-4.84(1H, m), 6.67-6.85(3H, m), 7.04-7.12(2H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.49-7.54(1H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 577($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0176】(實施例12)

1-[5-(4-{1-[(1-羥基環丙基)羰基]哌啶-4-基}苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(300 mg)之N,N-二甲

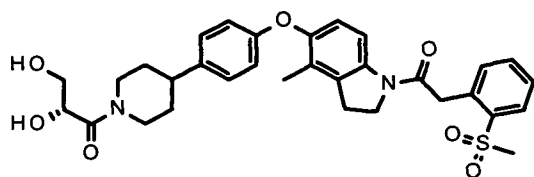
基甲醯胺 (5 mL) 溶液中添加三乙基胺 (230 μ L)，並於室溫攪拌 5 分鐘。其次添加 1-羥基-1-環丙烷甲酸 (67.9 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽 (159 mg)、1-羥基苯并三唑一水合物 (84.9 mg)，並於室溫攪拌 5 小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/二氯甲烷) 純化，獲得呈白色固體之標題化合物 (233 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.94-1.03 (2H, m), 1.10-1.19 (2H, m), 1.60-1.69 (2H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.68-2.77 (1H, m), 2.84 (1H, s), 2.90-3.01 (2H, m), 3.12 (3H, s), 3.22 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.29 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36 (2H, s), 4.60-4.71 (2H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 6.80-6.84 (2H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 7.35-7.38 (1H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.59-7.66 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS (APCI) m/z : 589 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0177】 (實施例 13)：於實施例 (13b) 合成

(2S)-2,3-二羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮



(13a) 1-{5-[4-(1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環

-4-基]羰基} 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(1e)所獲得的化合物(300 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)溶液中添加三乙基胺(150 μ L),並於室溫攪拌5分鐘。添加按照文獻記載之方法(Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14, 3231)合成的(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲酸(100 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎧(230 mg),並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯乙烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(377 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.45(6H, m), 1.51-1.72(2H, m), 1.84-1.95(2H, m), 2.13(3H, s), 2.62-2.79(2H, m), 3.01-3.25(6H, m), 4.10-4.19(1H, m), 4.22-4.32(3H, m), 4.36(2H, s), 4.41-4.51(1H, m), 4.67-4.76(2H, m), 7.97(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.80-6.86(2H, m), 7.06-7.11(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.49-7.55(1H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 6.7$ Hz)。

(13b)(2S)-2,3-二羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮

於實施例(13a)所獲得的化合物(200 mg)之二氯甲烷

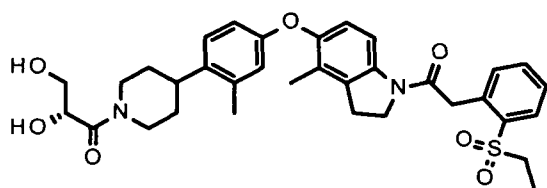
(1 mL)與水(500 μ L)之混合溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，於室溫攪拌6小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，藉由減壓下濃縮，獲得呈白色固體之標題化合物(163 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.69(1H, m), 1.89-1.99(2H, m), 2.12(3H, s), 2.33-2.40(1H, m), 2.70-2.82(2H, m), 3.12(3H, s), 3.15-3.24(3H, m), 3.57-3.66(1H, m), 3.74-3.80(1H, m), 3.85-3.95(1H, m), 3.98-4.02(1H, m), 4.29(3H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.45-4.55(1H, m), 4.67-4.80(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05-7.13(2H, m), 7.33-7.38(1H, m), 7.48-7.56(1H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 593($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0178】(實施例14)：於實施例(14b)合成

(2S)-1-(4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基 } 吡啶-1-基)-2,3-二羥基丙烷-1-酮



(14a) 1- { 5-[4-(1- { [(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]羰基 } 吡啶-4-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(9c)所獲得的化合物(200 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)溶液中添加三乙基胺(97 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲酸(62.0 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎧(145 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(160 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43(6H, d, $J = 9.8$ Hz), 1.52-1.72(2H, m), 1.76-1.89(2H, m), 2.12(3H, s), 2.30(3H, s), 2.64-2.78(1H, m), 2.86-2.98(1H, m), 3.03-3.14(1H, m), 3.16-3.28(4H, m), 4.12-4.19(1H, m), 4.23-4.31(3H, m), 4.37(2H, s), 4.41-4.47(1H, m), 4.69-4.80(2H, m), 6.62-6.72(2H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.98-7.06(1H, m), 7.39(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.46-7.55(1H, m), 7.58-7.67(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(14b)(2S)-1-(4-{4-[(1-{[2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基}哌啶-1-基)-2,3-二羥基丙烷-1-酮

於實施例(14a)所獲得的化合物(160 mg)之二氯甲烷(1 mL)與水(500 μ L)之混合溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水，並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無

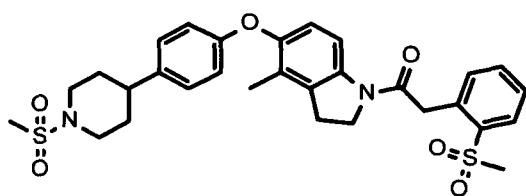
水硫酸鈉乾燥後，藉由減壓下濃縮，獲得呈白色固體之標題化合物(127 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.56-1.67(2H, m), 1.79-1.91(2H, m), 2.12(3H, s), 2.29(3H, d, $J = 9.8$ Hz), 2.35-2.43(1H, m), 2.73-2.82(1H, m), 2.87-2.98(1H, m), 3.13-3.26(5H, m), 3.60-3.67(1H, m), 3.75-3.82(1H, m), 3.88-3.97(1H, m), 4.00-4.04(1H, m), 4.27(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.37(2H, s), 4.47-4.56(1H, m), 4.70-4.80(1H, m), 6.64-6.70(2H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.98-7.04(1H, m), 7.40(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.47-7.54(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 621($M+H$) $^+$ 。

【0179】(實施例 15)

1-(4-甲基-5-{4-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]苯氧基}-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(100 mg)之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加甲磺醯氯(17.3 μL)、三乙基胺(51 μL)，並於室溫攪拌18小時。減壓下將反應液濃縮，並餾除溶媒。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(106 mg)。

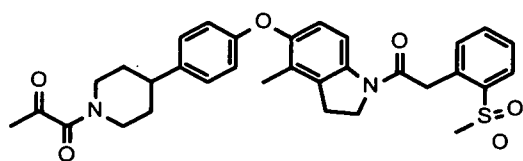
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75-1.87(2H, m),

1.90-1.98(2H, m), 2.13(3H, s), 2.47-2.62(1H, m), 2.70-2.80(2H, m), 2.82(3H, s), 3.12(3H, s), 3.16-3.25(2H, m), 3.87-3.98(2H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 6.77(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.83(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.11(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.49-7.55(1H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 583($M+H$)⁺.

【0180】(實施例16)

1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1,2-二酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(143 mg)之二氯甲烷(4 mL)溶液中添加2-側氧基丙酸(0.027 mL)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(101 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(36.0 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.138 mL)並於室溫攪拌。12小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(131 mg)。

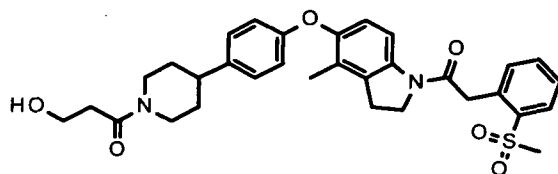
¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 1.60-1.73(2H, m), 1.85-1.98(2H, m), 2.12(3H, s), 2.45(3H, s), 2.70-2.81(2H, m), 3.09-3.24(6H, m), 3.85-3.93(1H, m),

4.25-4.32(2H, m), 4.36(2H, s), 4.62-4.67(1H, m), 6.75-6.85(3H, m), 7.08-7.13(2H, m), 7.35-7.38(1H, m), 7.50-7.55(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.96-7.99(1H, m), 8.06-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 575($M+H$)⁺.

【0181】(實施例17): 於實施例(17b)合成

3-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮



(17a) 1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-3-(丙-2-烯-1-基氧基)丙烷-1-酮

於實施例(1e)所獲得的化合物(300 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)溶液中添加三乙基胺(150 μ L),並於室溫攪拌5分鐘。添加3-烯丙氧基丙酸(81.7 μ L)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪唑鎓(230 mg),並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(213 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.48-1.66(2H, m),

1.81-1.94(2H, m), 2.13(3H, s), 2.57-2.76(4H, m), 3.04-3.25(6H, m), 3.79(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.96-4.05(3H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.73-4.84(1H, m), 5.18(1H, d, $J = 10.4$ Hz), 5.28(1H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.85-5.99(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(17b) 3-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}吡啶-1-基)丙烷-1-酮

於實施例(17a)所獲得的化合物(213 mg)之四氫呋喃(5 mL)溶液中添加1,3-二甲基巴比妥酸(1,3-dimethyl-barbituric acid)(107 mg)、肆(三苯基膦)鈀(0)(20.0 mg)，氮氣環境下，於90℃攪拌7小時。減壓下將反應液濃縮，藉由將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)及胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(147 mg)。

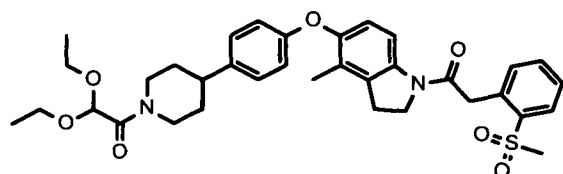
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.64(2H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.13(3H, s), 2.54-2.75(4H, m), 3.06-3.15(4H, m), 3.21(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.48-3.56(1H, m), 3.85-3.95(3H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.75-4.82(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.49-7.54(1H, m), 7.59-7.64(1H, m), 7.97(1H, d, $J =$

8.5 Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 577($M+H$)⁺.

【0182】(實施例18)

2,2-二乙氧基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(300 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)溶液中添加三乙基胺(150 μ L),並於室溫攪拌5分鐘。其次添加二乙氧基乙酸(98.6 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉鎘(230 mg),並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(353 mg)。

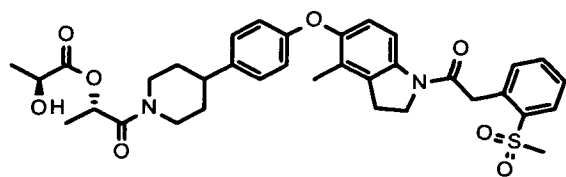
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.20-1.29(6H, m), 1.53-1.66(2H, m), 1.81-1.93(2H, m), 2.13(3H, s), 2.62-2.78(2H, m), 2.95-3.08(1H, m), 3.12(3H, s), 3.14-3.24(2H, m), 3.55-3.67(2H, m), 3.68-3.80(2H, m), 4.28(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.48-4.58(1H, m), 4.63-4.73(1H, m), 4.99(1H, s), 6.74-6.86(3H, m), 7.05-7.14(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.48-7.55(1H,

m), 7.58-7.67(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 635($M+H$)⁺.

【0183】(實施例19)

(2S)-2-羥基丙酸(2S)-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-1-側氧基丙烷-2-基酯



於實施例(1e)所獲得的化合物(150 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加三乙基胺(77 μ L),並於室溫攪拌5分鐘。其次添加L-乳酸(35.7 μ L)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎧(115 mg),並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯乙烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(26.6 mg)。

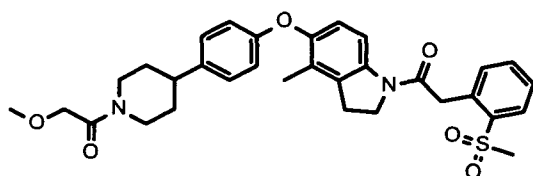
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.47-1.60(8H, m), 1.83-1.95(2H, m), 2.13(3H, s), 2.64-2.78(2H, m), 3.09-3.14(4H, m), 3.16-3.26(3H, m), 3.84-3.96(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.35-4.38(3H, m), 4.66-4.78(1H, m), 5.45-5.55(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.06-7.14(2H, m), 7.33-7.38(1H, m), 7.49-7.57(1H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$

Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 649($M+H$)⁺.

【0184】(實施例 20)

2-甲氧基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(200 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)溶液中添加三乙基胺(205 μ L),並於室溫攪拌5分鐘。其次添加甲氧基乙酸(34.2 μ L)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎧(153 mg),並於室溫攪拌15小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(125 mg)。

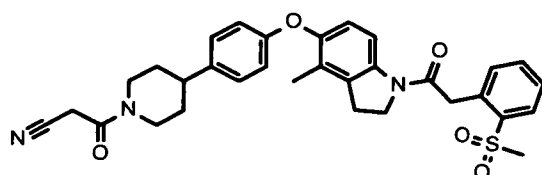
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.53-1.66(2H, m), 1.84-1.94(2H, m), 2.13(3H, s), 2.60-2.79(2H, m), 3.03-3.14(4H, m), 3.16-3.26(2H, m), 3.46(3H, s), 3.93-4.03(1H, m), 4.06-4.21(2H, m), 4.28(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.69-4.77(1H, m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.47-7.55(1H, m), 7.58-7.64(1H,

m), 7.97(1H, d, J = 7.9 Hz), 8.07(1H, d, J = 7.9 Hz).

MS(APCI) m/z: 577(M+H)⁺.

【0185】(實施例21)

3-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈



於2-氰基乙酸(100 mg)之二氯甲烷(3 mL)溶液中添加草醯氯(151 μ L)、N,N-二甲基甲醯胺(9.05 μ L)，並於室溫攪拌1小時。減壓下將反應液濃縮，獲得為茶色油狀物之粗製的2-氰基乙醯氯(121 mg)。

於實施例(1e)所獲得的化合物(61.9 mg)之二氯甲烷(3 mL)溶液中依序添加上述2-氰基乙醯氯(121 mg)、三乙基胺(240 μ L)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(40.6 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.53-1.72(1H, m), 1.86-2.01(2H, m), 2.12(3H, s), 2.66-2.80(2H, m), 3.12(3H, s), 3.18-3.36(3H, m), 3.52(2H, d, J = 3.1 Hz), 3.78-3.86(1H, m), 4.29(2H, t, J = 8.2 Hz), 4.36(2H, s), 4.68-4.78(1H, m), 6.77(1H, d, J = 8.5 Hz), 6.82(2H, d, J =

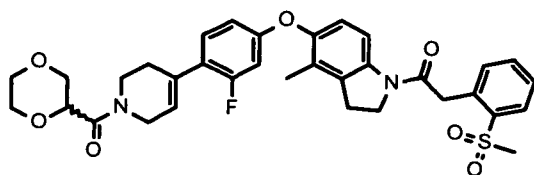
8.5 Hz), 7.10(3H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.48-7.57(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 572($M+H$)⁺。

【0186】(實施例 22)

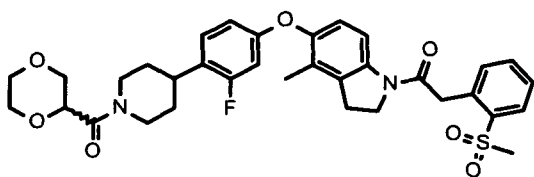
(實施例 22-1): 於實施例(22a)合成

1-(5-{ 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-3-氟苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(實施例 22-2): 於實施例(22b)合成

1-(5-{ 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]-3-氟苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(22a) 1-(5-{ 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-3-氟苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於 1-[5-(4-溴-3-氟苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮(65.5 mg)、實施例(103b)所獲得的化合物(61.3 mg)之 1,2-二甲氧基乙烷(3

mL)溶液中添加碳酸鈉(40.2 mg)之水溶液(1 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(10.3 mg)，以微波反應裝置，使於130℃反應40分鐘。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(34.1 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.10(3H, s), 2.43-2.68(2H, br m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.64-3.89(7H, m), 3.93-4.00(1H, m), 4.20-4.39(1H, m), 4.21-4.37(6H, m), 5.89(1H, br s), 6.54(1H, d, $J = 11.0$ Hz), 6.63(1H, d, $J = 11.0$ Hz), 6.82(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.13(1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.37(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.63(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 8.01(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(22b) 1-(5- { 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]-3-氟苯氧基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

將實施例(22a)所獲得的化合物(34.1 mg)溶解於四氫呋喃(2 mL)及乙酸乙酯(2 mL)，添加7.5%鈮碳(7.0 mg)並於氫氣環境下，於室溫攪拌15小時。於反應液中添加乙酸乙酯並濾除不溶物，將濾液於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(28.3 mg)。

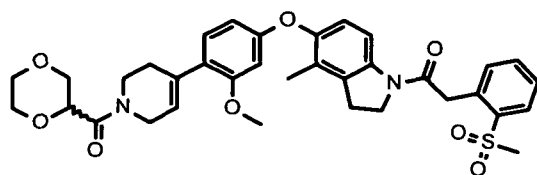
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.57-1.75(2H, m), 1.81-1.96(2H, m), 2.10(3H, s), 2.24-2.35(1H, m), 2.58-2.72(1H, m), 2.98-3.14(4H, m), 3.17-3.25(2H, m), 3.68-3.90(5H, m), 3.91-3.97(1H, m), 4.02-4.16(1H, m), 4.27-4.38(5H, m), 4.67-4.77(1H, m), 6.50-6.57(1H, m), 6.60-6.64(1H, m), 6.78-6.82(1H, m), 7.01-7.10(1H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.49-7.56(1H, m), 7.60-7.65(1H, m), 8.00(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.06-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 637($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0187】(實施例23)

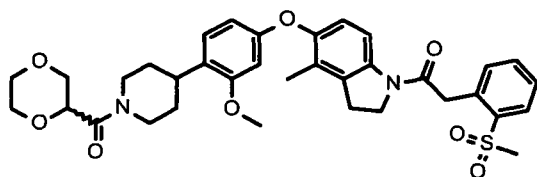
(實施例23-1): 於實施例(23b)合成

1-(5-{4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-3-甲氧基苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(實施例23-2): 於實施例(23c)合成

1-(5-{4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]-3-甲氧基苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(23a) 1-[5-(4-溴-3-甲氧基苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫

-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(7a)所獲得的化合物(400 mg)之二氯甲烷(4 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，並於室溫攪拌2小時30分鐘。將反應液濃縮，獲得粗製之5-(4-溴-3-甲氧基苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶鹽酸鹽(336 mg)。

於獲得的化合物(336 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中添加N-甲基咪啉(0.202 mL)，並於室溫攪拌15分鐘。於反應液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪啉鎢(382 mg)及[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號142336-20-7)(256 mg)，並於室溫攪拌16小時30分鐘。減壓下濃縮反應液，殘渣以矽膠管柱層析(二氯甲烷/己烷→乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈無色固體之標題化合物(534 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.11(3H, s), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.84(3H, s), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 6.25-6.29(1H, m), 6.54-6.56(1H, m), 6.80(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.34-7.39(2H, m), 7.50-7.55(1H, m), 7.60-7.65(1H, m), 7.99(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.06-8.09(1H, m).

MS(APCI) m/z : 530($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(23b) 1-(5-{4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-3-甲氧基苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(23a)所獲得的化合物(70.0 mg)及實施例

(103b)所獲得的化合物(64.0 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(3 mL)溶液中添加碳酸鈉(40.2 mg)之水溶液(1 mL),並於室溫攪拌5分鐘。其次添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(10.8 mg),以微波反應裝置,使於130℃反應1小時。將反應液冷卻至室溫後,添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(40.6 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.13(3H, s), 2.46-2.62(2H, br m), 3.13(3H, s), 3.18-3.26(2H, m), 3.59-3.91(10H, m), 3.92-3.99(1H, m), 4.07-4.22(1H, m), 4.24-4.40(6H, m), 5.69-5.78(1H, m), 6.26-6.34(1H, m), 6.52(1H, br s), 6.81(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.00(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.60-7.64(1H, m), 7.99(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(23c) 1-(5-{4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]-3-甲氧基苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

將實施例(23b)所獲得的化合物(35.2 mg)溶解於四氫呋喃(2 mL)及乙酸乙酯(2 mL),添加7.5%鈹碳(7.0 mg)並於氫氣環境下,於室溫攪拌15小時。於反應液中添加乙酸乙酯,濾除不溶物,將濾液於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化,獲得

呈白色固體之標題化合物(31.3 mg)。

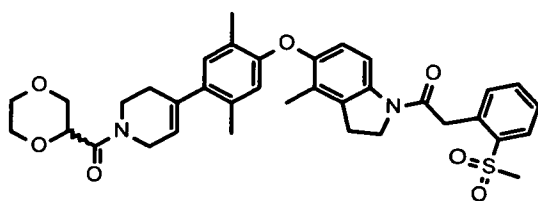
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.54-1.66(2H, m), 1.78-1.97(2H, m), 2.14(3H, s), 2.23-2.34(1H, m), 2.58-2.75(1H, m), 3.05-3.15(4H, m), 3.18-3.25(2H, m), 3.64-3.98(9H, m), 4.03-4.15(1H, m), 4.24-4.39(5H, m), 4.63-4.76(1H, m), 6.28-6.33(1H, m), 6.48-6.53(1H, m), 6.75-6.82(1H, m), 6.91-7.03(1H, m), 7.33-7.40(1H, m), 7.47-7.55(1H, m), 7.59-7.67(1H, m), 7.93-7.99(1H, m), 8.05-8.11(1H, m).

MS(APCI) m/z : 649($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0188】(實施例24)

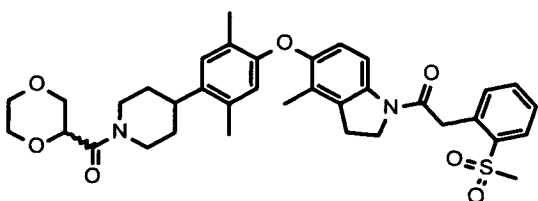
(實施例24-1): 於實施例(24c)合成

1-(5-{ 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-2,5-二甲基苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(實施例24-2): 於實施例(24d)合成

1-(5-{ 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]-2,5-二甲基苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(24a) 5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

於1-溴-2,5-二甲基-4-碘苯(1.50 g)及5-羥基-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg)之1,4-二噁烷(9 mL)溶液中添加碘化銅(I)(22.9 mg)、N,N-二甲基甘氨酸(24.8 mg)及碳酸鉍(1.57 g)，並於100℃攪拌4小時30分鐘。冷卻至室溫後靜置一晚，再度於100℃攪拌9小時，將反應液以矽藻土過濾。將獲得的濾液於減壓下濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(二氯甲烷/己烷)純化，獲得呈淡黃色非晶形固體之標題化合物(587 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56(9H, s), 2.07(3H, s), 2.20-2.27(6H, m), 3.03(2H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.99-4.08(2H, m), 6.40-6.48(1H, m), 6.58-6.71(1H, m), 7.19-7.70(2H, m)。

(24b) 1-[5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(24a)所獲得的化合物(300 mg)之二氯甲烷(4 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，並於室溫攪拌1小時。將反應液濃縮，獲得粗製之5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶鹽酸鹽(312 mg)。

於獲得的化合物(312 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)溶液中添加N-甲基咪啉(0.153 mL)，並於室溫攪拌15分鐘。於反應液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉鎘(288 mg)及[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號142336-20-7)(193 mg)，並於室溫攪拌18

小時30分鐘。減壓下濃縮反應液，殘渣以矽膠管柱層析(二氯甲烷/己烷→乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈無色固體之標題化合物(383 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.13(3H, s), 2.21-2.30(6H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.28(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 6.49(1H, s), 6.61(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.34-7.38(2H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.59-7.64(1H, m), 7.94(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.05-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 528($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(24c) 1-(5-{4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-2,5-二甲基苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(24b)所獲得的化合物(70.0 mg)、實施例(103b)所獲得的化合物(64.2 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(3 mL)溶液中添加碳酸鈉(42.1 mg)之水溶液(1 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(10.8 mg)，以微波反應裝置，使於130℃反應1小時。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(31.1 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.15(6H, d, $J = 11.6$ Hz), 2.24(3H, s), 2.31-2.52(2H, m), 3.12(3H, s), 3.23(2H,

t, $J = 8.5$ Hz), 3.60-3.92(7H, m), 3.94-4.02(1H, m), 4.06-4.18(1H, m), 4.19-4.38(6H, m), 5.50-5.60(1H, m), 6.45(1H, s), 6.62(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.92(1H, s), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.61(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.94(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(24d) 1-(5- { 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]-2,5-二甲基苯氧基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

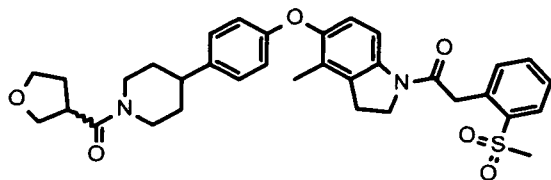
將實施例(24c)所獲得的化合物(31.1 mg)溶解於四氫呋喃(2 mL)及乙酸乙酯(2 mL)，添加7.5%鈀碳(7.0 mg)並於氫氣環境下，於室溫攪拌15小時。於反應液中添加乙酸乙酯，並濾除不溶物，將濾液於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(19.3 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62-1.73(2H, m), 1.76-1.88(2H, m), 2.16(3H, s), 2.22(6H, s), 2.59-2.72(1H, m), 2.81-2.94(1H, m), 3.09(3H, s), 3.18-3.26(2H, m), 3.66-4.01(7H, m), 4.10-4.18(1H, m), 4.25-4.40(5H, m), 4.68-4.78(1H, m), 6.46(1H, s), 6.57(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.94-7.02(1H, m), 7.33-7.39(1H, m), 7.47-7.56(1H, m), 7.61-7.62(1H, m), 7.92(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 8.5$ Hz)。

MS(APCI) m/z : 647($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0189】(實施例25)

2-[2-(甲 基 磺 醯 基) 苯 基]-1-(4-甲 基 -5-{ 4-[1-(四 氫 呋 喃 -3-基 羰 基) 哌 啶 -4-基] 苯 氧 基 } -2,3-二 氫 -1H-吡 啶 -1-基) 乙 酮



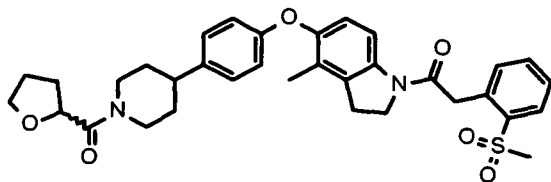
於實施例(1e)所獲得的化合物(60.0 mg)之 N,N-二 甲 基 甲 醯 胺 (3 mL)溶 液 中 添 加 三 乙 基 胺 (31 μ L)， 並 於 室 溫 攪 拌 5 分 鐘 。 其 次 四 氫 -3-呋 喃 酸 (12.7 μ L)、 氯 化 4-(4,6-二 甲 氧 基 -1,3,5-三 吡 啶 -2-基)-4-甲 基 咪 啶 鎘 (46.0 mg)， 並 於 室 溫 攪 拌 18 小 時 。 於 反 應 液 中 添 加 水 並 以 乙 酸 乙 酯 提 取 。 有 機 層 以 水 及 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 ， 以 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 後 ， 於 減 壓 下 濃 縮 。 將 獲 得 的 殘 渣 以 矽 膠 管 柱 層 析 (乙 酸 乙 酯 / 二 氯 甲 烷) 純 化 ， 獲 得 呈 白 色 固 體 之 標 題 化 合 物 (57.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48-1.62(2H, m), 1.85-1.99(2H, m), 2.05-2.17(4H, m), 2.18-2.36(1H, m), 2.57-2.77(2H, m), 3.06-3.32(7H, m), 3.83-3.95(3H, m), 3.99-4.07(2H, m), 4.28(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.72-4.85(1H, m), 6.76(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33-7.39(1H, m), 7.50-7.54(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.05-8.09(1H, m).

MS(APCI) m/z : 603($M+H$) $^+$ 。

【 0190 】 (實 施 例 26)

2-[2-(甲基磺醯基)苯基]-1-(4-甲基-5-{4-[1-(四氫呋喃-2-基羰基)哌啶-4-基]苯氧基}-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)乙酮



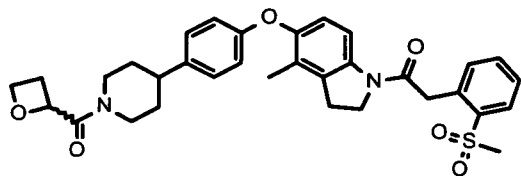
於實施例(1e)所獲得的化合物(60.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(31 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加四氫呋喃-2-甲酸(12.8 μ L)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(46.0 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(53.4 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59-1.75(2H, m), 1.82-1.94(2H, m), 1.99-2.17(5H, m), 2.23-2.35(1H, m), 2.59-2.76(2H, m), 3.02-3.15(4H, m), 3.16-3.26(3H, m), 3.82-3.92(1H, m), 3.93-4.03(1H, m), 4.14-4.21(1H, m), 4.28(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.61-4.70(1H, m), 4.70-4.78(1H, m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.10(2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.31-7.40(1H, m), 7.48-7.55(1H, m), 7.59-7.64(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz)。

MS(APCI) m/z : 603($M+H$) $^+$ 。

【0191】(實施例 27)

1-(4-甲基-5-{4-[1-(氧呔-2-基羰基)哌啶-4-基]苯氧基}-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



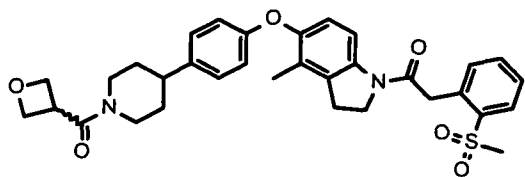
於實施例(1e)所獲得的化合物(60 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(31 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加氧呔-2-甲酸(13.6 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉鎘(46.0 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(44.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.71(2H, m), 1.80-1.93(2H, m), 2.12(3H, s), 2.63-2.88(3H, m), 2.99-3.25(7H, m), 3.74-3.88(1H, m), 4.28(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.54-4.62(1H, m), 4.64-4.77(2H, m), 5.38(1H, q, $J = 8.1$ Hz), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04-7.12(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.58-7.66(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 589($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0192】(實施例 28)

1-(4-甲基-5-{4-[1-(氧呋-3-基羰基)哌啶-4-基]苯氧基}-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(60.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(31 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次氧呋-3-甲酸(13.6 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(46.0 mg)，並於室溫攪拌15小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(19.9 mg)。

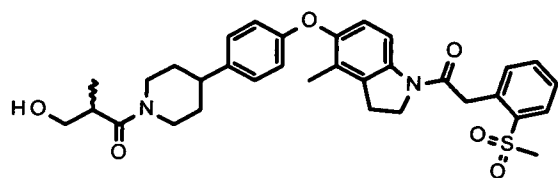
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49-1.65(2H, m), 1.84-1.93(2H, m), 2.12(3H, s), 2.60-2.76(2H, m), 3.03-3.14(4H, m), 3.21(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.34-3.45(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.76-4.86(3H, m), 4.92-5.01(2H, m), 6.73-6.86(4H, m), 7.08(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.49-7.57(1H, m), 7.57-7.67(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 589($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0193】(實施例29)：於實施例(29b)合成

3-羥基-2-甲基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)]

基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基} 哌啶-1-基)丙烷-1-酮



(29a) 3-(苄氧基)-2-甲基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮

於實施例(1e)所獲得的化合物(60.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(31 μ L),並於室溫攪拌5分鐘。其次添加3-苄氧基-2-甲基丙酸(25.8 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪唑鎓(46.0 mg),於室溫攪拌15小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(62.6 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15(3H, dd, $J = 13.1$, 7.0 Hz), 1.56-1.67(2H, m), 1.76-1.95(2H, m), 2.13(3H, s), 2.55-2.77(2H, m), 3.03-3.15(5H, m), 3.21(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.42-3.56(1H, m), 3.69-3.80(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.43-4.61(2H, m), 4.76-4.88(1H, m), 6.70-6.84(3H, m), 6.92-7.02(1H, m), 7.09(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.28-7.39(5H, m), 7.52(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H,

d, $J = 6.7$ Hz)。

(29b) 3-羥基-2-甲基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}吡啶-1-基)丙烷-1-酮

將實施例(29a)所獲得的化合物(62.6 mg)溶解於乙醇(3 mL)及乙酸乙酯(4 mL)，添加7.5%鈀碳(12.5 mg)並於氫氣環境下，於室溫攪拌18小時。追加7.5%鈀碳(12.5 mg)後，於60°C 氫氣環境下，再攪拌6小時。於反應液中添加乙酸乙酯並濾除不溶物，將濾液於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷→甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(32.1 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.18(3H, dd, $J = 14.6$, 7.3 Hz), 1.53-1.67(2H, m), 1.84-1.98(2H, m), 2.13(3H, s), 2.54-2.76(2H, m), 2.84-2.93(1H, m), 3.12(3H, s), 3.15-3.29(3H, m), 3.70-3.79(2H, m), 3.96-4.06(1H, m), 4.28(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.74-4.85(1H, m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.34-7.38(1H, m), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

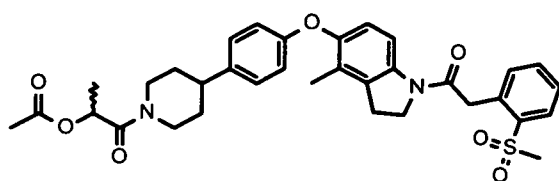
MS(APCI) m/z : 591($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0194】(實施例30)

(實施例30-1)：實施例(30a)合成

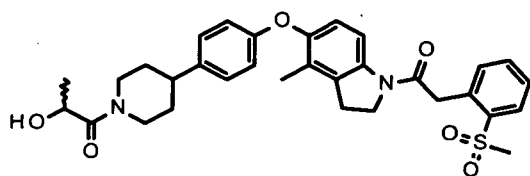
乙酸1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}吡啶-1-基)-1-

側氧基丙烷-2-基酯



(實施例 30-2)：於實施例(30b)合成

2-羥基-1-(4-{ 4-[(4-甲基-1-{ [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮



(30a) 乙酸 1-(4-{ 4-[(4-甲基-1-{ [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-1-側氧基丙烷-2-基酯

於實施例(1e)所獲得的化合物(150 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加三乙基胺(77 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加(±)-2-乙醯氧基丙酸(37.4 μ L)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎧(115 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(77.5 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42-1.49(3H, m), 1.51-1.63(2H, m), 1.83-1.98(2H, br m), 2.13(3H, s),

2.14(3H, s), 2.63-2.79(2H, m), 3.08-3.26(6H, m), 3.88-3.99(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.70-4.79(1H, br m), 5.40-5.50(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.79-6.88(2H, m), 7.05-7.15(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.50-7.54(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.3$ Hz)。

(30b) 2-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮

於實施例(30a)所獲得的化合物(31.7 mg)之四氫呋喃(4 mL)與甲醇(1 mL)之混合溶液中添加1N氫氧化鈉水溶液(188 μ L)，於室溫攪拌18小時。於減壓下餾除溶媒，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(56.8 mg)。

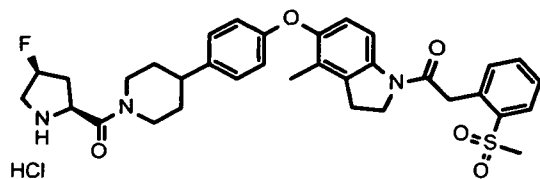
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35(3H, dd, $J = 13.4$, 6.7 Hz), 1.57-1.67(2H, m), 1.86-1.98(2H, m), 2.12(3H, s), 2.68-2.79(2H, m), 3.09-3.25(6H, m), 3.79-3.86(1H, m), 3.90-3.98(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.45-4.55(1H, m), 4.68-4.80(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80-6.85(2H, m), 7.05-7.12(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.47-7.55(1H, m), 7.59-7.64(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz)。

MS(APCI) m/z : 577($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0195】(實施例31)

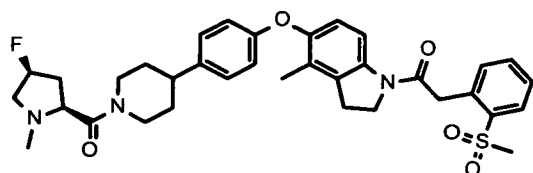
(實施例31-1)：於實施例(31b)合成

1- { 5-[4-(1- { [(2S,4S)-4-氟吡咯啉-2-基]羰基} 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基} -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽



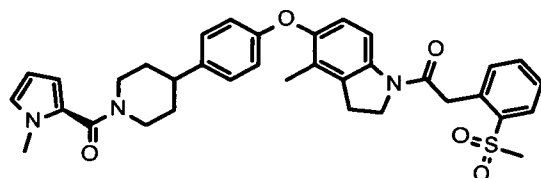
(實施例 31-2)：於實施例(31c)合成

1- { 5-[4-(1- { [(2S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基]羰基} 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基} -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(實施例 31-3)：於實施例(31d)合成

1-[4-甲基-5-(4- { 1-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]哌啶-4-基} 苯氧基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(31a) (2S,4S)-4-氟-2-[(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基} -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基} 哌啶-1-基)羰基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

於實施例(1e)所獲得的化合物(300 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)溶液中添加三乙基胺(150 μ L)，並於室溫

攪拌5分鐘。其次添加N-三級丁氧基羰基-順式-4-氟-L-脯胺酸(155 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(230 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(338 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48(9H, s), 1.52-1.66(2H, br m), 1.81-1.97(2H, br m), 2.13(3H, s), 2.17-2.32(1H, m), 2.34-2.57(1H, br m), 2.60-2.79(2H, br m), 3.03-3.27(6H, m), 3.72-3.99(3H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.61-4.87(2H, m), 5.15(0.5H, br s), 5.29(0.5H, br s), 6.73-6.87(3H, m), 7.01-7.14(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(31b) 1- { 5-[4-(1- { [(2S,4S)-4-氟吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽

於實施例(31a)所獲得的化合物(338 mg)之二氯甲烷(1 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，並於室溫攪拌5小時。於減壓下餾除溶媒，藉由將析出的固體以乙酸乙酯洗淨，獲得呈白色固體之標題化合物(308 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.61-1.74(2H, m), 1.85-1.96(2H, m), 2.13(3H, s), 2.68-2.79(2H, m),

2.80-2.92(1H, m), 3.02-3.25(8H, m), 3.41-3.56(1H, m), 3.84-4.00(2H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.72-4.86(1H, m), 5.04-5.18(0.5H, br m), 5.22-5.29(0.5H, br m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.79-6.85(2H, m), 7.04-7.15(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 620($M+H$)⁺。

(31c) 1- { 5-[4-(1- { [(2S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基]羰基} 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基} -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

將實施例(31b)所獲得的化合物(308 mg)溶解於甲醇(6 mL)及二氯甲烷(2 mL)溶液，添加7.5%鈀碳(75.0 mg)、37%甲醛液(1.75 mL)、鹽酸(288 μ L)並於氫氣環境下，於室溫攪拌18小時。於反應液中添加乙酸乙酯並濾除不溶物後，將濾液於減壓下濃縮。於獲得的殘渣中添加1N氫氧化鈉水溶液而中和，以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(262 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.56-1.67(2H, m), 1.85-1.94(2H, m), 2.13(3H, s), 2.17-2.32(1H, m), 2.39(3H, s), 2.52-2.78(3H, br m), 2.98-3.15(6H, m), 3.17-3.26(2H, m), 3.29-3.47(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.53-4.60(0.5H, br m), 4.63-4.72(0.5H,

br m), 4.75-4.85(1H, m), 5.04-5.11(0.5H, br m), 5.16-5.25(0.5H, br m), 6.74-6.85(3H, m), 7.10(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 634($M+H$)⁺.

(31d) 1-[4-甲基-5-(4-{1-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]哌啶-4-基}苯氧基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

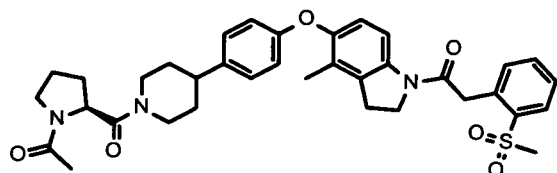
於實施例(31c)所獲得的化合物(262 mg)之氯仿(15 mL)溶液中歷經2小時以3次添加2,3-二氫-5,6-二氰基-1,4-苯醌(197 mg), 於75°C攪拌6小時。於反應液中添加水, 並以二氯甲烷提取。有機層以水洗淨3次及以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化, 獲得呈白色固體之標題化合物(34.7 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.59-1.73(2H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.13(3H, s), 2.69-2.79(1H, m), 2.92-3.04(2H, m), 3.12(3H, s), 3.17-3.26(2H, m), 3.80(3H, s), 4.29(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.59-4.70(2H, m), 6.07-6.10(1H, m), 6.35-6.37(1H, m), 6.68-6.71(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.12(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.34-7.38(1H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 612($M+H$)⁺。

【0196】(實施例32)

1- { 5-[4-(1- { [(2S)-1-乙醯基吡咯啉-2-基]羰基 } 吡啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(200 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(100 μ L),並於室溫攪拌5分鐘。其次添加N-乙醯基-L-脯胺酸(69.7 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉鎘(153 mg),並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(186 mg)。

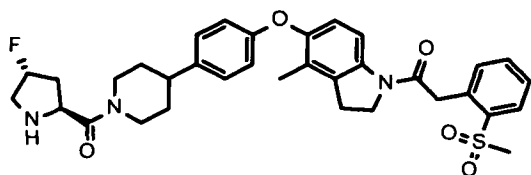
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.54-1.74(2H, m), 1.80-2.03(5H, m), 2.09-2.22(7H, m), 2.57-2.76(2H, m), 3.07-3.32(6H, m), 3.48-3.58(1H, m), 3.67-3.76(1H, m), 4.02-4.15(1H, m), 4.29(2H, t, J = 8.2 Hz), 4.36(2H, s), 4.68-4.79(1H, m), 4.87-4.98(1H, m), 6.74-6.87(3H, m), 7.06-7.17(2H, m), 7.36(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.52(1H, t, J = 7.3 Hz), 7.62(1H, t, J = 7.3 Hz), 7.97(1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07(1H, d, J = 7.9 Hz).

MS(APCI) m/z : 644($M+H$)⁺。

【0197】(實施例33)

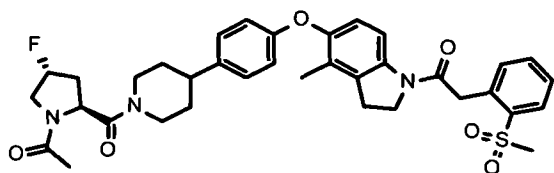
(實施例33-1)：於實施例(33b)合成

1- { 5-[4-(1- { [(2S,4R)-4-氟吡咯啉-2-基]羰基} 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基} -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(實施例33-2)：於實施例(33c)合成

1- { 5-[4-(1- { [(2S,4R)-1-乙醯基-4-氟吡咯啉-2-基]羰基} 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基} -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(33a) (2S,4R)-4-氟-2-[(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基} -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基} 哌啶-1-基)羰基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

於實施例(1e)所獲得的化合物(300 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加三乙基胺(150 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加N-三級丁氧基羰基-反式-4-氟-L-脯氨酸(155 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(230 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽

水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈黃色油狀物之標題化合物(327 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47(9H, s), 1.51-1.75(2H, m), 1.80-2.02(2H, m), 2.07-2.27(4H, m), 2.38-2.59(1H, m), 2.61-2.79(2H, m), 3.12(3H, s), 3.15-3.27(3H, m), 3.58-4.07(3H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.69-4.98(2H, m), 5.10-5.35(1H, m), 6.73-6.88(3H, m), 7.02-7.16(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(33b) 1- { 5-[4-(1- { [(2S,4R)-4-氟吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(33a)所獲得的化合物(278 mg)之二氯甲烷(1.5 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(3 mL)，並於室溫攪拌5小時。於減壓下餾除溶媒，於殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液而中和，以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮而獲得呈白色固體之標題化合物(155 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59-1.75(2H, m), 1.86-1.97(2H, m), 2.13(3H, s), 2.27-2.44(1H, m), 2.64-2.80(2H, m), 3.05-3.26(9H, m), 3.31-3.51(1H, m), 3.99-4.07(1H, m), 4.16-4.26(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.71-4.82(1H, m), 5.18-5.24(0.5H, br

m), 5.33-5.38(0.5H, br m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80-6.85(2H, m), 7.03-7.14(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS(APCI) m/z : 620($M+H$)⁺.

(33c) 1- { 5-[4-(1- { [(2S,4R)-1-乙醯基-4-氟吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

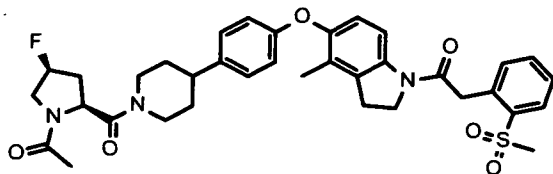
於實施例(33b)所獲得的化合物(30.0 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加乙酸酐(54.9 μ L), 並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水, 以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷 $\rightarrow$ 甲醇/二氯甲烷)純化, 獲得呈白色固體之標題化合物(33.2 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.46-1.60(2H, m), 1.95-2.15(10H, m), 2.62-2.78(2H, m), 3.06-3.15(4H, m), 3.15-3.26(2H, m), 3.76-4.00(2H, m), 4.04-4.32(3H, m), 4.36(2H, s), 4.63-4.78(1H, m), 5.01-5.13(1H, m), 5.23-5.29(0.5H, m), 5.36-5.44(0.5H, m), 6.70-6.84(3H, m), 7.02-7.16(2H, m), 7.32-7.40(1H, m), 7.47-7.55(1H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.92-7.99(1H, m), 8.02-8.09(1H, m).

MS(APCI) m/z : 662($M+H$)⁺.

【0198】(實施例34)

1- { 5-[4-(1- { [(2S,4S)-1-乙醯基-4-氟吡咯啉-2-基] 羰基 } 吡啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(50.0 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加三乙基胺(22.0 μ L)、乙酸酐(91.5 μ L)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(55.1 mg)。

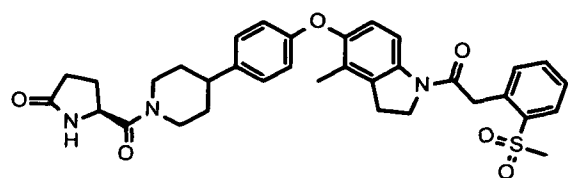
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.70(2H, m), 1.78-2.02(3H, m), 2.13(6H, s), 2.17-2.35(1H, m), 2.63-2.77(2H, m), 3.12(3H, s), 3.15-3.28(3H, m), 3.83-4.06(3H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.37(2H, s), 4.65-4.80(1H, m), 4.96-5.08(1H, m), 5.22-5.29(0.6H, m), 5.37-5.41(0.4H, m), 6.73-6.86(3H, m), 7.07-7.15(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 662($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0199】(實施例35)：於實施例(35b)合成

(5S)-5-[4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]

乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)
羰基]吡咯啉-2-酮



(35a) (2S)-2-[(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)羰基]-5-側氧基吡咯啉-1-甲酸苄酯

於實施例(1e)所獲得的化合物(200 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)溶液中添加三乙基胺(100 μ L),並於室溫攪拌5分鐘。其次添加苄氧基-L-焦麩胺酸(116 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎘(153 mg),並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(221 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.65(2H, m), 1.81-2.00(2H, m), 2.12(3H, t, $J = 8.9$ Hz), 2.22-2.36(1H, m), 2.43-2.56(1H, m), 2.60-2.83(3H, m), 3.12(3H, s), 3.16-3.27(3H, m), 3.84-3.95(1H, m), 4.07-4.16(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.67-4.75(1H, m), 5.00-5.10(1H, m), 5.19-5.35(2H, m), 6.71-6.84(3H, m), 6.98-7.05(1H, m), 7.09(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22-7.40(6H, m), 7.50-7.55(1H, m), 7.57-7.67(1H, m), 7.95-8.00(1H,

m), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(35b)(5S)-5-[(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)羰基]吡咯啉-2-酮

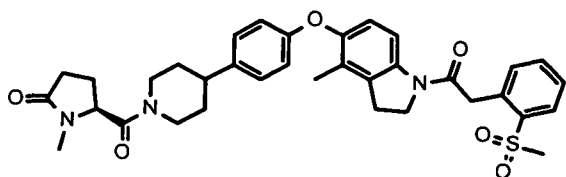
將實施例(35a)所獲得的化合物(221 mg)溶解於甲醇(3 mL)及乙酸乙酯(3 mL)，添加7.5%鈀碳(44.5 mg)並於氫氣環境下，於室溫攪拌6小時。於反應液中添加乙酸乙酯並濾除不溶物，將濾液於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(162 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56-1.69(2H, m), 1.87-1.99(2H, m), 2.08-2.21(4H, m), 2.33-2.57(3H, m), 2.66-2.79(2H, m), 3.12(3H, s), 3.15-3.26(3H, m), 3.82-3.91(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.50-4.58(1H, m), 4.69-4.80(1H, m), 5.81(1H, br s), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.47-7.55(1H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

MS(APCI) m/z : 616($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0200】(實施例36)

(5S)-1-甲基-5-[(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)羰基]吡咯啉-2-酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(200 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)溶液中添加三乙基胺(100 μ L),並於室溫攪拌5分鐘。其次添加以文獻記載之方法(Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20, 5080)合成的1-甲基-5-側氧基-L-脯胺酸(66.2 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(153 mg),並於室溫攪拌18小時。於反應混合物中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷 $\rightarrow$ 甲醇/二氯甲烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(5.3 mg)。

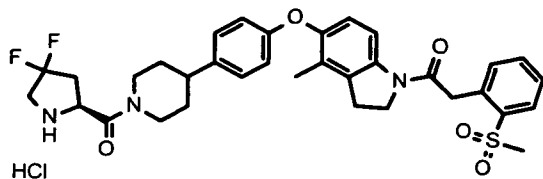
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.68(2H, m), 1.89-2.02(3H, m), 2.13(3H, s), 2.29-2.42(2H, m), 2.46-2.59(1H, m), 2.65-2.79(2H, m), 2.85(3H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.12(3H, s), 3.16-3.28(3H, m), 3.86-3.96(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.41-4.46(1H, m), 4.72-4.82(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80-6.87(2H, m), 7.07-7.13(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.49-7.53(1H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 630($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0201】(實施例37)

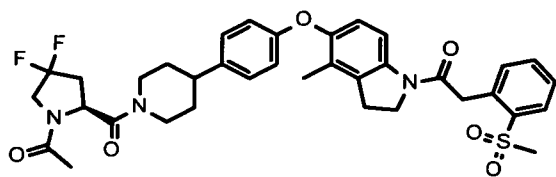
(實施例 37-1)：於實施例(37b)合成

1- { 5-[4-(1- { [(2S)-4,4-二氟吡咯啉-2-基]羰基 } 吡啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽



(實施例 37-2)：於實施例(37c)合成

1- { 5-[4-(1- { [(2S)-1-乙醯基-4,4-二氟吡咯啉-2-基]羰基 } 吡啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(37a) (2S)-4,4-二氟-2-[(4- { 4-[4-(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡啶-1-基)羰基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

於實施例(1e)所獲得的化合物(524 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加三乙基胺(270 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加N-三級丁氧基羰基-4,4-二氟-L-脯氨酸(292 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(402 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈

白色固體之標題化合物 (515 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.50-1.73 (2H, m), 1.81-1.99 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.21-2.49 (1H, m), 2.58-2.78 (3H, m), 3.06-3.32 (6H, m), 3.78-4.04 (3H, m), 4.28 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36 (2H, s), 4.67-4.83 (1H, m), 4.86-4.99 (1H, m), 6.72-6.88 (3H, m), 7.02-7.15 (2H, m), 7.32-7.40 (1H, m), 7.47-7.56 (1H, m), 7.57-7.65 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 6.7$ Hz)。

(37b) 1- { 5-[4-(1- { [(2S)-4,4-二氟吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽

於實施例 (37a) 所獲得的化合物 (515 mg) 之二氯甲烷 (1 mL) 溶液中添加 4N 鹽酸二噁烷溶液 (2 mL)，並於室溫攪拌 4 小時。於減壓下餾除溶媒，藉由將析出的固體以乙酸乙酯洗淨，獲得呈白色固體之標題化合物 (484 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.39-1.69 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.53-2.69 (1H, m), 2.72-2.83 (2H, m), 2.92-3.23 (7H, m), 3.62-3.87 (3H, m), 4.23-4.36 (4H, m), 4.43-4.54 (1H, m), 4.96 (0.5H, t, $J = 8.5$ Hz), 5.04 (0.5H, t, $J = 8.5$ Hz), 6.71-6.83 (3H, m), 7.14-7.26 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.55-7.60 (1H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

MS (APCI) m/z : 638 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(37c) 1- { 5-[4-(1- { [(2S)-1-乙醯基-4,4-二氟吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

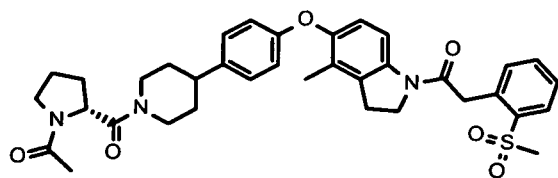
於實施例(37b)所獲得的化合物(32.7 mg)之二氯甲烷(3 mL)溶液中添加三乙基胺(14.0 μ L)、乙酸酐(5.82 μ L)，並於室溫攪拌3小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(17.2 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.67(2H, m), 1.82-2.19(10H, m), 2.59-2.81(2H, m), 3.12(2H, s), 3.16-3.28(6H, m), 3.46-3.56(1H, m), 4.24-4.32(2H, m), 4.36(2H, s), 4.66-4.78(1H, m), 5.05-5.17(1H, m), 6.74-6.87(3H, m), 7.06-7.15(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.49-7.55(1H, m), 7.58-7.68(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 680($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0202】(實施例38)

1- { 5-[4-(1- { [(2R)-1-乙醯基吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(150 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)溶液中添加三乙基胺(77.0 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加N-乙醯基-D-脯胺酸(59.3 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(115 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(109 mg)。

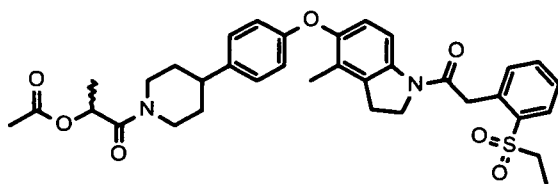
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.54-1.74(2H, m), 1.80-2.03(5H, m), 2.09-2.22(7H, m), 2.57-2.76(2H, m), 3.07-3.32(6H, m), 3.48-3.58(1H, m), 3.67-3.76(1H, m), 4.02-4.15(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.68-4.79(1H, m), 4.87-4.98(1H, m), 6.74-6.87(3H, m), 7.06-7.17(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 644($M+H$) $^+$ 。

【0203】(實施例39)

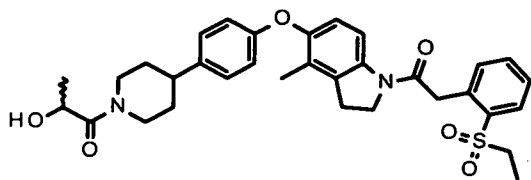
(實施例39-1)：於實施例(39a)合成

乙酸1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-1-側氧基丙烷-2-基酯



(實施例 39-2)：於實施例(39b)合成

2-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮



(39a) 乙酸 1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-1-側氧基丙烷-2-基酯

於實施例(2d)所獲得的化合物(60.0 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(30.0 μ L)，並於室溫攪拌 5 分鐘。其次添加氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪啉鎗(44.9 mg)及(±)-2-乙醯氧基丙酸(14.6 mg)，並於室溫攪拌 18 小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(40.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.26(3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.43-1.49(3H, m), 1.50-1.60(2H, m), 1.78-1.96(2H, m), 2.12(3H, s), 2.14(3H, s), 2.60-2.77(2H, m),

3.15-3.24(5H, m), 3.88-4.01(1H, br m), 4.27(2H, t, J = 8.2 Hz), 4.37(2H, s), 4.68-4.80(1H, br m), 5.40-5.48(1H, m), 6.72-6.85(3H, m), 7.06-7.15(2H, m), 7.39(1H, d, J = 6.7 Hz), 7.50(1H, t, J = 7.0 Hz), 7.62(1H, t, J = 7.0 Hz), 7.97(1H, d, J = 8.5 Hz), 8.03(1H, d, J = 6.7 Hz)。

(39b) 2-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}吡啶-1-基)丙烷-1-酮

於實施例(39a)所獲得的化合物(160 mg)之四氫呋喃(10 mL)與甲醇(2 mL)之混合溶液中添加1N氫氧化鈉水溶液(390 μ L)，於室溫攪拌48小時。於減壓下餾除溶媒，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(85.6 mg)。

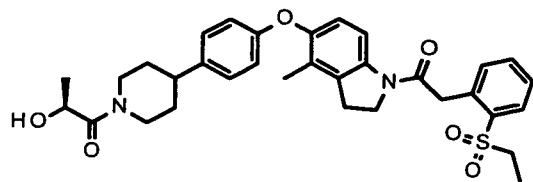
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35(3H, dd, J = 13.4, 6.7 Hz), 1.57-1.68(2H, m), 1.87-2.00(2H, m), 2.12(3H, s), 2.65-2.82(2H, m), 3.13-3.24(5H, m), 3.76-3.85(1H, m), 3.90-3.95(1H, m), 4.27(2H, t, J = 8.5 Hz), 4.37(2H, s), 4.45-4.53(1H, m), 4.68-4.80(1H, m), 6.77(1H, d, J = 8.5 Hz), 6.82(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.12(2H, m), 7.39(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47-7.54(1H, m), 7.59-7.66(1H, m), 7.97(1H, d, J = 8.5 Hz), 8.03(1H, d, J = 7.9 Hz)。

MS(APCI) m/z : 591($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0204】(實施例40)：於實施例(40b)合成

(2S)-1-(4-{4-[(1-{[2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基}

-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-羥基丙烷-1-酮



(40a)(2S)-2-(苄氧基)-1-(4-{4-[(1-{[2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮

於實施例(2d)所獲得的化合物(80.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(29.2 μ L),並於室溫攪拌5分鐘。其次添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啶鎘(60.0 mg)及O-苄基-D-丁酸(31.2 mg),於室溫攪拌24小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(77.8 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.47(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.50-1.62(2H, m), 1.78-1.93(2H, br m), 2.12(3H, s), 2.59-2.75(2H, m), 2.96-3.11(1H, m), 3.13-3.25(4H, m), 4.23-4.32(2H, m), 4.33-4.41(4H, m), 4.42-4.49(1H, m), 4.56-4.68(1H, m), 4.73-4.82(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.07(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.32-7.36(5H, m), 7.39(1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.50(1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.97(1H,

d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 6.7$ Hz)。

(40b)(2S)-1-(4-{4-[(1-{[2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-羥基丙烷-1-酮

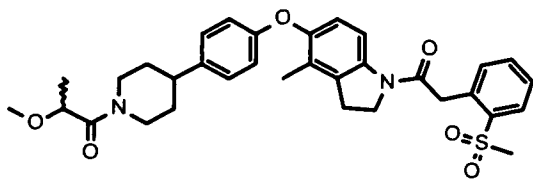
將實施例(40a)所獲得的化合物(160 mg)溶解於乙醇(2 mL)及乙酸乙酯(2 mL)，添加7.5%鈀碳(15.6 mg)並於氫氣環境下，於室溫攪拌18小時。於反應液中添加乙酸乙酯並濾除不溶物，將濾液於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷→甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(45.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35(3H, dd, $J = 13.4, 6.7$ Hz), 1.56-1.69(2H, m), 1.86-1.98(2H, m), 2.12(3H, s), 2.66-2.79(2H, m), 3.07-3.24(5H, m), 3.76-3.85(1H, m), 3.90-3.95(1H, m), 4.27(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.37(2H, s), 4.44-4.53(1H, m), 4.69-4.82(1H, m), 6.71-6.87(3H, m), 7.05-7.12(2H, m), 7.39(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.50(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 591($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0205】(實施例41)

1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-甲氧基丙烷-1-酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(43.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液中添加三乙基胺(33.0 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(33.0 mg)及2-甲氧基丙酸(9.93 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(27.7 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39(3H, dd, $J = 12.8$, 6.7 Hz), 1.56-1.67(2H, m), 1.85-1.94(2H, m), 2.13(3H, s), 2.57-2.80(2H, m), 3.02-3.14(4H, m), 3.17-3.24(2H, m), 3.35(3H, dd, $J = 12.8$, 6.1 Hz), 4.09-4.39(6H, m), 4.73-4.83(1H, m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

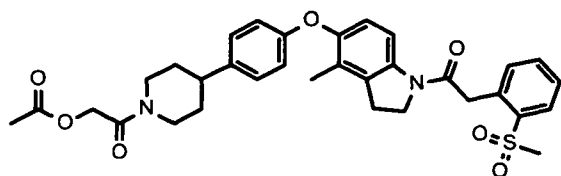
MS(APCI) m/z : 591($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0206】(實施例42)

(實施例42-1)：於實施例(42a)合成

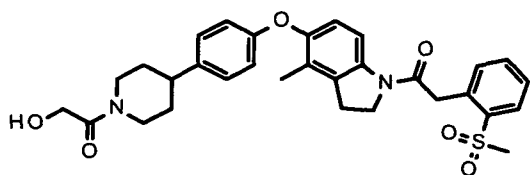
乙酸2-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-

側氧基乙酯



(實施例 42-2)：於實施例(42b)合成

2-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)乙酮



(42a) 乙酸 2-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-側氧基乙酯

於實施例(1e)所獲得的化合物(70.0 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(36.0 μ L)，並於室溫攪拌 5 分鐘。其次添加乙醯氧基乙酸(18.3 mg)、氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啶鎂(53.7 mg)，並於室溫攪拌 15 小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(65.6 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.54-1.69(2H, m), 1.84-1.96(2H, m), 2.13(3H, s), 2.20(3H, s), 2.62-2.77(2H,

m), 3.07-3.25(6H, m), 3.69-3.80(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.67-4.79(3H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 605($M+H$)⁺。

(42b) 2-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}吡啶-1-基)乙酮

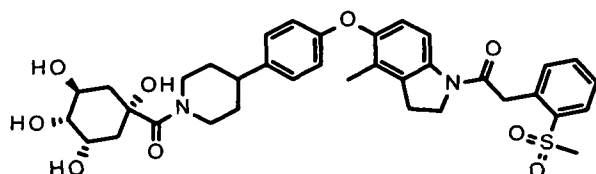
於實施例(42a)所獲得的化合物(45.6 mg)之四氫呋喃(2.5 mL)與甲醇(1 mL)之混合溶液中添加1N氫氧化鈉水溶液(226 μ L)，於室溫攪拌2.5小時。於減壓下餾除溶媒，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(36.8 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.51-1.69(2H, m), 1.85-1.96(2H, m), 2.12(3H, s), 2.67-2.84(2H, m), 3.01-3.15(4H, m), 3.15-3.27(2H, m), 3.54-3.65(1H, m), 3.71(1H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.20(2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.23-4.31(2H, m), 4.36(2H, s), 4.70-4.78(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 563($M+H$)⁺。

【0207】(實施例43)

2-[2-(甲基磺醯基)苯基]-1-{4-甲基-5-[4-(1-{[1R,3S,4R,5S]-1,3,4,5-四羥基環己基}羰基)哌啶-4-基]苯氧基}-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(70.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(36.0 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加(1R,3R,4R,5R)-(-)-奎尼酸(29.8 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪啉鎘(53.7 mg)，於室溫攪拌15小時，再於75 $^{\circ}$ C攪拌24小時。冷卻至室溫後，於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷 $\rightarrow$ 甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(13.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.73(2H, m), 1.84-1.97(2H, m), 2.07-2.50(7H, m), 2.70-2.82(2H, m), 3.12(3H, s), 3.21-3.23(2H, m), 3.41-3.52(1H, m), 3.69-3.77(1H, m), 3.95-4.09(5H, m), 4.18-4.24(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.56-4.75(2H, br m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz),

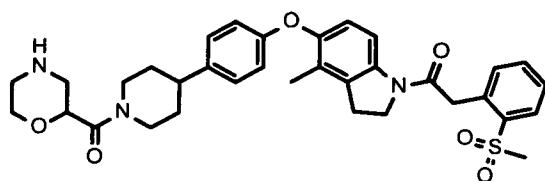
8.07(1H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS(APCI) m/z : 679($M+H$)⁺。

【0208】(實施例 44)

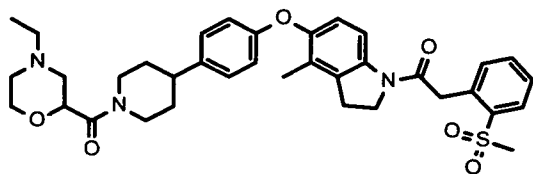
(實施例 44-1)：於實施例(44b)合成

1-(4-甲基-5-{4-[1-(咪啉-2-基羰基)哌啶-4-基]苯氧基}-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(實施例 44-2)：於實施例(44c)合成

1-[5-(4-{1-[(4-乙基咪啉-2-基)羰基]哌啶-4-基}苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(44a) 1-[5-(4-{1-[(4-苄基咪啉-2-基)羰基]哌啶-4-基}苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(1e)所獲得的化合物(70.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(72.0 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉鎂(53.7 mg)及4-苄基-2-咪啉甲酸鹽(40.0 mg)，於室溫攪拌4小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無

水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(100 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.67(2H, m), 1.79-1.90(2H, m), 2.12(3H, s), 2.20-2.33(1H, m), 2.36-2.49(1H, m), 2.55-2.75(3H, m), 2.92-3.07(2H, m), 3.10-3.20(4H, m), 3.21(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.49-3.62(2H, m), 3.65-3.75(1H, m), 3.89-3.97(1H, m), 4.04-4.13(1H, m), 4.29(3H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.66-4.74(1H, m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.04-7.12(2H, m), 7.28-7.40(5H, m), 7.52(1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.59-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(44b) 1-(4-甲基-5-{4-[1-(咪啉-2-基羰基)哌啶-4-基]苯氧基}-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

將實施例(44a)所獲得的化合物(100 mg)溶解於乙醇(2 mL)及乙酸乙酯(2 mL)，添加7.5%鈰碳(20.1 mg)並於氫氣環境下，於65℃攪拌3小時。於反應液中添加乙酸乙酯並濾除不溶物後，將濾液於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(46.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59-1.72(2H, m), 1.84-1.93(2H, m), 2.13(3H, s), 2.60-2.76(2H, m), 2.82-2.99(2H, m), 3.03-3.25(8H, m), 3.62-3.71(1H, m),

3.83-3.90(1H, m), 4.10-4.17(1H, m), 4.22-4.31(3H, m), 4.36(2H, s), 4.69-4.77(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.06-7.12(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 618($M+H$)⁺。

(44c) 1-[5-(4-{ 1-[(4-乙基咪啉-2-基)羰基]哌啶-4-基} 苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(44b)所獲得的化合物(1.52 g)之四氫呋喃(30 mL)與甲醇(10 mL)之混合溶液中添加乙酸(845 μ L)、乙醛(184 μ L)、三乙醯氧基硼氫化鈉(782 mg)，於室溫攪拌18小時。將反應液於減壓下餾除溶媒，添加飽和碳酸氫鈉(10 mL)而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(558 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.11(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.60-1.73(2H, m), 1.82-1.93(2H, m), 2.12(3H, s), 2.17-2.27(1H, m), 2.33-2.39(1H, m), 2.44-2.53(2H, m), 2.60-2.81(3H, m), 2.92-3.00(1H, m), 3.01-3.13(4H, m), 3.18-3.25(2H, m), 3.64-3.77(1H, m), 3.92-4.02(1H, m), 4.06-4.17(1H, m), 4.29(3H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.68-4.79(1H, m), 6.73-6.84(3H, m), 7.05-7.13(2H, m), 7.33-7.39(1H, m), 7.50-7.54(1H, m), 7.58-7.64(1H, m),

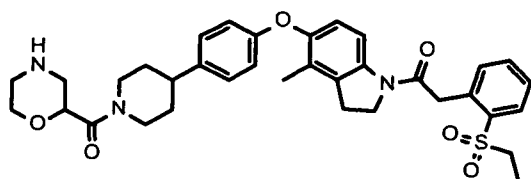
7.97(1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07(1H, d, J = 7.9 Hz).

MS(APCI) m/z: 646(M+H)⁺。

【0209】(實施例 45)

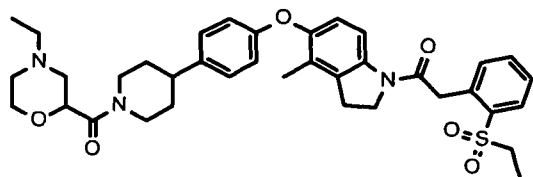
(實施例 45-1)：於實施例(45d)合成

1-(4-甲基-5-{4-[1-(咪啉-2-基羰基)哌啶-4-基]苯氧基}-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮



(實施例 45-2)：於實施例(45d)合成

1-[5-(4-{1-[(4-乙基咪啉-2-基)羰基]哌啶-4-基}苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮



【0210】(45a)(4-苄基咪啉-2-基)[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]甲酮

於 1,2,3,6-四氫吡啶-4-基-硼酸 酐酯鹽酸鹽(CAS編號 1121057-75-7)(369 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中添加三乙基胺(310 μ L)，並於室溫攪拌 5 分鐘。其次添加氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪啉鎘(499 mg)及 4-苄基咪啉-2-甲酸(370 mg)，於室溫攪拌 15 小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取，有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸

鈉乾燥後，藉由於減壓下濃縮，獲得呈茶色油狀物之標題化合物(390 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24(12H, s), 1.56-1.69(2H, m), 2.17-2.45(3H, m), 2.63-2.73(1H, m), 3.44-3.75(4H, m), 3.84-4.15(4H, m), 4.18-4.31(0.5H, m), 6.42(0.5H, s), 6.48(1H, s), 7.28-7.35(5H, m)。

【0211】(45b) 5-(4-{1-[(4-苄基咪啉-2-基)羰基]-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基}苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(1a)所獲得的化合物(317 mg)及實施例(45a)所獲得的化合物(390 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(10 mL)溶液中添加碳酸鈉(249 mg)之水溶液(3 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(64.1 mg)，以微波反應裝置，於130℃反應1小時。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈茶色油狀物之標題化合物(356 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56(9H, s), 2.06(3H, s), 2.21-2.33(1H, m), 2.35-2.60(3H, m), 2.65-2.75(1H, m), 2.87-2.98(1H, m), 3.03(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.50-3.90(5H, m), 3.92-4.39(6H, m), 5.90(0.5H, s), 5.96(0.5H, s), 6.81(3H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.20-7.37(7H, m), 7.68(1H, br s)。

【0212】(45c) 1-[5-(4- { 1-[(4-苄基咪啉-2-基)羰基] 哌啶-4-基 } 苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(45b)所獲得的化合物(356 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，並於室溫攪拌4小時。減壓下濃縮反應液，藉由減壓乾燥，獲得呈茶色固體之粗製之(4-苄基咪啉-2-基)[4- { 4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]甲酮鹽酸鹽(320 mg)。

於獲得的化合物(1.15g)之N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中添加三乙基胺(580 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪啉鎘(874 mg)及[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號1363179-47-8)(577 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈茶色液體之標題化合物(1.42 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.95-2.15(5H, m), 2.21-2.33(1H, m), 2.37-2.54(3H, m), 2.67-2.79(1H, m), 3.18-3.27(4H, m), 3.51-3.89(5H, m), 3.90-4.02(1H, m), 4.07-4.40(6H, m), 5.91(0.4H, br s), 5.96(0.6H, br s), 6.75-6.85(3H, m), 7.29-7.35(5H, m), 7.40(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.45-7.53(2H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.92-8.05(3H, m)。

【 0213 】 (45d)

(45d-1) 1-(4-甲基-5-{ 4-[1-(咪啉-2-基羰基)哌啶-4-基]苯氧基}-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮

及

(45d-2) 1-[5-(4-{ 1-[(4-乙基咪啉-2-基)羰基]哌啶-4-基} 苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮

將實施例(45c)所獲得的化合物(1.42 g)溶解於乙醇(10 mL)及乙酸乙酯(10 mL)，添加7.5%鈹碳(284 mg)並於氫氣環境下，於60℃攪拌8小時。於反應液中添加乙酸乙酯並濾除不溶物後，將濾液於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得為白色固體之標題化合物45d-1(547 mg)，為淡黃色固體之標題化合物45d-2(616 mg)。

(45d-1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.60-1.72(2H, m), 1.84-1.93(2H, m), 2.12(3H, s), 2.57-2.78(2H, m), 2.81-2.98(2H, m), 3.03-3.26(7H, m), 3.60-3.71(1H, m), 3.80-3.91(1H, m), 4.08-4.18(1H, m), 4.20-4.29(3H, m), 4.37(2H, s), 4.68-4.78(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05-7.15(2H, m), 7.39(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.48-7.55(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 632($M+H$)⁺。

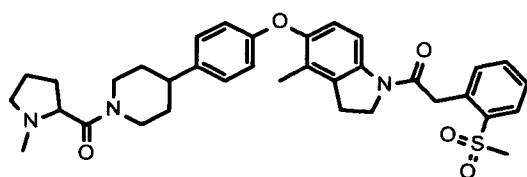
(45d-2)

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.11(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.60-1.74(2H, m), 1.81-1.95(2H, m), 2.12(3H, s), 2.16-2.25(1H, m), 2.29-2.39(1H, m), 2.43-2.54(2H, m), 2.58-2.81(3H, m), 2.93-3.29(6H, m), 3.62-3.81(1H, m), 3.93-4.01(1H, m), 4.05-4.15(1H, m), 4.22-4.33(3H, m), 4.37(2H, s), 4.68-4.78(1H, m), 6.73-6.85(3H, m), 7.05-7.15(2H, m), 7.39(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.46-7.55(1H, m), 7.57-7.66(1H, m), 7.96(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 660($M+H$)⁺。

【0214】(實施例46)

1-[4-甲基-5-(4-{1-[(1-甲基吡咯啶-2-基)羰基]哌啶-4-基}苯氧基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(270 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)溶液中添加三乙基胺(140 μ L),並於室溫攪拌5分鐘。其次添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪啉鎘(207 mg)及1-甲基吡咯啶-2-甲酸(77.3 mg),並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸

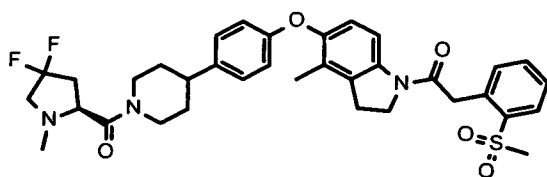
鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(106 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.65(2H, m), 1.76-2.00(2H, m), 2.13(3H, s), 2.18-2.28(1H, m), 2.36(3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.56-2.76(2H, m), 3.03-3.25(9H, m), 4.21-4.31(3H, m), 4.36(2H, s), 4.71-4.79(4H, br m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05-7.13(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.49-7.55(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 616($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0215】(實施例 47)

1- { 5-[4-(1- { [(2S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啉-2-基] 羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(37b)所獲得的化合物(272 mg)之四氫呋喃(6 mL)與甲醇(2 mL)之混合溶液中添加乙酸(138 μL)、甲醛液(37%)(45.1 μL)、三乙醯氧基硼氫化鈉(128 mg)，於室溫攪拌4小時。將反應液於減壓下濃縮後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮

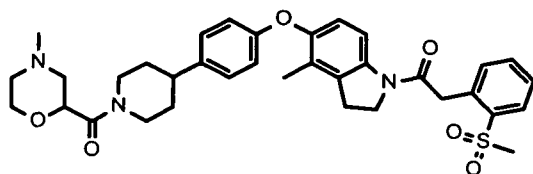
。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(57.6 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59-1.72(2H, m), 1.86-1.98(2H, m), 2.13(3H, s), 2.37-2.58(5H, m), 2.62-2.79(3H, m), 3.05-3.24(6H, m), 3.48-3.62(2H, m), 4.17-4.33(3H, m), 4.36(2H, s), 4.77-4.85(1H, m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04-7.14(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 652($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0216】(實施例48)

1-[5-(4-{1-[(4-甲基咪啉-2-基)羰基]哌啶-4-基}苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(44b)所獲得的化合物(191 mg)之四氫呋喃(6 mL)與甲醇(2 mL)之混合溶液中添加乙酸(106 μL)、甲醛液(37%)(34.7 μL)、三乙醯氧基硼氫化鈉(98.7 mg)，並於室溫攪拌4小時。將反應液於減壓下濃縮後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯

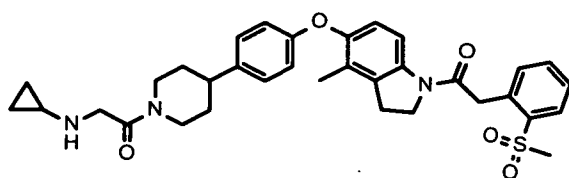
甲烷→甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色固體之標題化合物 (58.6 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.61-1.76(2H, m), 1.82-1.95(2H, m), 2.12(3H, s), 2.20-2.30(1H, m), 2.33-2.44(4H, m), 2.59-2.77(3H, m), 2.86-2.94(1H, m), 3.00-3.13(4H, m), 3.21(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.67-3.80(1H, m), 3.92-3.99(1H, m), 4.06-4.15(1H, m), 4.24-4.33(3H, m), 4.36(2H, s), 4.69-4.77(1H, m), 6.73-6.85(3H, m), 7.10(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 632($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0217】(實施例49)：於實施例(49b)合成

2-(環丙基胺基)-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)乙酮



(49a)(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)(側氧基)乙醛

於實施例18所獲得的化合物(243 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加三氟乙酸(2 mL)，並於室溫攪拌18小時。減壓下將反應液濃縮，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)

而中和後、以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，藉由減壓下濃縮，獲得呈白色固體之標題化合物(343 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.74(2H, m), 1.81-1.97(2H, m), 2.12(3H, s), 2.65-2.89(2H, m), 3.05-3.27(6H, m), 4.19-4.33(3H, m), 4.36(2H, s), 4.68(1H, br s), 6.71-6.87(3H, m), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(49b)(2-(環丙基胺基)-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)乙酮

於實施例(49a)所獲得的化合物(100 mg)之四氫呋喃(3 mL)與甲醇(1 mL)之混合溶液中添加乙酸(61.3 μL)、環丙基胺(18.4 μL)、三乙醯氧基硼氫化鈉(56.7 mg)，並於室溫攪拌18小時。將反應液於減壓下濃縮後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(二氯甲烷/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(2.5 mg)。

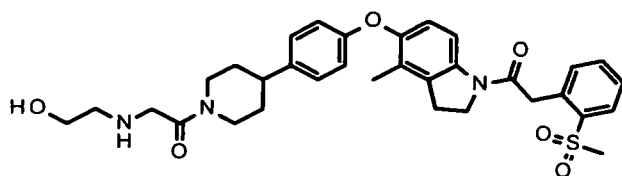
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.35-0.46(4H, m), 1.55-1.69(2H, m), 1.82-1.95(2H, m), 2.13(3H, s), 2.18-2.25(1H, m), 2.64-2.72(1H, m), 3.04-3.15(4H, m), 3.16-3.26(2H, m), 3.44-3.60(3H, m), 3.82-3.93(1H, m),

4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.73-4.83(1H, m), 6.74-6.85(3H, m), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33-7.39(1H, m), 7.48-7.55(1H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 602($M+H$)⁺。

【0218】(實施例50)：於實施例(50b)合成

2-[(2-羥基乙基)胺基]-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)乙酮



(50a)(2-{[2-(苄氧基)乙基]胺基}-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)乙酮

於實施例(49a)所獲得的化合物(100 mg)之四氫呋喃(3 mL)與甲醇(1 mL)之混合溶液中添加乙酸(61.3 μ L)、2-苄氧基-1-乙烷胺(40.5 mg)、三乙醯氧基硼氫化鈉(56.7 mg)，並於室溫攪拌3小時。將反應液於減壓下濃縮後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈無色油狀物之標題化合物(36.3 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.49-1.63(2H, m),

1.81-1.92(2H, m), 2.13(3H, s), 2.59-2.76(2H, m), 2.83-2.92(2H, m), 3.00-3.15(4H, m), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.47-3.56(2H, m), 3.62(2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.77-3.90(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.55(2H, s), 4.72-4.83(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.08(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22-7.39(6H, m), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(50b) 2-[(2-羥基乙基)胺基]-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)乙酮

將實施例(50a)所獲得的化合物(36.3 mg)溶解於甲醇(1 mL)及二氯甲烷(1 mL)，添加7.5%鈀碳(7.0 mg)並於氫氣環境下，於室溫攪拌18小時。於反應液中添加乙酸乙酯，濾除不溶物，藉由減壓下將濾液濃縮，獲得呈白色固體之標題化合物(24.6 mg)。

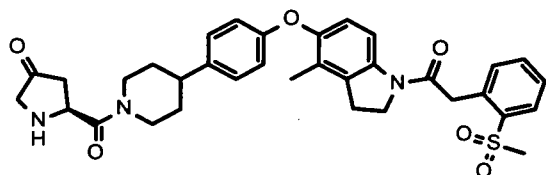
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.65-1.80(4H, m), 1.84-1.97(2H, m), 2.12(3H, s), 2.65-2.82(2H, m), 3.11(3H, s), 3.16-3.33(4H, m), 3.64-3.75(1H, m), 3.91-4.11(3H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.63-4.72(1H, m), 6.73-6.85(3H, m), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.47-7.55(1H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

MS(APCI) m/z : 606($M+H$) $^+$ 。

【0219】(實施例 51)

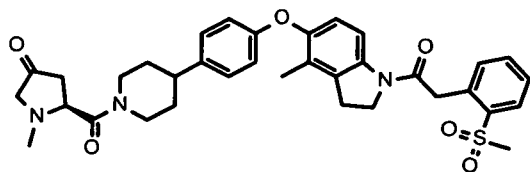
(實施例 51-1)：於實施例 (51c) 合成

(5S)-5-[(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)羰基]吡咯啉-3-酮



(實施例 51-2)：於實施例 (51d) 合成

(5S)-1-甲基-5-[(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)羰基]吡咯啉-3-酮



【0220】(51a) (2S,4R)-4-羥基-2-[(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)羰基]吡咯啉-1-甲酸苄酯

於實施例 (1e) 所獲得的 (300 mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 溶液中添加三乙基胺 (230 μ L)，並於室溫攪拌 5 分鐘。其次添加 N-苄氧基羰基-L-羥基脯氨酸 (176 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧基亞胺鹽酸鹽 (159 mg)、1-羥基苯并三唑一水合物 (84.9 mg)，並於室溫攪拌 18 小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下

濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(170 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.64-1.92(2H, m), 2.51-2.81(5H, m), 2.59-2.79(2H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.54-3.67(1H, m), 3.69-3.84(1H, m), 4.07-4.19(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.49-5.23(6H, m), 5.30(2H, s), 6.71-6.90(4H, m), 7.00-7.14(2H, m), 7.27-7.40(5H, m), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 6.7$ Hz)。

【0221】(51b) (2S)-2-[(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}吡啶-1-基)羰基]-4-側氧基吡咯啶-1-甲酸苄酯

將草醯氯(21.4 μL)之二氯甲烷(2 mL)溶液於氮氣環境下冷卻至 -78°C ，滴加二甲基亞砷(33.8 μL)，攪拌15分鐘。滴加實施例(51a)所獲得的化合物(170 mg)之二氯甲烷(4 mL)溶液，再於 -78°C 攪拌15分鐘。添加三乙基胺(151 μL)，於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(45.1 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.78-1.99(2H, m), 2.13(3H, s), 2.41-2.95(4H, m), 3.06-3.28(6H, m), 3.93-4.14(3H, m), 4.23-4.32(3H, m), 4.36(2H, s),

4.62-4.73(1H, m), 5.07-5.35(4H, m), 6.73-6.86(4H, m), 7.04-7.13(2H, m), 7.30-7.40(5H, m), 7.52(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61(1H, t, J = 7.6 Hz), 7.97(1H, d, J = 8.5 Hz), 8.08(1H, d, J = 7.9 Hz)。

【0222】(51c)(5S)-5-[(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)羰基]吡咯啉-3-酮

將實施例(51b)所獲得的化合物(45.1 mg)溶解於甲醇(2 mL)及乙酸乙酯(2 mL)，添加7.5%鈹碳(10.0 mg)並於環境氣體下，於室溫攪拌18小時。於反應液中添加乙酸乙酯並濾除不溶物，藉由減壓下將濾液濃縮，獲得呈白色固體之標題化合物(40.0 mg)。

【0223】(51d)(5S)-1-甲基-5-[(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)羰基]吡咯啉-3-酮

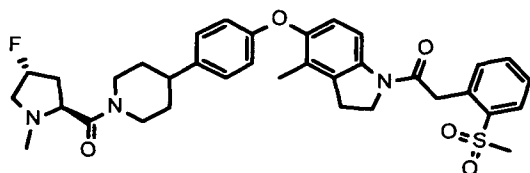
於實施例(51c)所獲得的化合物(40.0 mg)之二氯甲烷(1 mL)與甲醇(2 mL)之混合溶液中添加鹽酸(398 μ L)、甲醛液(37%)(242 μ L)、7.5%鈹碳(10.0 mg)並於氫氣環境下，於室溫攪拌18小時。於反應液中添加乙酸乙酯並濾除不溶物，將濾液於減壓下濃縮後，添加1N氫氧化鈉水溶液(10 mL)而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷 $\rightarrow$ 甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(9.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.57-1.67(2H, m), 1.88-1.99(2H, m), 2.13(3H, s), 2.48-2.78(7H, m), 2.88-3.01(1H, m), 3.12(3H, s), 3.16-3.25(3H, m), 3.50-3.63(1H, m), 3.88-3.98(1H, m), 4.16-4.22(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.76-4.87(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80-6.85(2H, m), 7.07-7.15(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 630($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0224】(實施例 52)

1- { 5-[4-(1- { [(4R)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



將實施例(33b)所獲得的化合物(123 mg)溶解於甲醇(3 mL)及二氯甲烷(1 mL)之混合溶液，添加7.5%鈀碳(24.7 mg)、37%甲醛液(277 μL)、鹽酸(122 μL)並於氫氣環境下，於室溫攪拌18小時。於反應液中添加乙酸乙酯並濾除不溶物後，將濾液於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(93.6 mg)。

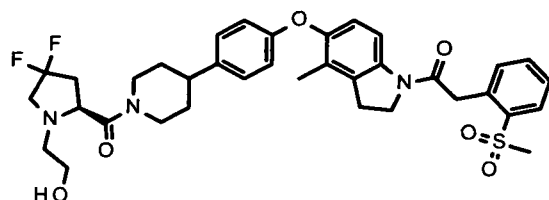
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.57-1.70(2H, m),

1.86-2.00(2H, m), 2.13(3H, s), 2.18-2.34(2H, m), 2.43(3H, d, $J = 9.2$ Hz), 2.56-2.79(3H, m), 3.07-3.27(6H, m), 3.57-3.71(2H, br m), 4.11-4.22(1H, br m), 4.29(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.77-4.86(1H, m), 5.16-5.20(0.5H, m), 5.30-5.35(0.5H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.06-7.13(2H, m), 7.33-7.39(1H, m), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 634($M+H$)⁺.

【0225】(實施例 53)

1- { 5-[4-(1- { [(2S)-4,4-二氟-1-(2-羥基乙基)吡咯啉-2-基]羰基} 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基} -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



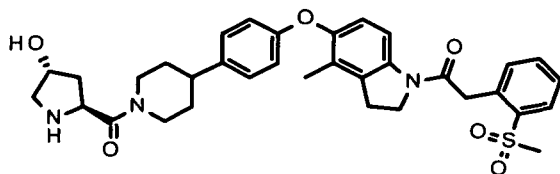
於實施例(37b)所獲得的化合物(74.2 mg)之二氯甲烷(1 mL)與甲醇(2 mL)之混合溶液中添加鹽酸(71.3 μ L)、(三級丁基二甲基矽氧基)乙醛(222 μ L)、7.5%鈀碳(15mg)並於氫氣環境下，於室溫攪拌3日。於反應液中添加二氯甲烷並濾除不溶物，減壓下將濾液濃縮後，添加水而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷 $\rightarrow$ 甲醇/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(6.8 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.55-1.64(2H, m), 1.87-1.98(2H, m), 2.12(3H, s), 2.24-2.41(1H, m), 2.48-2.82(5H, m), 2.85-2.98(1H, m), 3.06-3.26(6H, m), 3.46-3.76(3H, m), 3.82-3.89(1H, m), 3.95-4.03(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.74-4.84(1H, m), 6.74-6.85(3H, m), 7.05-7.13(2H, m), 7.32-7.40(1H, m), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 682($M+H$) $^+$.

【0226】(實施例54)：於實施例(54b)合成

1- { 5-[4-(1- { [(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(54a) (2S,4R)-4-(苄氧基)-2-[(4-{ 4-[(4-甲基-1-{ [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)羰基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

於實施例(1e)所獲得的化合物(200 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加三乙基胺(100 μL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加三級丁氧基羰基-O-苄基-L-4-羥基脯氨酸(142 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(153 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽

水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈無色油狀物之標題化合物(278 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46(9H, s), 1.54-1.71(2H, m), 1.80-1.98(2H, m), 2.12(3H, s), 2.20-2.39(1H, m), 2.56-2.79(2H, m), 2.91-3.08(2H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.54-3.84(2H, m), 4.03-4.33(4H, m), 4.36(2H, s), 4.42-4.63(2H, m), 4.68-4.93(2H, m), 6.73-6.87(3H, m), 7.00-7.15(2H, m), 7.29-7.37(6H, m), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.3$ Hz)。

(54b) 1- { 5-[4-(1- { [(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(54a)所獲得的化合物(278 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，於室溫攪拌18小時。於反應液中添加己烷(10 mL)，減壓下餾除溶媒。殘渣以乙酸乙酯/己烷(1/1)洗淨而濾取，獲得為白色固體之粗製之1- { 5-[4-(1- { [(2S,4R)-4-(苄氧基)吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽(259 mg)。

將獲得的化合物(100 mg)溶解於甲醇(2 mL)及乙酸乙酯(2 mL)，添加7.5%鈰碳(20.0 mg)並於氫氣環境下，於室溫攪拌5小時。於反應液中添加乙酸乙酯並濾除不溶物，將濾液於減壓下濃縮，藉由乾燥而獲得呈白色固體

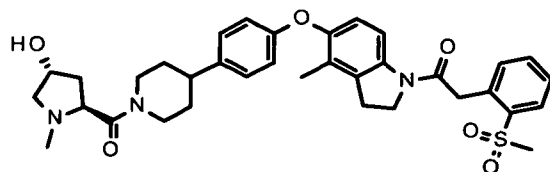
之標題化合物 (63.7 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59-1.70 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.29-2.36 (1H, m), 2.59-2.79 (2H, m), 3.02-3.27 (6H, m), 3.45-3.62 (2H, m), 4.11-4.21 (1H, m), 4.29 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36 (2H, s), 4.49-4.59 (1H, m), 4.75-4.84 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80-6.85 (2H, m), 7.03-7.14 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS (APCI) m/z : 618 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0227】 (實施例 55)

1- { 5-[4-(1- { [(2S,4R)-4-羥基-1-甲基吡咯啉-2-基]羰基} 哌啶-4-基) 苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基} -2-[2-(甲基磺醯基) 苯基] 乙酮



將實施例 (54b) 所獲得的 1- { 5-[4-(1- { [(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-2-基]羰基} 哌啶-4-基) 苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基} -2-[2-(甲基磺醯基) 苯基] 乙酮 (150 mg) 溶解於甲醇 (3 mL) 及二氯甲烷 (1 mL)，添加 7.5% 鈹碳 (30.0 mg)、37% 甲醛液 (854 μL)、鹽酸 (141 μL) 並於氫氣環境下，於室溫攪拌 8 小時。於反應液中添加乙酸乙酯並濾除不溶物，將濾液於減壓下濃縮。於獲得的殘渣中添

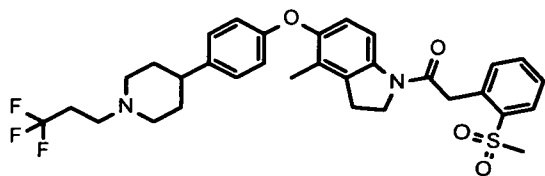
加 1N 氫氧化鈉水溶液而中和，以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(85.3 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59-1.70(2H, m), 1.82-1.95(2H, m), 1.98-2.08(2H, m), 2.13(3H, s), 2.29-2.36(1H, m), 2.40(3H, d, $J = 8.5$ Hz), 2.59-2.79(2H, m), 3.02-3.27(6H, m), 3.45-3.62(2H, m), 4.11-4.21(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.49-4.59(1H, m), 4.75-4.84(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 632($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0228】(實施例 56)

2-[2-(甲基磺醯基)苯基]-1-(4-甲基-5-{4-[1-(3,3,3-三氟丙基)哌啶-4-基]苯氧基}-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(100 mg)之四氫呋喃(3 mL)與甲醇(1 mL)之混合溶液中添加三乙基胺(18.0 μL)、乙酸(38.1 μL)、3,3,3-三氟丙基醛(18.6 mg)、三乙醯氧基硼氫化鈉(35.3 mg)，於室溫攪拌18小時。將反應

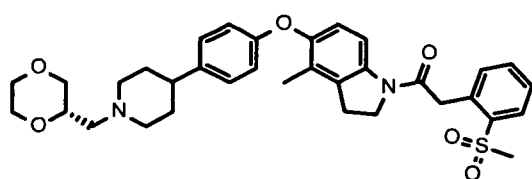
液於減壓下濃縮後，將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(10.5 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.55-2.00(4H, m), 2.13(3H, s), 2.31-2.52(2H, m), 2.61-2.69(2H, m), 2.98-3.07(2H, m), 3.12(3H, s), 3.21(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.82-3.91(1H, m), 4.01-4.18(1H, m), 4.28(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 5.48-5.59(1H, m), 6.76-6.85(3H, m), 7.12(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.61(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 601($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0229】(實施例 57)

1-[5-(4- { 1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲基]哌啶-4-基 } 苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(60.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加N,N-二異丙基乙基胺(94.9 μL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加碳酸鉀(15.3 mg)，按照文獻記載之方法(Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 7772)合成的[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]甲基 甲 烷磺酸(65.2 mg)，並於80 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌24小時。於反應液中添

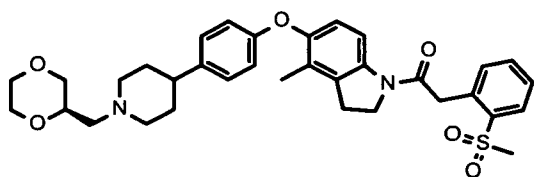
加水而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷→甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈黃色固體之標題化合物(37.7 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.65(2H, m), 1.74-1.85(2H, m), 2.02-2.14(4H, m), 2.17-2.32(1H, br m), 2.37-2.53(2H, m), 2.98-3.13(5H, m), 3.14-3.25(2H, m), 3.25-3.34(1H, m), 3.56-3.64(1H, m), 3.68-3.87(6H, m), 4.28(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 6.72-6.88(3H, m), 7.12(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.96(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 605($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0230】(實施例 58)

1-[5-(4- { 1-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基甲基]吡啶-4-基 } 苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(80.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加碳酸鉀(61.3 mg)、按照文獻記載之方法(Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 7772)合成的[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]甲基 甲烷磺酸(43.5 mg)，並於80℃攪拌15小時。於反應液中添加水而

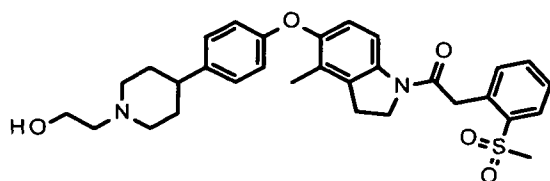
以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷→甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(6.5 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.66(2H, m), 1.73-1.87(2H, m), 2.02-2.16(4H, m), 2.18-2.30(1H, m), 2.39-2.54(2H, m), 2.97-3.14(5H, m), 3.14-3.25(2H, m), 3.25-3.36(1H, m), 3.54-3.66(1H, m), 3.67-3.87(6H, m), 4.28(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 6.72-6.87(3H, m), 7.12(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.96(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS(APCI) m/z : 605($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0231】(實施例59)：於實施例(59b)合成

1-(5- { 4-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]苯氧基} -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(59a) 1-(5- { 4-[1-(2- { [三級丁基(二甲基)矽基]氧基} 乙基)哌啶-4-基]苯氧基} -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(1e)所獲得的化合物(100 mg)之四氫呋喃(3 mL)與甲醇(1 mL)之混合溶液中添加乙酸(63.5 μL)、(三級丁基二甲基矽氧基)醛(48.3 mg)、三乙醯氧基硼氫化

鈉 (58.8 mg)，並於室溫攪拌15小時。將反應液於減壓下濃縮，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。

將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(36.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.08(6H, s), 0.90(9H, s), 1.86-1.94(2H, m), 2.06(3H, s), 2.29-2.39(2H, m), 2.41-2.58(3H, m), 2.72(2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.13(3H, s), 3.18-3.29(4H, m), 3.85(2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.37(2H, s), 6.74-6.85(3H, m), 7.14(2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.37(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.60-7.66(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(59b) 1-(5- { 4-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]苯氧基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(59a)所獲得的化合物(36.9 mg)之四氫呋喃(1 mL)溶液中添加氟化四丁基銨(1 mol/L四氫呋喃溶液、23.7 μL)，並於室溫攪拌15小時。減壓下將反應液濃縮，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(27.8 mg)。

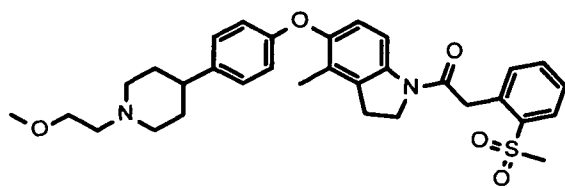
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.52(1H, m), 1.62-1.75(1H, m), 1.85-2.17(5H, m), 2.36-2.49(2H, m), 2.51-2.63(1H, m), 2.73-2.84(2H, m), 3.12(3H, s),

3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.27-3.39(3H, m), 3.74-3.83(2H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80-6.85(2H, m), 7.14(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.50-7.54(1H, m), 7.57-7.68(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 604($M+H$)⁺.

【0232】(實施例60)

1-(5-{4-[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(80.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加碳酸鉀(61.3 mg)、2-溴乙基甲基醚(20.8 μ L),並於80°C攪拌12小時。於反應液中添加水而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化,獲得呈淡黃色固體之標題化合物(46.2 mg)。

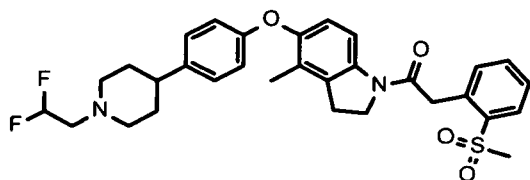
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.59-1.68(2H, m), 1.76-1.87(2H, m), 2.40-2.49(5H, m), 2.41-2.49(1H, m), 2.61(2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.02-3.14(5H, m), 3.21(2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.36(3H, s), 3.54(2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.28(2H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.36(2H, s), 6.74-6.87(3H, m), 7.13(2H, d, $J =$

8.5 Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.96(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 563($M+H$)⁺。

【0233】(實施例 61)

1-(5- { 4-[1-(3,3-二氟丙基)哌啶-4-基]苯氧基} -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(80.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加N,N-二異丙基乙基胺(126 μ L),並於室溫攪拌5分鐘。其次添加碳酸鉀(30.7 mg)、按照文獻記載之方法(Journal of Organic Chemistry, 2009, 74,4547)合成的2-二氟乙基 甲烷磺酸(105 mg),並於80℃攪拌12小時。於反應液中添加水而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。獲得的殘渣以胺基管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(15.5 mg)。

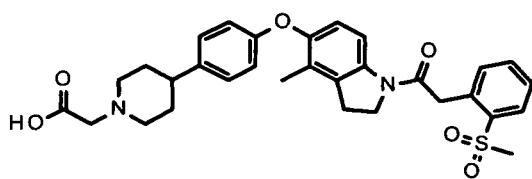
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.70-1.86(4H, m), 2.13(3H, s), 2.29(2H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.38-2.52(1H, m), 2.69-2.83(2H, m), 3.00-3.07(2H, m), 3.12(3H, s), 3.21(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.28(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 5.75-5.80(0.2H, m), 5.89-5.94(0.5H, m),

6.03-6.09(0.3H, m), 6.73-6.85(3H, m), 7.12(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.35-7.38(1H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.59-7.64(1H, m), 7.96(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 569($M+H$)⁺.

【0234】(實施例 62): 於實施例(62b)合成

(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)乙酸



(62a) (4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)乙酸甲酯

於實施例(1e)所獲得的化合物(42.6 mg)之二氯甲烷(3 mL)溶液中添加溴乙酸甲酯(9.3 μ L)、三乙基胺(29.4 μ L),並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(32.8 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.78-1.91(4H, m), 2.13(3H, s), 2.23-2.32(2H, m), 2.39-2.56(1H, m), 3.00-3.08(2H, m), 3.12(3H, s), 3.21(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.26(2H, s), 3.74(3H, s), 4.28(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 6.73-6.83(3H, m), 7.13(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d,

$J = 7.3 \text{ Hz}$), $7.52(1\text{H}, \text{t}, J = 7.3 \text{ Hz})$, $7.62(1\text{H}, \text{t}, J = 7.3 \text{ Hz})$, $7.96(1\text{H}, \text{d}, J = 9.1 \text{ Hz})$, $8.07(1\text{H}, \text{t}, J = 3.9 \text{ Hz})$ 。

(62b)(4-{ 4-[(4-甲基-1-{ [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)乙酸

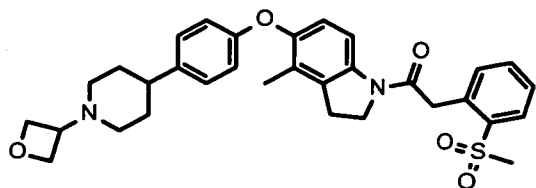
於實施例(62a)所獲得的化合物(32.8 mg)之四氫呋喃(1 mL)與甲醇(1 mL)之混合溶液中添加2N氫氧化鈉水溶液(71.1 μL)，於室溫攪拌18小時。減壓下將反應液濃縮，添加水而以二氯甲烷將水層洗淨。將獲得的水層以1N鹽酸中和後，以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，藉由於減壓下濃縮、乾燥，獲得呈白色固體之標題化合物(12.2 mg)。

$^1\text{H-NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$: $1.62\text{-}2.14(7\text{H}, \text{m})$, $2.59\text{-}2.79(1\text{H}, \text{m})$, $3.00\text{-}3.24(5\text{H}, \text{m})$, $3.40(3\text{H}, \text{s})$, $3.55(2\text{H}, \text{s})$, $4.17\text{-}4.41(5\text{H}, \text{m})$, $6.58\text{-}6.86(3\text{H}, \text{m})$, $7.03\text{-}7.18(1\text{H}, \text{m})$, $7.25\text{-}7.38(1\text{H}, \text{m})$, $7.42\text{-}7.63(3\text{H}, \text{m})$, $7.92(1\text{H}, \text{d}, J = 8.5 \text{ Hz})$, $8.03(1\text{H}, \text{d}, J = 8.5 \text{ Hz})$ 。

MS(APCI) m/z : $563(\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0235】(實施例63)

1-(4-甲基-5-{ 4-[1-(氧呋-3-基)哌啶-4-基]苯氧基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(50.0 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(27.3 mg)、2-氧

雜環丁酮(2-oxetanone)(85.7 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(38.3 mg)。

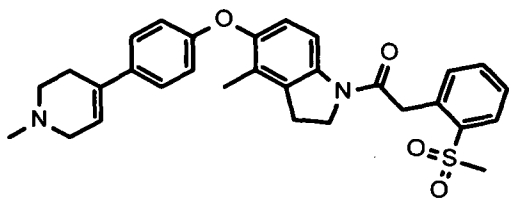
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70-1.98(6H, m), 2.13(3H, s), 2.39-2.52(1H, m), 2.80-2.92(2H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.45-3.53(1H, m), 4.28(2H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.36(2H, s), 4.63-4.71(4H, m), 6.71-6.87(3H, m), 7.13(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 561($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0236】(實施例64)

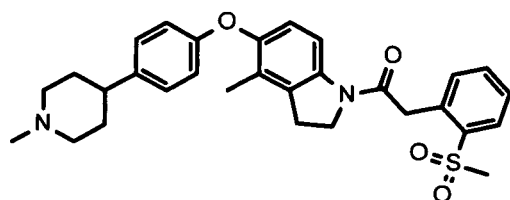
(實施例64-1)：於實施例(64a)合成

1- { 4-甲基-5-[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(實施例64-2)：於實施例(64b)合成

1- { 4-甲基-5-[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(64a) 1- { 4-甲基-5-[4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(1b)所獲得的化合物(200 mg)、1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-硼酸 酐酯(53.5 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(2 mL)溶液中添加碳酸鈉(50.8 mg)之水溶液(1 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(13.1 mg)，以微波反應裝置，使於130℃反應1小時。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(40.7 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.62(2H, br m), 2.12(3H, s), 2.52-2.62(2H, br m), 2.64-2.73(2H, br m), 3.12(3H, s), 3.21(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.49(3H, s), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 5.98(1H, br s), 6.75-6.86(3H, m), 7.22-7.32(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 517($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(64b) 1- { 4-甲基-5-[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯氧基]

] -2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

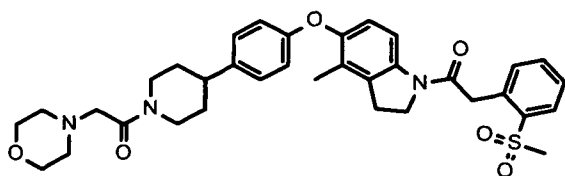
將實施例(64a)所獲得的化合物(22.0 mg)溶解於乙醇(2 mL)及甲醇(1 mL)，添加7.5%鈦碳(4.0 mg)並於氫氣環境下，於室溫攪拌24小時。於反應液中添加甲醇並濾除不溶物，藉由減壓下將濾液濃縮，獲得呈白色固體之標題化合物(24.5 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.83(3H, m), 1.95-2.08(2H, m), 2.11(3H, s), 2.36-2.52(1H, br m), 2.62-2.90(5H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.47-3.59(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.37(2H, s), 6.72-6.87(3H, m), 7.16(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23-7.31(1H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.48-7.56(1H, m), 7.58-7.67(1H, m), 7.98(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.3$ Hz).

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

【0237】(實施例65)

1-(4- { 4-[4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]氧基]苯基 } 哌啶-1-基)-2-(咪啉-4-基)乙酮



於實施例(1e)所獲得的化合物(60.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(31.0 μL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三

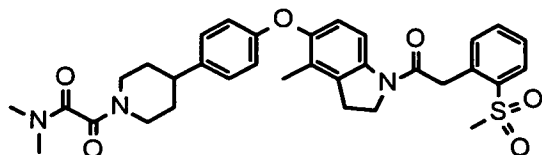
吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(46.0 mg)及咪唑-4-基乙酸(19.3 mg),並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷→甲醇/乙酸乙酯)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(51.5 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49-1.68(2H, m), 1.83-1.95(2H, m), 2.13(3H, s), 2.47-2.76(6H, m), 3.03-3.33(8H, m), 3.65-3.78(4H, m), 4.13-4.23(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.70-4.78(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.49-7.55(1H, m), 7.60-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 632($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0238】(實施例66)

N,N-二甲基-2-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



於實施例79所獲得的化合物(134 mg)之二氯甲烷(4 mL)溶液中添加二甲基胺鹽酸鹽(56.8 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(66.8 mg)、3H-1,2,3-

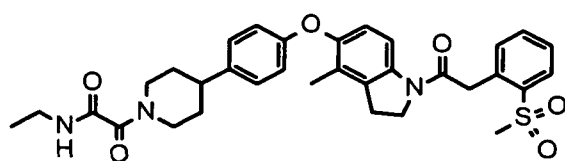
三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (31.6 mg)、N,N-二異丙基乙基胺 (0.202 mL)而於室溫攪拌。12小時後，將反應液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物 (101 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.77(2H, m), 1.85-1.98(2H, m), 2.12(3H, s), 2.69-2.83(2H, m), 3.01(3H, s), 3.04(3H, s), 3.12(3H, s), 3.14-3.25(3H, m), 3.72-3.80(1H, m), 4.25-4.32(2H, m), 4.36(2H, s), 4.66-4.74(1H, m), 6.74-6.85(3H, m), 7.07-7.13(2H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.95-8.00(1H, m), 8.07-8.08(1H, m).

MS(APCI) m/z : 604($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0239】(實施例 67)

N-乙基-2-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



於實施例 79 所獲得的化合物 (117 mg) 之二氯甲烷 (4 mL) 溶液中添加乙基胺鹽酸鹽 (24.8 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽 (77.8 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (27.6 mg)、N,N-二異丙基乙基胺 (0.106 mL) 而於室溫攪拌。12 小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色非晶

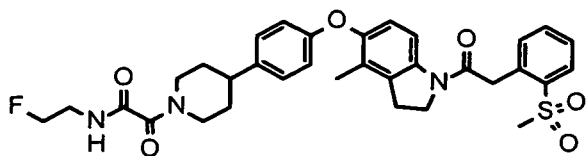
形固體之標題化合物 (78.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.60-1.79 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.70-2.82 (2H, m), 3.09-3.25 (6H, m), 3.31-3.38 (2H, m), 4.25-4.32 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.65-4.72 (1H, m), 5.12-5.19 (1H, m), 6.75-6.85 (3H, m), 7.08-7.20 (3H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.06-8.09 (1H, m).

MS (APCI) m/z : 604 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0240】 (實施例 68)

N-(2-氟乙基)-2-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



於實施例 79 所獲得的化合物 (132 mg) 之二氯甲烷 (4 mL) 溶液中添加 2-氟乙基胺鹽酸鹽 (34.2 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽 (87.8 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (31.2 mg)、N,N-二異丙基乙基胺 (0.120 mL) 而於室溫攪拌。12 小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析 (甲醇/乙酸乙酯) 純化，而獲得呈白色非晶形固體之標題化合物 (87.0 mg)。

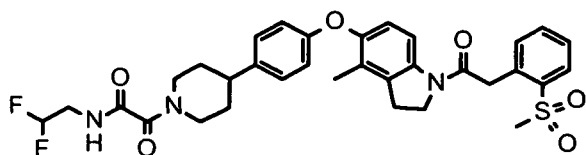
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.81 (2H, m), 1.87-2.00 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.71-2.84 (2H, m),

3.08-3.26(6H, m), 3.56-3.70(2H, m), 4.24-4.33(2H, m), 4.36(2H, s), 4.46-4.51(1H, m), 4.57-4.63(1H, m), 4.65-4.74(1H, m), 5.07-5.15(1H, m), 6.75-6.85(3H, m), 7.08-7.13(2H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.48-7.56(2H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.95-8.00(1H, m), 8.06-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 622($M+H$)⁺。

【0241】(實施例69)

N-(2,2-二氟乙基)-2-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



於實施例79所獲得的化合物(138 mg)之二氯甲烷(4 mL)溶液中添加2,2-二氟乙烷-1-胺鹽酸鹽(42.2 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(91.8 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(32.6 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.125 mL)而於室溫攪拌。12小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈淡黃色非晶形固體之標題化合物(110 mg)。

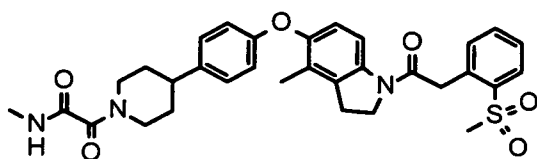
¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 1.61-1.79(2H, m), 1.90-1.99(2H, m), 2.12(3H, s), 2.72-2.84(2H, m), 3.09-3.25(6H, m), 3.64-3.75(2H, m), 4.26-4.31(2H, m), 4.36(2H, s), 4.66-4.72(1H, m), 5.08-5.15(1H, m), 5.75-6.01(1H, m), 6.75-6.85(3H, m), 7.08-7.13(2H, m),

7.34-7.38(1H, m), 7.46-7.56(2H, m), 7.59-7.64(1H, m),
7.95-7.99(1H, m), 8.06-8.09(1H, m).

MS(APCI) m/z : 640($M+H$)⁺。

【0242】(實施例 70)

N-甲基-2-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]
乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



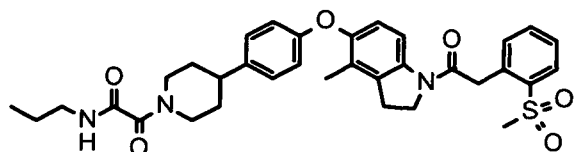
於實施例 79 所獲得的化合物 (136 mg) 之二氯甲烷 (4 mL) 溶液中添加甲基胺鹽酸鹽 (31.8 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽 (90.4 mg)、3H-1,2,3-三唑并 [4,5-b] 吡啶-3-醇 (32.1 mg)、N,N-二異丙基乙基胺 (0.123 mL) 而於室溫攪拌。12 小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析 (甲醇/乙酸乙酯) 純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物 (71.0 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.58-1.81(2H, m), 1.87-1.98(2H, m), 2.12(3H, s), 2.70-2.83(2H, m), 2.89(3H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.08-3.25(6H, m), 4.25-4.32(2H, m), 4.36(2H, s), 4.64-4.72(1H, m), 5.11-5.19(1H, m), 6.75-6.85(3H, m), 7.08-7.22(3H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.50-7.56(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.95-8.00(1H, m), 8.06-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 590($M+H$)⁺。

【0243】(實施例 71)

2-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-側氧基-N-丙基乙醯胺



於實施例 79 所獲得的化合物 (131 mg) 之二氯甲烷 (4 mL) 溶液中添加 n-丙基胺鹽酸鹽 (43.4 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽 (87.1 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (30.9 mg)、N,N-二異丙基乙基胺 (0.119 mL) 而於室溫攪拌。12 小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析 (甲醇/乙酸乙酯) 純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物 (92.0 mg)。

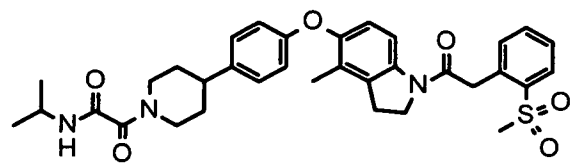
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.52-1.80 (4H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.70-2.83 (2H, m), 3.08-3.31 (8H, m), 4.25-4.32 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.65-4.73 (1H, m), 5.11-5.19 (1H, m), 6.75-6.84 (3H, m), 7.08-7.24 (3H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.95-8.00 (1H, m), 8.06-8.10 (1H, m).

MS (APCI) m/z : 618 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0244】(實施例 72)

2-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-側

氧基 -N-(丙烷 -2-基)乙 醯 胺



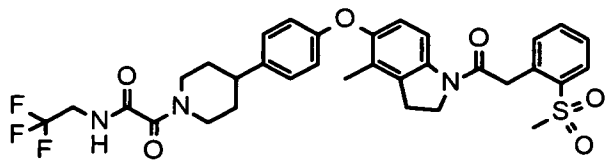
於實施例 79 所獲得的化合物 (134 mg) 之二氯甲烷 (4 mL) 溶液中添加異丙基胺鹽酸鹽 (44.4 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽 (89.1 mg)、3H-1,2,3-三唑并 [4,5-b] 吡啶-3-醇 (31.6 mg)、N,N-二異丙基乙基胺 (0.121 mL) 而於室溫攪拌。12 小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物 (92.0 mg)。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.19-1.24 (6H, m), 1.59-1.80 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.70-2.81 (2H, m), 3.09-3.25 (6H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.25-4.32 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.65-4.71 (1H, m), 5.13-5.19 (1H, m), 6.75-6.84 (3H, m), 6.99-7.14 (3H, m), 7.35-7.38 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.06-8.09 (1H, m).

MS (APCI) m/z: 618 (M+H)⁺。

【 0245 】 (實施例 73)

2-(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基} -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)-2-側氧基-N-(2,2,2-三氟乙基)乙醯胺



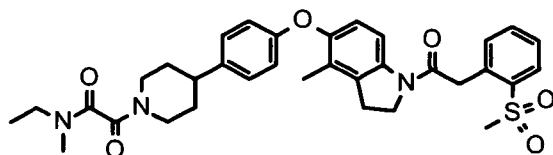
於實施例 79 所獲得的化合物 (133 mg) 之二氯甲烷 (4 mL) 溶液中添加 2,2,2-三氟乙基胺鹽酸鹽 (62.5 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽 (88.4 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (31.4 mg)、N,N-二異丙基乙基胺 (0.121 mL) 而於室溫攪拌。12 小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物 (120 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62-1.80 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.73-2.85 (2H, m), 3.09-3.25 (6H, m), 3.87-4.03 (2H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.66-4.72 (1H, m), 5.09-5.16 (1H, m), 6.75-6.85 (3H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.57-7.65 (2H, m), 7.96-7.99 (1H, m), 8.06-8.09 (1H, m).

MS (APCI) m/z : 658 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0246】 (實施例 74)

N-乙基-N-甲基-2-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



於實施例 79 所獲得的化合物 (0.14 g) 之二氯甲烷 (4 mL) 溶液中添加 N-甲基乙烷胺鹽酸鹽 (0.072 g)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽 (0.096 g)、

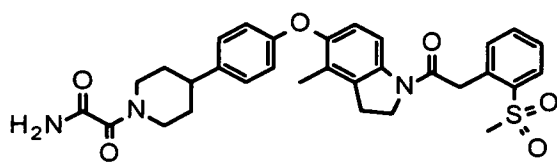
3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(0.034 g)、N,N-二異丙基乙基胺(0.130 mL)而於室溫攪拌。12小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(125 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25(3H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.61-1.76(2H, m), 1.85-1.98(2H, m), 2.12(3H, s), 2.68-2.82(2H, m), 2.99(3H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.09-3.25(6H, m), 3.27-3.55(2H, m), 3.71-3.80(1H, m), 4.24-4.32(2H, m), 4.36(2H, s), 4.65-4.74(1H, m), 6.74-6.85(3H, m), 7.07-7.13(2H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.95-7.99(1H, m), 8.05-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 618($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0247】(實施例 75)

2-(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基} -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



於實施例 79 所獲得的化合物(0.140 g)之二氯甲烷(4 mL)溶液中添加氯化銨(0.067 g)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(0.096 g)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(0.034 g)、N,N-二異丙基乙基胺(0.130 mL)而於室溫攪拌。12小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色非晶形固體之

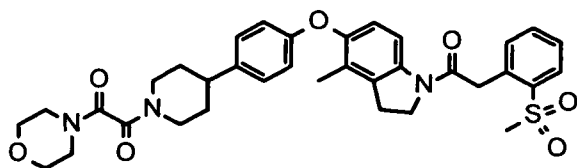
標題化合物 (76.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.61-1.81 (2H, m), 1.88-1.99 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.71-2.84 (2H, m), 3.09-3.26 (6H, m), 4.25-4.32 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.64-4.72 (1H, m), 4.93-5.01 (1H, m), 5.51-5.62 (1H, m), 6.75-6.85 (3H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.06-8.10 (1H, m).

MS (APCI) m/z : 576 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0248】 (實施例 76)

1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-(咪啉-4-基)乙烷-1,2-二酮



於實施例 79 所獲得的化合物 (750 mg) 之二氯甲烷 (10 mL) 溶液中添加咪啉 (227 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽 (499 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (177 mg)、N,N-二異丙基乙基胺 (0.680 mL) 而於室溫攪拌。12 小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析 (甲醇/乙酸乙酯) 純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物 (460 mg)。

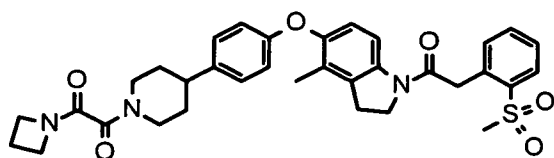
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59-1.75 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.70-2.83 (2H, m),

3.10-3.29(6H, m), 3.43-3.48(2H, m), 3.62-3.84(7H, m), 4.25-4.32(2H, m), 4.36(2H, s), 4.64-4.72(1H, m), 6.74-6.84(3H, m), 7.07-7.13(2H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.50-7.55(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.95-7.99(1H, m), 8.06-8.09(1H, m).

MS(APCI) m/z : 646($M+H$)⁺.

【0249】(實施例 77)

1-(四氫吡啶-1-基)-2-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)乙烷-1,2-二酮



於實施例 79 所獲得的化合物 (159 mg) 之二氯甲烷 (4 mL) 溶液中添加四氫吡啶鹽酸鹽 (51.6 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽 (106 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (37.5 mg)、N,N-二異丙基乙基胺 (0.144 mL) 而於室溫攪拌。12 小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析 (甲醇/乙酸乙酯) 純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物 (108 mg)。

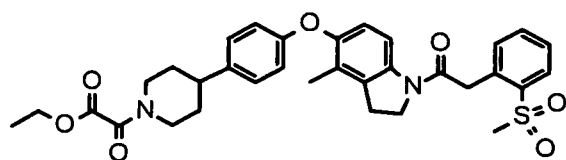
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.59-1.76(2H, m), 1.87-1.96(2H, m), 2.12(3H, s), 2.32-2.43(2H, m), 2.68-2.79(2H, m), 3.10-3.25(6H, m), 4.07-4.17(3H, m), 4.25-4.38(6H, m), 4.61-4.68(1H, m), 6.74-6.84(3H, m), 7.07-7.12(2H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.49-7.55(1H, m),

7.59-7.65(1H, m), 7.95-7.99(1H, m), 8.05-8.09(1H, m).

MS(APCI) m/z : 616($M+H$)⁺.

【0250】(實施例 78)

(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 }
-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)(側氧基)
乙酸乙基酯

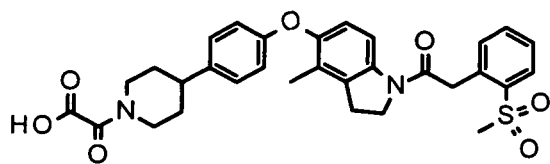


於實施例(1e)所獲得的化合物(215 mg)中添加二氯
甲烷(4 mL)、N,N-二異丙基胺(0.208 mL)、氯乙醛酸乙酯
(0.062 mL)而於室溫攪拌。2小時後，減壓濃縮，殘渣以
矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色非晶形
固體之標題化合物(239 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.38(3H, t, J = 7.0 Hz),
1.59-1.77(2H, m), 1.86-1.97(2H, m), 2.12(3H, s),
2.69-2.82(2H, m), 3.12(3H, s), 3.15-3.26(3H, m),
3.72-3.81(1H, m), 4.24-4.40(6H, m), 4.61-4.70(1H, m),
6.74-6.79(1H, m), 6.80-6.85(2H, m), 7.08-7.13(2H, m),
7.34-7.39(1H, m), 7.49-7.56(1H, m), 7.59-7.65(1H, m),
7.95-8.00(1H, m), 8.05-8.10(1H, m)。

【0251】(實施例 79)

(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 }
-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)(側氧基)
乙酸



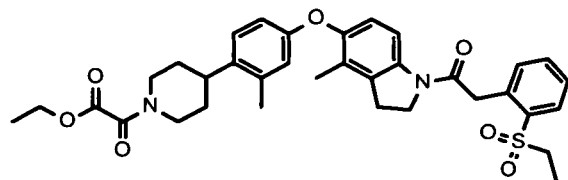
於實施例 78 所獲得的化合物 (237 mg) 之 1,4-二噁烷 (2 mL) 溶液中添加 1N 氫氧化鈉水溶液 (1.17 mL) 而於室溫攪拌 3 小時。以 1N 鹽酸水溶液中和後，以乙酸乙酯提取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，減壓濃縮。藉由以乙酸乙酯進行再結晶而獲得呈黃色固體之標題化合物 (204 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.39-1.57 (2H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 1.98-2.08 (4H, m), 2.71-2.83 (2H, m), 3.13-3.40 (6H, m), 3.58-3.67 (1H, m), 4.21-4.40 (4H, m), 6.73-6.80 (3H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.55-7.61 (1H, m), 7.66-7.73 (1H, m), 7.81-7.87 (1H, m), 7.94-7.99 (1H, m)。

【0252】 (實施例 80)

(實施例 80-1)：於實施例 (80a) 合成

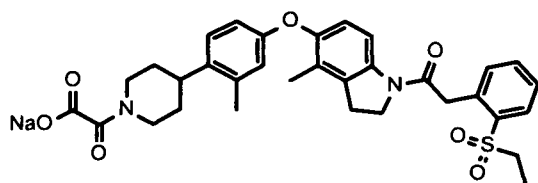
(4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基} -4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)氧基]-2-甲基苯基} 哌啶-1-基)(側氧基)乙酸乙酯



(實施例 80-2)：於實施例 (80b) 合成

(4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基} -4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)氧基]-2-甲基苯基} 哌啶-1-基)(

側氧基)乙酸鈉



(80a) (4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基 } 哌啶-1-基)(側氧基)乙酸乙酯

於實施例(9c)所獲得的化合物(400 mg)之二氯甲烷(8 mL)溶液中添加三乙基胺(190 μ L)、氯乙醛酸乙酯(86.0 μ L)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。

將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(399 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21-1.30(6H, m), 1.60-1.74(2H, m), 1.78-1.90(2H, m), 2.12(3H, s), 2.30(3H, s), 2.71-2.83(1H, m), 2.86-2.99(1H, m), 3.15-3.29(5H, m), 3.73-3.84(1H, m), 4.27(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.33-4.38(4H, m), 4.63-4.73(1H, m), 6.66-6.70(2H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.39(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.50(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.60-7.64(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(80b)(4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基 } 哌啶-1-

基)(側氧基)乙酸鈉

於實施例(80a)所獲得的化合物(399 mg)之四氫呋喃(2 mL)與乙醇(2 mL)之混合溶液中添加2N之氫氧化鈉水溶液(378 μ L)，並於室溫攪拌18小時。減壓下濃縮反應液，將獲得的殘渣以水洗淨後濾取，藉由減壓乾燥而獲得為淡桃色固體之標題化合物(433 mg)。

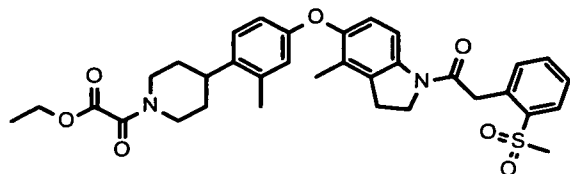
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26-1.49(2H, m), 1.55-1.69(2H, m), 2.04(3H, s), 2.26(3H, s), 2.81-3.03(2H, m), 3.19(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.29(2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.37-3.48(1H, m), 3.76-3.88(1H, m), 4.21-4.41(5H, m), 6.54-6.58(1H, m), 6.66-6.68(1H, m), 6.75(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.06(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.48-7.51(1H, m), 7.55-7.60(1H, m), 7.68-7.73(1H, m), 7.82(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.91(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 605($M+H$) $^+$ 。

【0253】(實施例81)

(實施例81-1)：於實施例(81a)合成

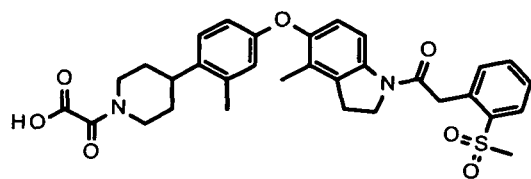
(4- { 4-[(1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基 } 吡啶-1-基)(側氧基)乙酸乙酯



(實施例81-2)：於實施例(81b)合成

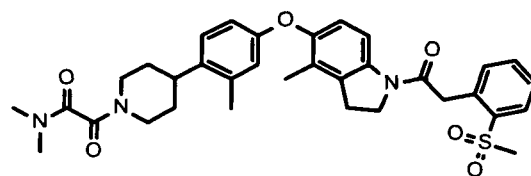
(4- { 4-[(1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基

-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基}哌啶-1-基)(側氧基)乙酸



(實施例 81-3)：於實施例(81c)合成

2-(4-{4-[(1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基}哌啶-1-基)-N,N-二甲基-2-側氧基乙醯胺



(81a) (4-{4-[(1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基}哌啶-1-基)(側氧基)乙酸乙酯

於實施例(8b)所獲得的化合物(200 mg)之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加三乙基胺(100 μ L)、氯乙醛酸乙酯(44.1 μ L)，於室溫攪拌2小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(209 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38(3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.60-1.76(2H, m), 1.79-1.92(2H, m), 2.12(3H, s), 2.30(3H, s), 2.70-2.83(1H, m), 2.86-2.99(1H, m),

3.12(3H, s), 3.15-3.29(3H, m), 3.72-3.84(1H, m), 4.24-4.42(6H, m), 4.61-4.74(1H, m), 6.64-6.71(2H, m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.47-7.55(1H, m), 7.60-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(81b)(4- { 4-[(1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基 } 吡啶-1-基)(側氧基)乙酸

於實施例(81a)所獲得的化合物(209 mg)之四氫呋喃(2 mL)與乙醇(2 mL)之混合溶液中添加2N之氫氧化鈉水溶液(253 μ L)，並於室溫攪拌18小時。減壓下濃縮反應液，以1N鹽酸中和，再次減壓濃縮後，殘渣以水洗淨後濾取，藉由乾燥而獲得為白色固體之標題化合物(145 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.22-1.51(2H, m), 1.57-1.70(2H, m), 2.04(3H, s), 2.26(3H, s), 2.44-2.62(1H, m), 2.80-2.91(1H, m), 2.94-3.05(1H, m), 3.13-3.24(5H, m), 3.76-3.92(1H, br m), 4.22-4.39(5H, m), 6.57(1H, dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz), 6.67(1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.74(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.06(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.48(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53-7.60(1H, m), 7.66-7.73(1H, m), 7.83(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.96(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(81c) 2-(4- { 4-[(1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基 } 吡啶-1-基)-N,N-二甲基-2-側氧基乙醯胺

於實施例(81b)所獲得的化合物(70.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加三乙基胺(49.0 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加二甲基胺鹽酸鹽(11.6 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(27.3 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(16.1 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。

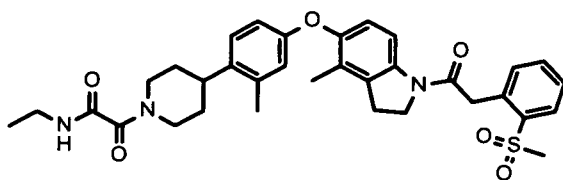
藉由將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，而獲得呈白色固體之標題化合物(46.6 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.57-1.75(2H, m), 1.79-1.92(2H, m), 2.12(3H, s), 2.30(3H, s), 2.73-2.83(2H, m), 3.01(3H, s), 3.04(3H, s), 3.12(3H, s), 3.15-3.26(3H, m), 3.72-3.82(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.67-4.77(1H, m), 6.63-6.71(2H, m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.49-7.55(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS(APCI) m/z : 618($M+H$) $^+$ 。

【0254】(實施例82)

N-乙基-2-(4-{4-[(1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基}吡啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



於實施例(81b)所獲得的化合物(70.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加三乙基胺(49.0 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。添加乙基胺鹽酸鹽(11.6 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(27.3 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(16.1 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。藉由將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，而獲得呈白色固體之標題化合物(23.5 mg)。

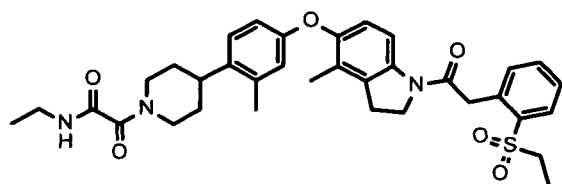
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21(3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.60-1.90(4H, m), 2.12(3H, s), 2.31(3H, s), 2.69-2.85(1H, m), 2.91-2.98(1H, m), 3.10-3.25(6H, m), 3.35(2H, q, $J = 6.7$ Hz), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.64-4.76(1H, m), 5.09-5.25(1H, m), 6.62-6.71(2H, m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.13-7.20(1H, m), 7.36(1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 6.7$ Hz).

MS(APCI) m/z : 618($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0255】(實施例83)

N-乙基-2-(4-{4-[(1-{[2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基

} -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基}哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



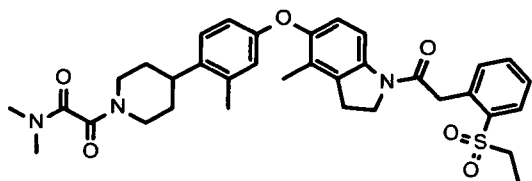
於實施例(80b)所獲得的化合物(100 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加三乙基胺(66.0 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。添加乙基胺鹽酸鹽(15.6 mg)、1-乙基-3-(3,3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(36.7 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(21.7 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。藉由將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，而獲得呈白色固體之標題化合物(49.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.58-1.90(4H, m), 2.12(3H, s), 2.30(3H, s), 2.73-2.83(1H, m), 2.87-2.99(1H, m), 3.09-3.26(5H, m), 3.31-3.40(2H, m), 4.27(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.37(2H, s), 4.66-4.76(1H, m), 5.13-5.24(1H, m), 6.63-6.71(2H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.11-7.22(1H, m), 7.39(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.51(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 632($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0256】(實施例84)

2-(4-{4-[(1-{[2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基}哌啶-1-基)-N,N-二甲基-2-側氧基乙醯胺



於實施例(80b)所獲得的化合物(100 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加三乙基胺(66.0 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加二甲基胺鹽酸鹽(15.6 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(36.7 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(21.7 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。藉由將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，而獲得呈白色固體之標題化合物(24.5 mg)。

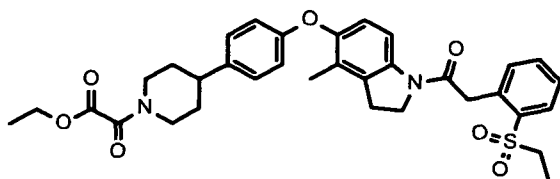
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.51-1.76(2H, m), 1.78-1.90(2H, m), 2.12(3H, s), 2.30(3H, s), 2.74-2.84(1H, m), 2.86-2.98(1H, m), 3.02(3H, s), 3.04(3H, s), 3.16-3.27(5H, m), 3.72-3.82(1H, m), 4.27(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.37(2H, s), 4.67-4.76(1H, m), 6.62-6.71(2H, m), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.40(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.48-7.53(1H, m), 7.60-7.66(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 632($M+H$)⁺。

【0257】(實施例 85)

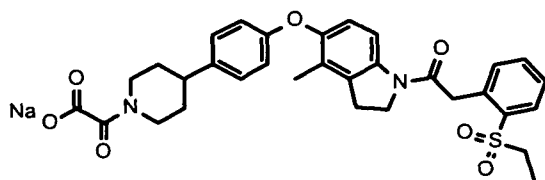
(實施例 85-1)：於實施例(85a)合成

(4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)(側氧基)乙酸乙酯



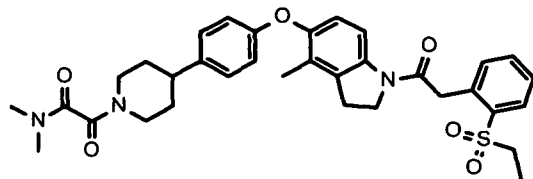
(實施例 85-2)：於實施例(85b)合成

(4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)(側氧基)乙酸鈉



(實施例 85-3)：於實施例(85c)合成

2-(4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)-N,N-二甲基-2-側氧基乙醯胺



(85a) (4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)(側

氧基)乙酸乙酯

於實施例(2d)所獲得的化合物(3.25 g)之二氯甲烷(30 mL)溶液中，冰冷下，添加二異丙基乙基胺(2.99 mL)、乙醛酸乙酯(0.782 mL)，並於室溫攪拌2小時。減壓下，餾除溶媒，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(2.91 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.38(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.61-1.76(2H, m), 1.85-1.97(2H, m), 2.11(3H, s), 2.69-2.83(2H, m), 3.16-3.29(5H, m), 3.72-3.82(1H, m), 4.22-4.41(6H, m), 4.61-4.70(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.39(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.47-7.54(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 619($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(85b)(4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡啶-1-基)(側氧基)乙酸鈉

於實施例(85a)所獲得的化合物(2.61 g)之四氫呋喃(15 mL)溶液中添加1N之氫氧化鈉水溶液(6.0 mL)，並於室溫攪拌28小時。減壓下，餾除溶媒，藉由減壓乾燥而獲得呈白色固體之標題化合物(2.70 g)。本化合物並未純化而用於下一步驟。

(85c) 2-(4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡啶-1-基

)-N,N-二甲基-2-側氧基乙醯胺

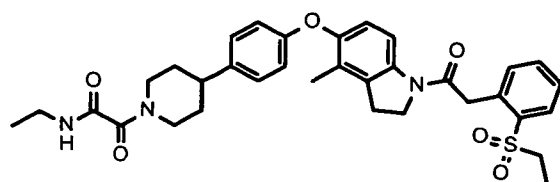
於實施例(85b)所獲得的化合物(450 mg)之二氯甲烷(8 mL)懸浮液中添加二異丙基乙基胺(0.377 mL)、二甲基胺鹽酸鹽(240 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(211 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(100 mg)，並於室溫攪拌10小時。減壓下餾除溶媒，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷→甲醇/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(256 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.60-1.78(2H, m), 1.85-1.98(2H, m), 2.12(3H, s), 2.68-2.83(2H, m), 3.01(3H, s), 3.04(3H, s), 3.15-3.26(5H, m), 3.71-3.81(1H, m), 4.20(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.37(2H, s), 4.65-4.74(1H, m), 6.75-6.84(3H, m), 7.05(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.39(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.50(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.58-7.65(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 618($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0258】(實施例86)

N-乙基-2-(4-{4-[(1-{[2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}吡啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺



於實施例(85b)所獲得的化合物(300 mg)之二氯甲烷

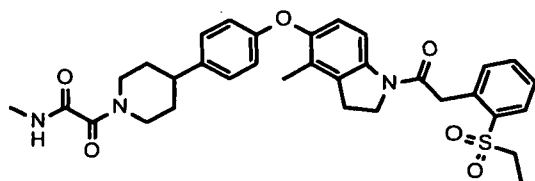
(8 mL)懸浮液中添加二異丙基乙基胺(0.252 mL)、乙基胺鹽酸鹽(200 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(141 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(66.6 mg)，並於室溫攪拌24小時。減壓下餾除溶媒，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(201 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.21(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.58-1.81(2H, m), 1.88-1.99(2H, m), 2.12(3H, s), 2.70-2.83(2H, m), 3.09-3.26(5H, m), 3.31-3.40(2H, m), 4.27(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.37(2H, s), 4.65-4.74(1H, m), 5.11-5.20(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.08-7.19(3H, m), 7.39(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.50(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 618($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0259】(實施例87)

2-(4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡啶-1-基)-N-甲基-2-側氧基乙醯胺



於實施例(85b)所獲得的化合物(250 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)懸浮液中添加二異丙基乙基胺(0.210 mL)、甲基胺鹽酸鹽(138 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基

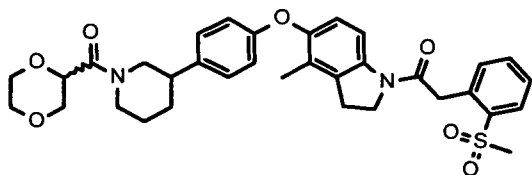
丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(117 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(55.5 mg)，於室溫攪拌12小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯提取，將有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(185 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.60-1.81(2H, m), 1.87-1.99(2H, m), 2.12(3H, s), 2.70-2.85(2H, m), 2.89(3H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.10-3.26(5H, m), 4.27(2H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.37(2H, s), 4.65-4.72(1H, m), 5.11-5.19(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.20-7.22(3H, m), 7.39(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.50(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 604($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0260】(實施例88)：於實施例(88d)合成

1-(5-{4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-3-基]苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(88a) 5-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯

於實施例(1b)所獲得的化合物(500 mg)、1-三級丁氧基羰基-5,6-二氫-2H-吡啶-3-硼酸酐酯(370 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(12 mL)溶液中添加碳酸鈉(317 mg)之水溶液(3 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(81.6 mg)，以微波反應裝置，使於130℃反應1小時。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(272 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49(9H, s), 2.12(3H, s), 2.24-2.34(2H, br m), 3.12(3H, s), 3.17-3.26(2H, m), 3.49-3.59(2H, br m), 4.19-4.34(4H, m), 4.37(2H, s), 6.11(1H, br s), 6.76-6.88(3H, m), 7.23-7.32(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(88b) 3- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基} -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -吡啶-1-甲酸三級丁酯

將實施例(88a)所獲得的化合物(272 mg)溶解於四氫呋喃(3 mL)及乙酸乙酯(3 mL)，添加7.5%鈰碳(54.5 mg)，氫氣環境下，於室溫攪拌18小時。於反應液中添加乙酸乙酯，濾除不溶物，藉由減壓下餾除溶媒，獲得呈白色固體之標題化合物(279 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.51-1.64 (2H, m), 1.71-1.78 (1H, br m), 1.89-2.02 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.56-2.79 (3H, br m), 3.12 (3H, s), 3.22 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.05-4.18 (1H, m), 4.29 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36 (2H, s), 6.74-6.88 (3H, m), 7.13 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(88c) 1- { 4-甲基-5-[4-(哌啶-3-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽

於實施例(88b)所獲得的化合物(272 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，並於室溫攪拌3小時。減壓下濃縮反應液後，添加乙酸乙酯並濾取不溶物。藉由將獲得的固體減壓乾燥而獲得呈白色固體之標題化合物(274 mg)。

MS(APCI) m/z : 505 ($M+H$)⁺。

(88d) 1-(5- { 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-3-基]苯氧基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(88c)所獲得的化合物(80.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(41.0 μL)，並於室溫攪拌5分鐘。添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪唑鎓(61.4 mg)及1,4-二噁烷-2-甲酸(23.0 mg)，於室溫攪拌20小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉

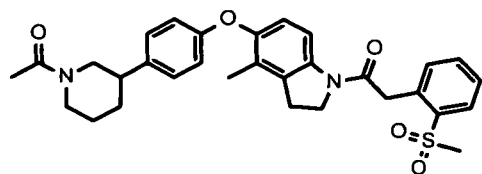
乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(72.3 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.75(2H, m), 1.78-1.92(1H, m), 2.00-2.09(1H, m), 2.12(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.47-2.82(2H, m), 2.86-3.17(4H, m), 3.17-3.25(2H, m), 3.65-4.09(7H, m), 4.23-4.41(5H, m), 4.58-4.71(1H, m), 6.74-6.89(3H, m), 7.12(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS(APCI) m/z : 619($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0261】(實施例 89)

1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-3-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(88c)所獲得的化合物(153 mg)之二氯甲烷(8 mL)溶液中添加三乙基胺(86 μL)，並於室溫攪拌5分鐘。添加乙酸酐(32.1 μL)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(118 mg)。

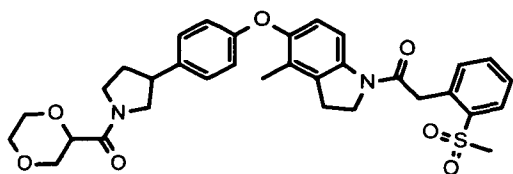
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49-1.72(2H, m),

1.76-1.88(1H, m), 2.00-2.09(4H, m), 2.13(3H, s), 2.47-2.70(2H, m), 3.01-3.10(1H, m), 3.12(3H, s), 3.16-3.26(2H, m), 3.79-3.89(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 4.64-4.78(1H, m), 6.73-6.86(3H, m), 7.13(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 547($M+H$)⁺.

【0262】(實施例90): 於實施例(90e)合成

1-(5-{ 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)吡咯啉-3-基]苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(90a) 2-[2-(甲基磺醯基)苯基]-1-{ 4-甲基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基}乙酮

於實施例(1b)所獲得的化合物(300 mg)、雙聯頻哪醇硼酸酯(167 mg)、乙酸鉀(117 mg)、二甲基亞砷(200 μ L)之1,4-二噁烷(10 mL)溶液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(14.7 mg)，氮氣環境下，使於100℃反應5小時。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣

以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(222 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33(12H, s), 2.08(3H, s), 3.13(3H, s), 3.21(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.37(2H, s), 6.74-7.02(3H, m), 7.26-7.44(2H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.62(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.73(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.95-8.04(1H, m), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(90b) 3- { [(三氟甲基)磺醯基]氧基 } -2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苄酯

將1-苄氧基羰基-3-吡咯啉酮(1.00 g)之四氫呋喃(5 mL)溶液冷卻至 -78°C ，滴加雙(三甲基矽基)醯胺鈉(1.6M 四氫呋喃溶液、8.44 mL)，於同溫下攪拌1小時。其次，滴加N-苯基雙(三氟甲烷磺醯亞胺)(1.79 g)之四氫呋喃(10 mL)溶液，冰冷下攪拌2小時。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈茶色油狀物之標題化合物(593 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.30(4H, br m), 5.17(2H, s), 5.73(0.5H, s), 5.78(0.5H, s), 7.26-7.45(5H, m)。

(90c) 3- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)氧基]苯基 } -2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苄酯

於實施例(90a)所獲得的化合物(100 mg)及實施例(90b)所獲得的化合物(87.5 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(3

mL)溶液中添加碳酸鈉(58.0 mg)之水溶液(1 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(15.0 mg)，以微波反應裝置，使於130℃反應45分鐘。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(262 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.11(3H, s), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.33-4.43(4H, br m), 4.48-4.60(2H, m), 5.20(2H, s), 6.01(0.5H, s), 6.05(0.5H, s), 6.74-6.88(3H, m), 7.25-7.44(8H, m), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.99(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

(90d) 1- { 4-甲基-5-[4-(吡咯啶-3-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

將實施例(90c)所獲得的化合物(26.2 mg)溶解於乙醇(1.5 mL)及乙酸乙酯(1.5 mL)，添加7.5%鈮碳(5.5 mg)並於氬氣環境下，於室溫攪拌18小時。於反應液中添加乙酸乙酯，濾除不溶物後，藉由將濾液於減壓下濃縮乾固而獲得呈黃色油狀物之標題化合物(19.4 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.78-1.97(2H, m), 2.13(3H, s), 2.18-2.38(1H, m), 2.43-2.72(2H, m), 3.06-3.26(7H, m), 3.31-3.45(1H, m), 4.28(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 6.72-6.85(3H, m), 7.10-7.20(2H, m),

7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.58-7.65(1H, m), 7.96(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(90e) 1-(5- { 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)吡咯啉-3-基]苯氧基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(90d)所獲得的化合物(19.4 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎧(16.4 mg)及1,4-二噁烷-2-甲酸(6.27 mg)，並於室溫攪拌15小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(5.8 mg)。

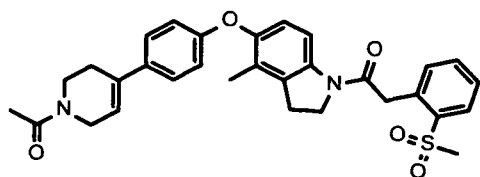
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.88-2.09(1H, m), 2.12(3H, s), 2.20-2.40(1H, m), 3.12(3H, s), 3.16-3.25(2H, m), 3.29-3.62(3H, m), 3.66-4.02(8H, m), 4.20-4.33(3H, m), 4.37(2H, s), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.84(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.08-7.19(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

MS(APCI) m/z : 605($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0263】(實施例91)

1- { 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯

基]乙酮



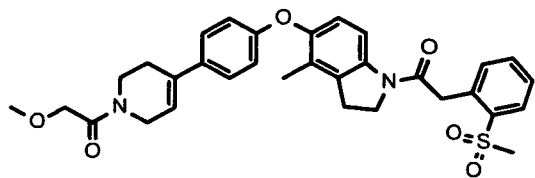
於實施例(1b)所獲得的化合物(200 mg)、1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]乙酮(150 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(6 mL)溶液中添加碳酸鈉(127 mg)之水溶液(2 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈦(II)二氯甲烷錯合物(32.6 mg)，以微波反應裝置，使於130℃反應15分鐘。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈淡茶色固體之標題化合物(120 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.12(3H, s), 2.14(1.5H, s), 2.17(1.5H, s), 2.48-2.62(2H, m), 3.02-3.19(4H, m), 3.22(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.65(1H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.81(1H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.20-4.24(2H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.37(2H, s), 5.94(0.5H, br s), 6.00(0.5H, br s), 6.79(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.81-6.86(2H, m), 7.25-7.31(1H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.51-7.55(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.99(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 545($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0264】(實施例92)：於實施例(92b)合成

2-甲氧基-1-[4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺酰基)苯基]乙酰基}-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]乙酮



(92a) 2-[2-(甲基磺醯基)苯基]-1-{4-甲基-5-[4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}乙酮鹽酸鹽

於實施例(1c)所獲得的化合物(219 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，並於室溫攪拌3小時。減壓下濃縮反應液，殘渣以乙酸乙酯洗淨後濾取，藉由乾燥而獲得呈白色固體之標題化合物(326 mg)。

MS (APCI) m/z : 503 ($M+H$)⁺。

(92b) 2-甲氧基-1-[4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]乙酮

於實施例(92a)所獲得的化合物(150 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(77.0 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(115 mg)及甲氧基乙酸(26.0 μ L)，於室溫攪拌48小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(

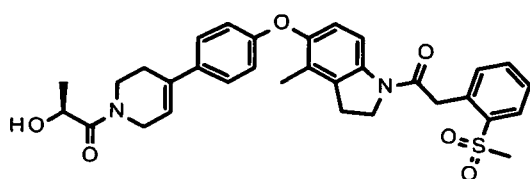
乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(69.5 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.12(3H, s), 2.49-2.60(2H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.45(3H, s), 3.68(1H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.83(1H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.09-4.20(3H, m), 4.21-4.25(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.37(2H, s), 5.93(0.4H, br s), 5.99(0.6H, br s), 6.79(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.84(2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.24-7.32(2H, m), 7.37(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.49-7.55(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.99(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 575($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0265】(實施例93)

(2S)-2-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙烷-1-酮



於實施例(92a)所獲得的化合物(300 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加三乙基胺(230 μL)，並於室溫攪拌5分鐘。其次添加L-乳酸(57.1 μL)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(159 mg)、1-羥基苯并三唑一水合物(84.9 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水

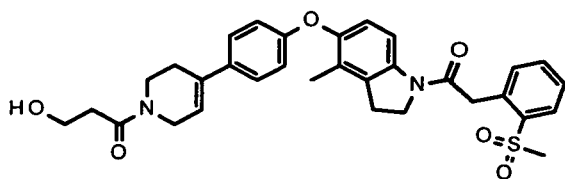
洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(146 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36(3H, dd, $J = 14.6$, 6.7 Hz), 2.12(3H, s), 2.48-2.63(2H, m), 3.11(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.56-3.65(1H, m), 3.84-3.93(1H, m), 3.98-4.15(1H, m), 4.29(3H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 4.44-4.61(1H, m), 5.93(0.5H, br s), 6.02(0.5H, br s), 6.79(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.84(2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.22-7.32(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.47-7.55(1H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.99(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 575($M+H$) $^+$ 。

【0266】(實施例94)：於實施例(94b)合成

3-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙烷-1-酮



(94a) 1-[4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-3-(丙-2-烯-1-基氧基)丙烷-1-酮

於實施例(92a)所獲得的化合物(300 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)溶液中添加三乙基胺(150 μL)，並於室溫

攪拌5分鐘。其次添加3-烯丙氧基丙酸(81.7 μ L)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(230 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(61.8 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.12(3H, s), 2.47-2.58(2H, m), 2.63-2.75(2H, m), 3.13(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.69(1H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.77-3.85(3H, m), 3.96-4.03(2H, m), 4.09-4.15(1H, m), 4.19-4.25(1H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 5.15-5.30(2H, m), 5.85-5.99(2H, m), 6.79(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82-6.86(2H, m), 7.21-7.31(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.50-7.54(1H, m), 7.59-7.66(1H, m), 7.95-8.04(1H, m), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(94b) 3-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙烷-1-酮

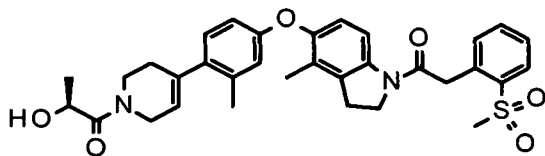
於實施例(94a)所獲得的化合物(161 mg)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加1,3-二甲基巴比妥酸(82.2 mg)、肆(三苯基膦)鈹(0)(15.2 mg)，氮氣環境下，於90 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌5小時。減壓下將反應液濃縮，將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷 $\rightarrow$ 甲醇/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(124 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.12(3H, s), 2.49-2.65(4H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.43-3.52(1H, m), 3.65(1H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.83(1H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.86-3.93(2H, m), 4.07-4.12(1H, m), 4.22-4.33(3H, m), 4.37(2H, s), 5.93(0.5H, br s), 6.01(0.5H, br s), 6.79(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.84(2H, q, $J = 8.5$ Hz), 7.19-7.31(2H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.99(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 575($M+H$) $^+$.

【0267】(實施例95): 於實施例(95b)合成

(2S)-2-羥基-1-[4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]丙烷-1-酮



(95a) 4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯

於實施例(3b)所獲得的化合物(267 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(4 mL)、水(2 mL)溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(193 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(42.4 mg)、碳酸鈉(110 mg), 而於微

波照射下於 120℃ 攪拌 30 分鐘。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯提取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(319 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50(9H, s), 2.13(3H, s), 2.22(3H, s), 2.28-2.36(2H, m), 3.12(3H, s), 3.18-3.26(2H, m), 3.56-3.64(2H, m), 3.98-4.05(2H, m), 4.25-4.32(2H, m), 4.37(2H, s), 5.46-5.59(1H, m), 6.61-6.66(1H, m), 6.68-6.71(1H, m), 6.77-6.81(1H, m), 6.95-6.99(1H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.49-7.56(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.96-8.00(1H, m), 8.06-8.10(1H, m)。

(95b)(2S)-2-羥基-1-[4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]丙烷-1-酮

於實施例(95a)所獲得的化合物(632 mg)中添加 4N 鹽酸二噁烷溶液(10 mL)而於室溫攪拌 2 小時。藉由將反應液減壓濃縮而獲得粗製之 1-{4-甲基-5-[3-甲基-4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽。

於獲得的化合物(145 mg)之二氯甲烷(4 mL)溶液中添加 85%L-乳酸水溶液(33.3 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(101 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(35.7 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.137 mL)而於室溫攪拌。12 小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色非晶形固體之

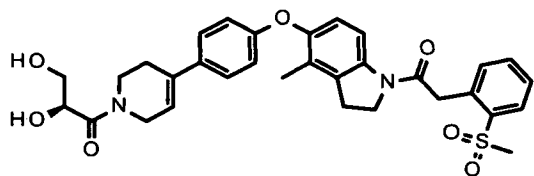
標題化合物 (51.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34-1.40 (3H, m), 2.13 (3H, s), 2.19-2.24 (3H, m), 2.35-2.44 (2H, m), 3.12 (3H, s), 3.18-3.26 (2H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.17-4.33 (3H, m), 4.37 (2H, s), 4.48-4.56 (1H, m), 5.50-5.63 (1H, m), 6.62-6.67 (1H, m), 6.69-6.72 (1H, m), 6.76-6.81 (1H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.96-8.01 (1H, m), 8.05-8.10 (1H, m).

MS (APCI) m/z : 589 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0268】(實施例 96)：於實施例 (96b) 合成

(2S)-2,3-二羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙烷-1-酮



(96a) 1-{5-[4-(1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]羰基}-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例 (92a) 所獲得的化合物 (300 mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (8 mL) 溶液中添加三乙基胺 (150 μL), 並於室溫攪拌 5 分鐘。其次, 添加按照文獻記載之方法 (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14, 3231) 合成的 (4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲酸 (100 mg)、氯化

4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓 (231 mg), 並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化, 獲得呈白色固體之標題化合物(242 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.45(6H, m), 2.12(3H, s), 2.48-2.64(1H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.62-3.75(1H, m), 3.91-4.03(1H, m), 4.09-4.22(2H, m), 4.22-4.39(5H, m), 4.40-4.51(1H, m), 4.70-4.76(1H, m), 5.96(1H, br s), 6.00(1H, br s), 6.79(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.84(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22-7.32(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(96b)(2S)-2,3-二羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙烷-1-酮

於實施例(96a)所獲得的化合物(320 mg)之二氯甲烷(1 mL)與水(500 μL)之混合溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL), 並於室溫攪拌2小時。於反應液中添加水, 以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥後, 藉由減壓下濃縮, 獲得呈白色固體之標題化合物(254 mg)。

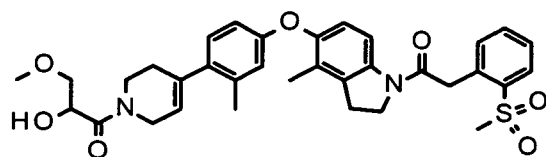
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.12(3H, s),

2.48-2.66(2H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.59-3.73(5H, m), 3.74-3.84(1H, m), 4.02-4.17(1H, m), 4.20-4.33(3H, m), 4.37(2H, s), 4.46-4.57(1H, m), 5.93(0.4H, br s), 6.00(0.6H, br s), 6.76-6.90(3H, m), 7.16-7.31(2H, m), 7.37(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.63(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.99(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 591($M+H$)⁺。

【0269】(實施例 97)

2-羥基-3-甲氧基-1-[4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]丙烷-1-酮



於實施例(95b)所獲得的1-{4-甲基-5-[3-甲基-4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽(205 mg)之二氯甲烷(4 mL)溶液中添加2-羥基-3-甲氧基丙酸(53.4 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧酸亞胺鹽酸鹽(92.4 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(56.8 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.194 mL)而於室溫攪拌。12小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(167 mg)。

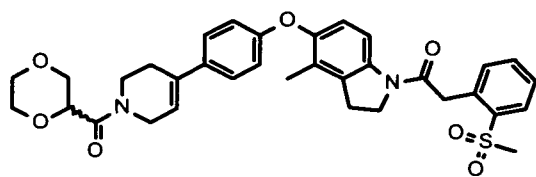
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.13(3H, s), 2.22(3H,

s), 2.34-2.43(2H, m), 3.12(3H, s), 3.18-3.26(2H, m), 3.40(3H, s), 3.49-3.81(3H, m), 3.89-4.16(2H, m), 4.22-4.29(3H, m), 4.37(2H, s), 4.57-4.67(1H, m), 5.49-5.62(1H, m), 6.62-6.67(1H, m), 6.68-6.72(1H, m), 6.76-6.81(1H, m), 6.93-6.99(1H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.49-7.56(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.96-8.01(1H, m), 8.06-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 619($M+H$)⁺.

【0270】(實施例98)

1- { 5-[4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(1b)所獲得的1-[5-(4-溴苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮(2.5 g)及實施例(103b)所獲得的化合物(1.94 g)之1,2-二甲氧基乙烷(50 mL)溶液中添加碳酸鈉(1.59 g)之水溶液(10 mL),並於室溫攪拌5分鐘。其次添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(408 mg),並以微波反應裝置,使於130℃反應45分鐘。將反應液冷卻至室溫後,添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化,

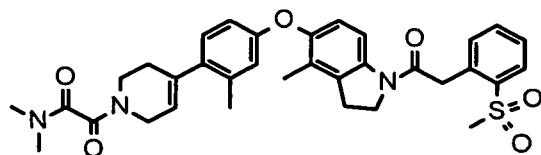
獲得呈淡黃色固體之標題化合物(1.96 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.12(3H, s), 2.46-2.57(1H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.62-3.99(9H, m), 4.08-4.19(1H, m), 4.23-4.41(6H, m), 5.94(0.5H, br s), 5.98(0.5H, br s), 6.79(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.84(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23-7.32(2H, m), 7.37(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.63(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.99(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 617($M+H$) $^+$ 。

【0271】(實施例 99)

N,N-二甲基-2-[4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]-2-側氧基乙醯胺



於實施例(102b)所獲得的化合物(232 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)溶液中添加二甲基胺鹽酸鹽(64.3 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(113 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(60.4 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.172 mL)而室溫攪拌。12小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(152 mg)。

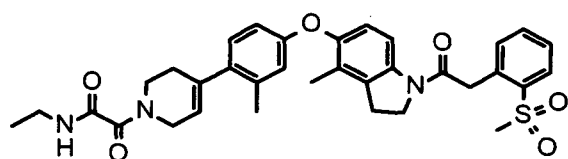
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.12(3H, s), 2.20-2.23(3H, m), 2.37-2.46(2H, m), 3.00-3.09(6H, m),

3.12(3H, s), 3.18-3.26(2H, m), 3.57-3.63(1H, m), 3.82-3.89(1H, m), 4.02-4.07(1H, m), 4.22-4.33(3H, m), 4.37(2H, s), 5.50-5.62(1H, m), 6.62-6.67(1H, m), 6.68-6.71(1H, m), 6.76-6.81(1H, m), 6.94-6.99(1H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.50-7.56(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.96-8.00(1H, m), 8.06-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 616($M+H$)⁺.

【0272】(實施例100)

N-乙基-2-[4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]-2-側氧基乙醯胺



於實施例(102b)所獲得的化合物(147 mg)之二氯甲烷(4 mL)溶液中添加乙基胺鹽酸鹽(40.7 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(95.7 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(34.0 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.131 mL)而於室溫攪拌。12小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(84.0 mg)。

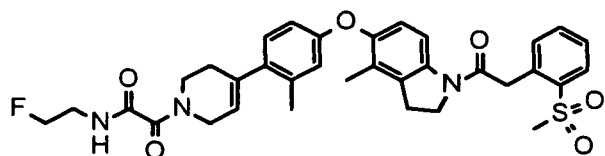
¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 1.21(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.13(3H, s), 2.21-2.24(3H, m), 2.37-2.50(2H, m), 3.12(3H, s), 3.19-3.25(2H, m), 3.32-3.39(2H, m), 3.83-3.87(1H, m), 4.19-4.23(1H, m), 4.24-4.32(3H, m),

4.36(2H, s), 4.72-4.76(1H, m), 5.52-5.59(1H, m), 6.62-6.66(1H, m), 6.68-6.71(1H, m), 6.76-6.81(1H, m), 6.94-6.98(1H, m), 7.29-7.39(2H, m), 7.50-7.54(1H, m), 7.59-7.64(1H, m), 7.96-8.00(1H, m), 8.06-8.09(1H, m).

MS(APCI) m/z : 616($M+H$)⁺。

【0273】(實施例101)

N-(2-氟乙基)-2-[4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]-2-側氧基乙醯胺



於實施例(102b)所獲得的化合物(147 mg)之二氯甲烷(4 mL)溶液中添加2-氟乙基胺鹽酸鹽(49.7 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(95.7 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(34.0 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.131 mL)而室溫攪拌。12小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(95.0 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.13(3H, s), 2.23(3H, s), 2.38-2.51(2H, m), 3.13(3H, s), 3.19-3.26(2H, m), 3.58-3.72(2H, m), 3.83-3.89(1H, m), 4.20-4.33(4H, m), 4.37(2H, s), 4.47-4.52(1H, m), 4.59-4.63(1H, m), 4.70-4.74(1H, m), 5.51-5.60(1H, m), 6.62-6.67(1H, m), 6.68-6.71(1H, m), 6.77-6.81(1H, m), 6.95-7.00(1H, m),

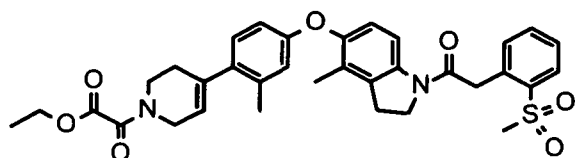
7.34-7.39(1H, m), 7.49-7.56(1H, m), 7.57-7.72(2H, m),
7.96-8.00(1H, m), 8.06-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 634(M+H)⁺.

【0274】(實施例102)

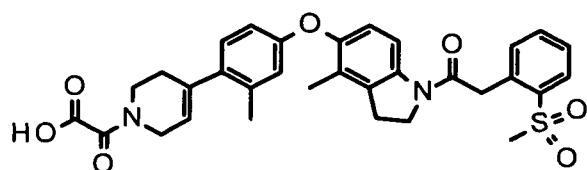
(實施例102-1): 於實施例(102a)合成

[4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]
乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫
吡啶-1(2H)-基](側氧基)乙酸乙酯



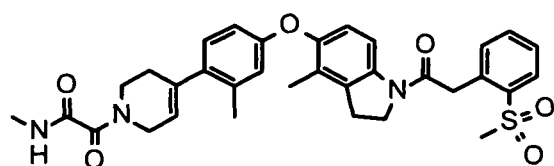
(實施例102-2): 於實施例(102b)合成

[4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]
乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫
吡啶-1(2H)-基](側氧基)乙酸



(實施例102-3): 於實施例(102c)合成

N-甲基-2-[4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯
基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 }
-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]-2-側氧基乙醯胺



(102a) [4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)

苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基](側氧基)乙酸乙酯

於實施例(95b)所獲得的1-{4-甲基-5-[3-甲基-4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽(425 mg)之二氯甲烷(10 mL)、N,N-二異丙基乙基胺(0.401 mL)溶液中添加氯(側氧基)乙酸乙酯(0.111 mL)而於室溫攪拌。30分鐘後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈淡黃色非晶形固體之標題化合物(462 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36-1.42(3H, m), 2.13(3H, s), 2.22(3H, s), 2.37-2.46(2H, m), 3.12(3H, s), 3.18-3.25(2H, m), 3.60-3.64(1H, m), 3.81-3.86(1H, m), 4.07-4.11(1H, m), 4.19-4.24(1H, m), 4.26-4.33(2H, m), 4.33-4.40(4H, m), 5.49-5.61(1H, m), 6.62-6.67(1H, m), 6.68-6.71(1H, m), 6.76-6.81(1H, m), 6.94-6.99(1H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.50-7.55(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.96-8.01(1H, m), 8.05-8.10(1H, m)。

(102b) [4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基](側氧基)乙酸

於實施例(102a)所獲得的化合物(462 mg)1,4-二噁烷(5 mL)溶液中添加1N氫氧化鈉水溶液(1.5 mL)而於室溫攪拌3小時。以1N鹽酸水溶液中和後，以乙酸乙酯提取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，藉由減壓濃縮而獲

得粗製之[4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-基](側氧基)乙酸。

(102c) N-甲基-2-[4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]-2-側氧基乙醯胺

於實施例(102b)所獲得的化合物(147 mg)之二氯甲烷(4 mL)溶液中添加甲基胺鹽酸鹽(33.7 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(95.7 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(34.0 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.131 mL)而於室溫攪拌。12小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(38.0 mg)。

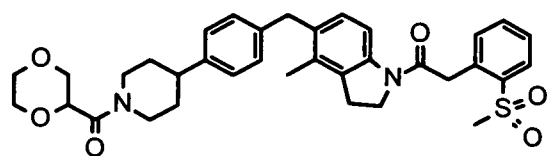
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.13(3H, s), 2.19-2.25(3H, m), 2.37-2.51(2H, m), 2.90(3H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.12(3H, s), 3.18-3.26(2H, m), 3.82-3.87(1H, m), 4.18-4.33(4H, m), 4.37(2H, s), 4.72-4.76(1H, m), 5.51-5.64(1H, m), 6.61-6.67(1H, m), 6.68-6.72(1H, m), 6.76-6.81(1H, m), 6.94-6.99(1H, m), 7.30-7.40(2H, m), 7.49-7.56(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.96-8.01(1H, m), 8.05-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 602($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0275】(實施例103)：於實施例(103d)合成

1-(5- { 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]苄基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基

1乙 酮



(103a) 5-(4-溴苄基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯

於4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯(900 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(12 mL)、水(6 mL)溶液中添加1-溴-4-(氯甲基)苯(618 mg)、肆(三苯基磷)鈹(0)(145 mg)、碳酸鈉(664 mg)而於100℃攪拌10小時。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯提取，有機層以水及飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥後，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(524 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.59(9H, m), 2.04(3H, s), 2.94-3.03(2H, m), 3.89(2H, s), 3.91-4.04(2H, m), 6.87-7.01(3H, m), 7.32-7.39(2H, m), 7.54-7.75(1H, m)。

(103b) 1,4-二噁烷-2-基[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]甲酮

於1,4-二噁烷-2-甲酸(1.02 g)之二氯甲烷(30 mL)溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(1.73 g)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(2.02 g)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(0.958 g)、N,N-二異丙基乙基胺(3.68

mL)而於室溫攪拌。12小時後，添加水而以二氯甲烷提取。以無水硫酸鈉乾燥後，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈無色油狀物之標題化合物(1.78 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.28(12H, m), 2.21-2.40(2H, m), 3.44-4.36(11H, m), 6.41-6.55(1H, m)。

(103c) 5- { 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]苺基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(103a)所獲得的化合物(453 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(8 mL)、水(4 mL)溶液中添加實施例(103b)所獲得的化合物(545 mg)、肆(三苯基膦)鈰(0)(65.1 mg)、碳酸鈉(239 mg)而於100°C攪拌10小時。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯提取，有機層以水及飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥後，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈非晶形固體之標題化合物(561 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.61(9H, m), 2.06(3H, s), 2.47-2.71(2H, m), 2.95-3.04(2H, m), 3.62-4.40(15H, m), 5.96-6.06(1H, m), 6.92-7.04(1H, m), 7.06-7.13(2H, m), 7.22-7.24(2H, m), 7.60-7.75(1H, m)。

(103d) 1-(5-{ 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]苺基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苺基]乙酮

於實施例(103c)所獲得的化合物(560 mg)之乙酸乙

酯 (10 mL) 溶液中添加 7.5% 鈀碳 (50.0 mg) 而於氫氣環境下於室溫攪拌 12 小時。將反應液以矽藻土過濾後，藉由減壓濃縮而獲得粗製之 5- { 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基) 哌啶-4-基] 苄基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯 (534 mg)。

於獲得的化合物 (528 mg) 之二氯甲烷溶液 (10 mL) 中添加三氟乙酸 (2.5 mL) 而於室溫攪拌。3 小時後，以飽和碳酸氫鈉水中和，以二氯甲烷提取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，藉由過濾、減壓濃縮而獲得粗製之 1,4-二噁烷-2-基 (4- { 4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基) 甲基] 苄基 } 哌啶-1-基) 甲酮。

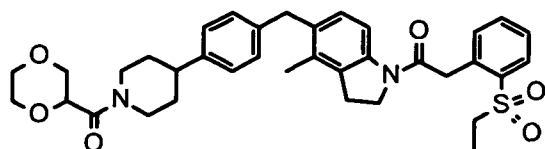
於獲得的化合物 (195 mg) 之二氯甲烷 (5 mL) 溶液中添加 [2-(甲基磺醯基) 苄基] 乙酸 (CAS 編號 142336-20-7) (119 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 羧醯亞胺鹽酸鹽 (133 mg)、3H-1,2,3-三唑并 [4,5-b] 吡啶-3-醇 (63.1 mg)、N,N-二異丙基乙基胺 (0.242 mL) 而於室溫攪拌。12 小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/氯仿) 純化，獲得呈白色固體之標題化合物 (243 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.54-1.74 (2H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 2.09-2.16 (3H, m), 2.58-2.76 (2H, m), 3.00-3.22 (5H, m), 3.62-3.95 (8H, m), 4.08-4.15 (2H, m), 4.20-4.27 (2H, m), 4.27-4.38 (3H, m), 4.66-4.74 (1H, m), 6.96-7.01 (1H, m), 7.03-7.12 (4H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.05-8.10 (1H, m).

MS(APCI) m/z : 617($M+H$)⁺。

【0276】(實施例104)

1-(5- { 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]苄基 }
-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(乙基磺酰基)苯基
]乙酮



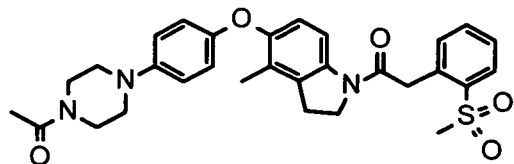
於實施例(103d)所獲得的1,4-二噁烷-2-基(4- { 4-[(4-
甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)甲基]苄基 }哌啶-1-基)甲酮
(200 mg)之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加[2-(乙基磺酰基)
苯基]乙酸(CAS編號1363179-47-8)(130 mg)、1-乙基
-3-(3-二甲基胺基丙基)羧酸亞胺鹽酸鹽(137 mg)、
3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(64.7 mg)、N,N-二異丙
基乙基胺(0.249 mL)而於室溫攪拌。12小時後，減壓
濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得
呈白色非晶形固體之標題化合物(256 mg)。

¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ: 1.21-1.28(3H, m),
1.52-1.75(2H, m), 1.83-1.94(2H, m), 2.09-2.16(4H, m),
2.58-2.76(2H, m), 3.00-3.24(4H, m), 3.66-3.97(8H, m),
4.07-4.15(1H, m), 4.19-4.25(2H, m), 4.28-4.39(3H, m),
4.66-4.74(1H, m), 6.97-7.01(1H, m), 7.03-7.12(4H, m),
7.37-7.41(1H, m), 7.47-7.53(1H, m), 7.59-7.64(1H, m),
7.93-7.97(1H, m), 8.01-8.05(1H, m).

MS(APCI) m/z : 631($M+H$)⁺。

【0277】(實施例105): 於實施例(105d)合成

1- { 5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(105a) 5-(4- { 4-[(苄氧基)羰基]哌啶-1-基 } 苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

於 4-(4- 溴 苯 基) 哌 啶 -1- 甲 酸 苄 酯 (CAS 編 號 1150271-33-2)(2 g)之 1,4-二 噁 烷 溶 液 中 添 加 5-羥 基 -4-甲 基 -2,3-二 氫 -1H-吡 啶 -1-甲 酸 三 級 丁 酯 (1.33 g)、碘 化 銅 (I)(203 mg)、N,N-二 甲 基 甘 胺 酸 (219 mg)及 碳 酸 鈉 (3.47 g), 並 於 100℃ 攪 拌 12小 時。將 反 應 液 冷 卻 至 室 溫, 以 矽 藻 土 過 濾。減 壓 下 將 濾 液 濃 縮, 殘 渣 以 矽 膠 管 柱 層 析 (乙 酸 乙 酯 /己 烷)純 化, 獲 得 呈 非 晶 形 固 體 之 標 題 化 合 物 (773 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.59(9H, m), 2.09(3H, s), 2.98-3.09(6H, m), 3.63-3.69(4H, m), 3.96-4.07(2H, m), 5.16(2H, s), 6.67-6.77(1H, m), 6.77-6.89(4H, m), 7.18-7.27(1H, m), 7.29-7.40(4H, m), 7.58-7.68(1H, m)。

(105b) 4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-甲酸苄酯

於 實 施 例 (105a)所 獲 得 的 化 合 物 (770 mg)中 添 加 4N

鹽酸二噁烷溶液 (5 mL)，並於室溫攪拌。3小時後，藉由將反應液濃縮而獲得粗製之 4- { 4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-甲酸苄酯鹽酸鹽。

於獲得的化合物之二氯甲烷溶液中添加 [2-(甲基磺醯基)苯基]乙酸 (CAS 編號 142336-20-7) (332 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧酸亞胺鹽酸鹽 (405 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (192 mg)、N,N-二異丙基乙基胺 (0.737 mL) 而於室溫攪拌。12小時後，添加水而以乙酸乙酯提取。有機層以硫酸鈉乾燥後、過濾，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物 (520 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.14 (3H, s), 2.99-3.12 (7H, m), 3.16-3.24 (2H, m), 3.62-3.69 (4H, m), 4.24-4.30 (2H, m), 4.36 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.67-6.72 (1H, m), 6.80-6.90 (4H, m), 7.30-7.40 (6H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 7.91-7.96 (1H, m), 8.04-8.09 (1H, m)。

(105c) 1- { 4-甲基-5-[4-(哌啶-1-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例 (105b) 所獲得的化合物 (200 mg) 之甲醇 (8 mL)、二氯甲烷 (4 mL)、乙酸 (0.4 mL) 溶液中添加 7.5% 鉕碳 (100 mg) 而於氫氣環境下，於室溫攪拌。5小時後，將反應液以矽藻土過濾、減壓濃縮。將殘渣以胺基矽膠層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化，獲得呈無色油狀物之標題化合物 (125 mg)。

MS(APCI) m/z : 506($M+H$)⁺。

(105d) 1-{ 5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

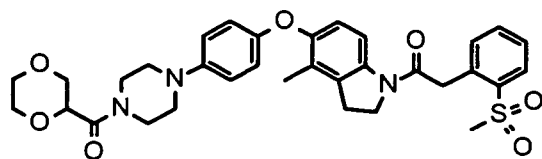
於實施例(105c)合成的化合物(70.0 mg)之吡啶(0.8 mL)溶液中添加乙酸酐(0.065 mL)而於室溫攪拌。2小時後，添加水而以乙酸乙酯提取。有機層以鹽酸洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(66 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.14(3H, s), 2.15(3H, s), 3.03-3.13(7H, m), 3.18-3.24(2H, m), 3.59-3.64(2H, m), 3.74-3.79(2H, m), 4.25-4.30(2H, m), 4.36(2H, s), 6.69-6.73(1H, m), 6.82-6.91(4H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.59-7.64(1H, m), 7.92-7.96(1H, m), 8.05-8.09(1H, m).

MS(APCI) m/z : 548($M+H$)⁺。

【0278】(實施例106)

1-(5-{ 4-[4-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-1-基]苯氧基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(105c)所獲得的化合物(50.0 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加1,4-二噁烷-2-甲酸(CAS編號

89364-41-0)(15 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(28 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(0.052 g)、N,N-二異丙基乙基胺(0.0516 mL)而於室溫攪拌整夜。將反應液濃縮後，殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(56.0 mg)。

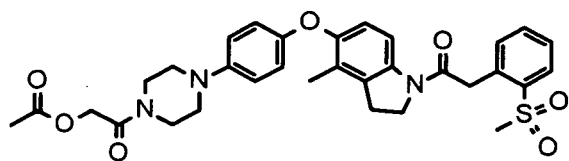
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.15(3H, s), 2.99-3.15(7H, m), 3.17-3.25(2H, m), 3.60-3.90(9H, m), 3.92-3.98(1H, m), 4.24-4.34(3H, m), 4.36(2H, s), 6.68-6.73(1H, m), 6.81-6.91(4H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.92-7.97(1H, m), 8.05-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 620($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0279】(實施例 107)

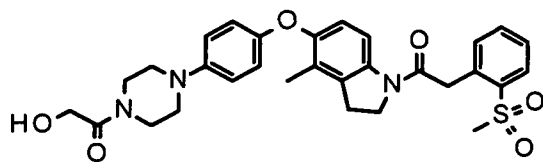
(實施例 107-1)：於實施例(107a)合成

乙酸 2-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-側氧基乙酯



(實施例 107-2)：於實施例(107b)合成

2-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)乙酮



(107a) 乙酸 2-(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基) 苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)-2-側氧基乙酯

於實施例(105c)所獲得的化合物(210 mg)之二氯甲烷(4 mL)溶液中添加(乙醯基氧基)乙酸(CAS編號13831-30-6)(58.0 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(119 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(56.0 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.161 mL)而於室溫攪拌整夜。將反應液濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(192 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.14(3H, s), 2.20(3H, s), 3.03-3.14(7H, m), 3.17-3.25(2H, m), 3.51-3.58(2H, m), 3.73-3.81(2H, m), 4.24-4.31(2H, m), 4.36(2H, s), 4.77(2H, s), 6.68-6.74(1H, m), 6.81-6.91(4H, m), 7.33-7.38(1H, m), 7.48-7.55(1H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.91-7.97(1H, m), 8.04-8.10(1H, m)。

(107b) 2-羥基-1-(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基) 苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)乙酮

於實施例(107a)所獲得的化合物(188 mg)之甲醇(2 mL)溶液中添加碳酸鉀(214 mg)而於室溫攪拌5小時。將

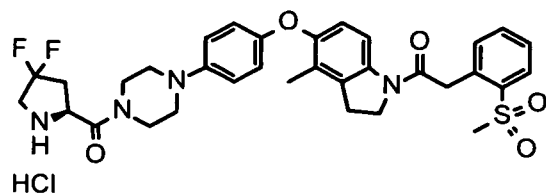
反應液濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/氯仿)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(139 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.14(3H, s), 3.06-3.13(7H, m), 3.18-3.25(2H, m), 3.40-3.46(2H, m), 3.60-3.65(1H, m), 3.80-3.86(2H, m), 4.20-4.23(2H, m), 4.25-4.31(2H, m), 4.36(2H, s), 6.69-6.73(1H, m), 6.82-6.92(4H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.93-7.97(1H, m), 8.05-8.10(1H, m).

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

【0280】(實施例108)：於實施例(108b)合成

1- { 5-[4-(4- { [(2S)-4,4-二氟吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-1-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽



(108a) (2S)-4,4-二氟-2-[(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)羰基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

於實施例(105c)所獲得的化合物(299 mg)中添加二氯甲烷(4 mL)、1-(三級丁氧基羰基)-4,4-二氟-L-脯氨酸(CAS編號203866-15-3)(178 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(170 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(80.5 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.309 mL)而於室溫攪拌整夜。將反應液減壓濃縮，殘渣以矽膠

管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(407 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59(9H, s), 2.15(3H, s), 2.29-2.50(1H, m), 2.58-2.76(1H, m), 3.00-3.27(8H, m), 3.57-3.68(2H, m), 3.72-4.02(4H, m), 4.23-4.32(2H, m), 4.36(2H, s), 4.75-4.82(1H, m), 4.87-4.95(1H, m), 6.68-6.73(1H, m), 6.81-6.91(4H, m), 7.33-7.38(1H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.91-7.97(1H, m), 8.04-8.09(1H, m)。

(108b) 1- { 5-[4-(4- { [(2S)-4,4-二氟吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-1-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽

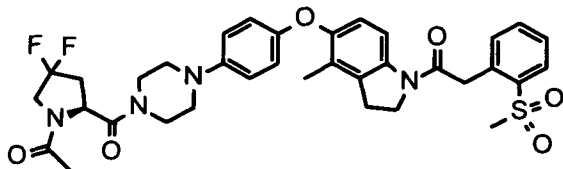
於實施例(108a)所獲得的化合物(402 mg)之1,4-二噁烷(3 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(5 mL)，並於室溫攪拌。3小時後，將反應液減壓濃縮。將丙酮添加於殘渣中，濾取析出的固體，藉由乾燥而獲得呈白色固體之標題化合物(345 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.09(3H, s), 2.66-2.81(1H, m), 3.09-3.16(4H, m), 3.17-3.31(3H, m), 3.59-3.78(4H, m), 3.77-4.22(6H, m), 4.31-4.40(4H, m), 5.12-5.21(1H, m), 6.73-6.79(1H, m), 6.97-7.04(2H, m), 7.45-7.51(1H, m), 7.55-7.63(3H, m), 7.65-7.72(1H, m), 7.91-7.97(1H, m), 8.03-8.08(1H, m)。

MS(APCI) m/z : 639($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0281】(實施例109)

1- { 5-[4-(4- { [(2S)-1-乙醯基-4,4-二氟吡咯啉-2-基] 羰基 } 哌啶-1-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



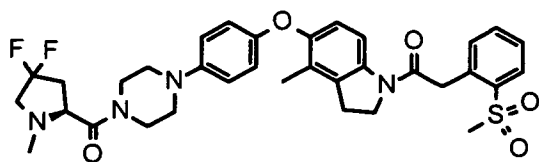
於實施例(108b)所獲得的化合物(84.0 mg)之吡啶(1 mL)溶液中添加乙酸酐(0.059 mL)而於室溫攪拌2小時。於反應液中添加水後，以乙酸乙酯提取。有機層以鹽酸洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(67.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.09(3H, s), 2.15(3H, s), 2.42-2.56(1H, m), 2.59-2.71(1H, m), 3.03-3.15(6H, m), 3.15-3.29(3H, m), 3.61-3.72(2H, m), 3.83-3.97(3H, m), 4.01-4.13(1H, m), 4.24-4.31(2H, m), 4.36(2H, s), 5.04-5.11(1H, m), 6.68-6.72(1H, m), 6.81-6.91(4H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.49-7.54(1H, m), 7.59-7.64(1H, m), 7.92-7.97(1H, m), 8.05-8.09(1H, m).

MS(APCI) m/z : 681($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0282】(實施例110)

1- { 5-[4-(4- { [(2S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啉-2-基] 羰基 } 哌啶-1-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



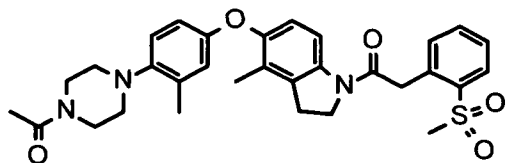
於實施例(108b)所獲得的化合物(143 mg)之甲醇(2 mL)溶液中添加甲醛液(37%)(0.3 mL)、7.5%鈀碳(20.0 mg)、12N鹽酸(0.10 mL)，而於氫氣環境下攪拌10小時。將反應液以矽藻土過濾，減壓濃縮。殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(73.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.15(3H, s), 2.39(3H, s), 2.44-2.61(1H, m), 2.63-2.77(1H, m), 2.99-3.17(8H, m), 3.17-3.25(2H, m), 3.46-3.58(2H, m), 3.68-3.81(2H, m), 3.82-3.94(2H, m), 4.23-4.32(2H, m), 4.36(2H, s), 6.68-6.73(1H, m), 6.81-6.93(4H, m), 7.33-7.39(1H, m), 7.49-7.56(1H, m), 7.59-7.66(1H, m), 7.92-7.97(1H, m), 8.05-8.11(1H, m).

MS(APCI) m/z : 653($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0283】(實施例111)：於實施例(111b)合成

1- { 5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(111a) 4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(3b)合成的化合物(200 mg)之甲苯溶液中添加哌啶-1-甲酸三級丁酯(86.0 mg)、二環己基[2',4',6'-三(丙烷-2-基)聯苯基-2-基]膦(18.0 mg)、參(二亞苺基丙酮)二鈮(0)(17.0 mg)、三級丁醇鈉(112 mg)而於100℃攪拌10小時。冷卻至室溫後，過濾、減壓濃縮。殘渣藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，而獲得呈淡黃色固體之標題化合物(122 mg)。

MS(APCI) m/z : 620($M+H$)⁺。

(111b) 1- { 5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(111a)所獲得的化合物(120 mg)之二氯甲烷(1 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(1.5 mL)並於室溫攪拌。2小時後，藉由減壓濃縮而獲得粗製之呈固體之1- { 4-甲基-5-[3-甲基-4-(哌啶-1-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽。

於獲得的化合物之二氯甲烷(1 mL)溶液中添加吡啶(1 mL)、乙酸酐(0.091 mL)而於室溫攪拌2小時。添加水而以氯仿提取後，有機層以鹽酸洗淨，以硫酸鈉乾燥、過濾、減壓濃縮。殘渣藉由以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(85.0 mg)。

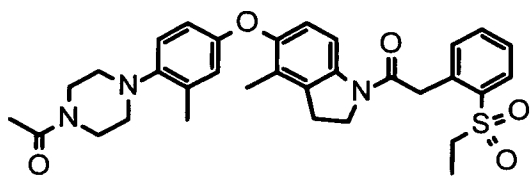
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.14(6H, s), 2.28(3H, s), 2.78-2.88(4H, m), 3.12(3H, s), 3.17-3.25(2H, m), 3.56-3.62(2H, m), 3.70-3.78(2H, m), 4.24-4.32(2H, m),

4.36(2H, s), 6.64-6.70(1H, m), 6.71-6.77(2H, m), 6.88-6.92(1H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.93-7.98(1H, m), 8.05-8.09(1H, m).

MS(APCI) m/z : 562(M+H)⁺.

【0284】(實施例112): 於實施例(112b)合成

1- { 5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)-3-甲基苯氧基]4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮



(112a) 4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基 } 哌啶-1-甲酸三級丁酯

於藉由與實施例(1b)同樣的手法合成的1-[5-(4-溴苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮(548 mg)中添加哌啶-1-甲酸三級丁酯(231 mg)、三級丁醇鈉(298 mg)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)(47.0 mg)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基(49.0 mg)、甲苯(5 mL)而於100℃攪拌10小時。冷卻至室溫後，過濾及減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈淡黃色油狀物之標題化合物(328 mg)。

MS(APCI) m/z : 634(M+H)⁺.

(112b) 1- { 5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)-3-甲基苯氧基]4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(乙基磺醯基)苯

基]乙酮

於實施例(112a)所獲得的化合物(327 mg)之二氯甲烷溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(4 mL)而於室溫攪拌。3小時後，藉由減壓濃縮而獲得粗製之呈淡黃色固體之2-[2-(乙基磺醯基)苯基]-1-{4-甲基-5-[3-甲基-4-(哌啶-1-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基}乙酮鹽酸鹽。

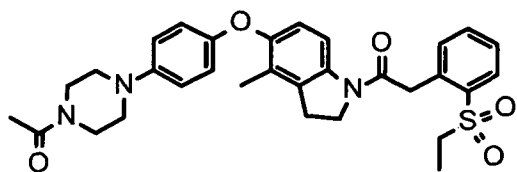
於獲得的化合物中添加二氯甲烷(2 mL)、吡啶(2 mL)、乙酸酐(0.243 mL)而於室溫攪拌3小時。將反應液直接藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，而獲得呈白色固體之標題化合物(225 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.12-2.15(6H, m), 2.28(3H, s), 2.79-2.88(4H, m), 3.17-3.24(4H, m), 3.56-3.61(2H, m), 3.71-3.78(2H, m), 4.24-4.30(2H, m), 4.37(2H, s), 6.64-6.69(1H, m), 6.71-6.76(2H, m), 6.88-6.92(1H, m), 7.37-7.41(1H, m), 7.48-7.53(1H, m), 7.59-7.64(1H, m), 7.93-7.97(1H, m), 8.00-8.04(1H, m).

MS(APCI) m/z : 576($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0285】(實施例113)：於實施例(113b)合成

1-{5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基}-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮



(113a) 5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)苯氧基]-4-甲基

-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

將實施例(105a)所獲得的化合物(433 mg)溶解於甲醇(6 mL)、二氯甲烷(3 mL)及乙酸(0.3 mL)，添加7.5%鈀碳，並於氫氣環境下，於室溫攪拌。7小時後，將反應液以矽藻土過濾，濾液藉由減壓濃縮而獲得粗製之呈淡橙色油狀物之4-甲基-5-[4-(吡啶-1-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯。於獲得的化合物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加吡啶(3 mL)、乙酸酐(0.752 mL)而於室溫攪拌3小時。將反應液直接以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(302 mg)。

MS(APCI) m/z : 452($M+H$)⁺。

(113b) 1-{ 5-[4-(4-乙醯基吡啶-1-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(113a)所獲得的化合物(300 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)而於室溫攪拌。3小時後，藉由減壓濃縮而獲得粗製之1-(4-{ 4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 }吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽。

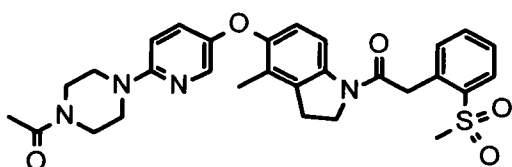
於獲得的化合物中添加二氯甲烷(4 mL)、[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號1363179-47-8)(182 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(191 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(90 mg)、二異丙基乙基胺(0.347 mL)而於室溫攪拌12小時。將反應液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(185 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.28 (3H, m), 2.12-2.16 (6H, m), 3.02-3.12 (4H, m), 3.16-3.25 (4H, m), 3.58-3.64 (2H, m), 3.74-3.80 (2H, m), 4.23-4.30 (2H, m), 4.37 (2H, s), 6.68-6.73 (1H, m), 6.81-6.91 (4H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.92-7.96 (1H, m), 8.01-8.05 (1H, m).

MS (APCI) m/z : 562 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0286】 (實施例 114)：於實施例 (114d) 合成

1-(5- { [6-(4-乙醯基哌啶-1-基)吡啶-3-基]氧基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(114a) 4-(5-溴吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

於哌啶-1-甲酸三級丁酯 (2.40 g) 與 2,5-二溴吡啶 (3.10 g) 之甲苯 (35 mL) 溶液中添加參(二亞苺基丙酮)二鈹(0) (0.60 g)、4,5-雙(二苺基磷基)-9,9-二甲基[口+山][口+星] (1.10 g)、三級丁醇鈉 (3.80 g) 而於 100°C 攪拌 10 小時。冷卻至室溫後，以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈黃色固體之標題化合物 (1.32 g)。

(114b) 1-[4-(5-溴吡啶-2-基)哌啶-1-基]乙酮

於實施例 (114a) 所獲得的化合物 (630 mg) 之二氯甲烷 (2 mL) 溶液中添加 4N 鹽酸二噶烷溶液 (4 mL) 而於室溫

攪拌。3小時後，藉由減壓濃縮而獲得粗製之1-(5-溴吡啶-2-基)哌啶二鹽酸鹽。

於獲得的化合物中添加二氯甲烷(4 mL)、三乙基胺(1.28 mL)、乙酸酐(0.522 mL)而於室溫攪拌。3小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(520 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.15(3H, s), 3.45-3.50(2H, m), 3.55-3.64(4H, m), 3.71-3.77(2H, m), 6.55-6.60(1H, m), 7.55-7.60(1H, m), 8.20-8.23(1H, m)。

(114c) 5- { [6-(4-乙醯基哌啶-1-基)吡啶-3-基]氧基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(114b)所獲得的化合物(750 mg)之1,4-二噁烷(10 mL)溶液中添加5-羥基-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(789 mg)、碘化銅(I)(100 mg)、N,N-二甲基甘胺酸(108 mg)、碳酸銨(1.72 g)，而於100℃攪拌12小時。冷卻至室溫後，以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物與原料之混合物(431 mg)。

MS(APCI) m/z : 453($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(114d) 1-(5- { [6-(4-乙醯基哌啶-1-基)吡啶-3-基]氧基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(114c)所獲得的化合物(431 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，並於室溫攪拌。3小時後，藉由將反應液濃縮而獲得粗製之1-(4-

{ 5-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]吡啶-2-基 }
 哌啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽。

於獲得的化合物之二氯甲烷(4 mL)溶液中添加[2-(
 甲基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號142336-20-7)(0.220 g)
 、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(0.270 g)
 、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(0.130 g)、N,N-二異
 丙基乙基胺(0.660 mL)並於室溫攪拌。12小時後，減壓
 濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得
 呈白色非晶形固體之標題化合物(0.142 g)。

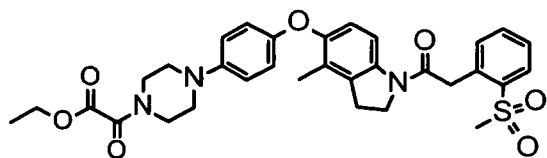
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.15(3H, s), 2.18(3H, s), 3.10(3H, s), 3.18-3.25(2H, m), 3.39-3.45(2H, m), 3.51-3.62(4H, m), 3.72-3.79(2H, m), 4.24-4.32(2H, m), 4.35(2H, s), 6.61-6.67(2H, m), 7.13-7.18(1H, m), 7.33-7.39(1H, m), 7.48-7.55(1H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.90-7.98(2H, m), 8.05-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 549($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0287】(實施例115)

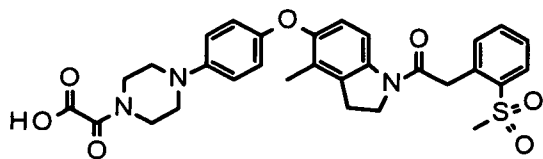
(實施例115-1)：於實施例(115a)合成

(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 }
 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)(側氧
 基)乙酸乙酯



(實施例115-2)：於實施例(115b)合成

(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)(側氧基)乙酸



(115a) (4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)(側氧基)乙酸乙酯

於實施例(105b)所獲得的化合物(680 mg)之甲醇(4 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)、7.5%鈀碳(50.0 mg)而於氫氣環境下於室溫攪拌。4小時後，藉由將矽藻土過濾的濾液減壓濃縮而獲得粗製之1- { 4-甲基-5-[4-(哌啶-1-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽。

於0℃，於獲得的化合物(152 mg)中添加二氯甲烷(3 mL)、N,N-二異丙基乙基胺(0.147 mL)、氯(側氧基)乙酸乙酯(0.0436 mL)而升溫至室溫。於室溫攪拌3小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈非晶形固體之標題化合物(69.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.14(3H, s), 3.09-3.15(7H, m), 3.18-3.25(2H, m), 3.57-3.63(2H, m), 3.77-3.82(2H, m), 4.25-4.31(2H, m), 4.32-4.39(4H, m), 6.69-6.73(1H, m), 6.81-6.91(4H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.49-7.55(1H, m), 7.59-7.65(1H, m),

7.93-7.97(1H, m), 8.05-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z: 606(M+H)⁺。

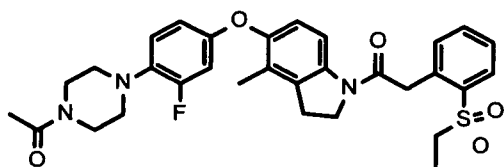
(115b)(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基} -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基} 哌啶-1-基)(側氧基)乙酸

於實施例(115a)所獲得的化合物(67.0 mg)之1,4-二噁烷(1 mL)溶液中添加1N氫氧化鈉水溶液(1 mL)而於室溫攪拌。5小時後，以1N鹽酸水溶液中和，濾取析出的固體，以水及氯仿洗滌，藉由乾燥而獲得呈白色固體之標題化合物(43.0 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.06(3H, s), 2.47-2.53(2H, m), 3.13-3.28(7H, m), 3.55-3.74(4H, m), 4.22-4.35(4H, m), 6.68-6.73(1H, m), 6.80-6.86(2H, m), 7.09-7.22(2H, m), 7.45-7.50(1H, m), 7.54-7.61(1H, m), 7.68-7.70(1H, m), 7.80-7.85(1H, m), 7.93-7.99(1H, m)。

【0288】(實施例116)：於實施例(116d)合成

1- { 5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)-3-氟苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基} -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮



(116a) 4-(4-溴-2-氟苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

於4-溴-2-氟-1-碘苯(2.00 g)之甲苯(15 mL)溶液中添加哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.24 g)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)(304 mg)、(±)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(413 mg)

、三級丁醇鈉(1.28 g)而於100℃攪拌。10小時後，冷卻至室溫。矽藻土過濾後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈淡黃色油狀物之標題化合物(542 mg)。

MS(APCI) m/z : 359($M+H$)⁺。

(116b) 1-[4-(4-溴-2-氟苯基)哌啶-1-基]乙酮

於實施例(116a)所獲得的化合物(542 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，並於室溫攪拌。5小時後，藉由將反應液濃縮而獲得粗製之1-(4-溴-2-氟苯基)哌啶鹽酸鹽。

將獲得的化合物溶解於二氯甲烷(3 mL)與吡啶(3 mL)，添加乙酸酐(1.4 mL)而於室溫攪拌。3小時後，將反應液減壓濃縮將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/氯仿)純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(407 mg)。

(116c) 5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)-3-氟苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(116b)所獲得的化合物(407 mg)之1,4-二噁烷(15 mL)溶液中添加5-羥基-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(673 mg)、碘化銅(I)(51.0 mg)、N,N-二甲基甘胺酸(55 mg)、碳酸銨(880 mg)而於100℃攪拌12小時。冷卻至室溫後，以矽藻土過濾，減壓濃縮。殘渣藉由以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，而獲得呈茶色油狀物之原料與標題化合物之約1對1的混合物(428 mg)。

MS(APCI) m/z : 470($M+H$)⁺。

(116d) 1-[5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)-3-氟苯氧基]-4-

甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮

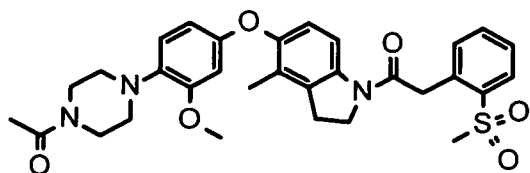
於實施例(116c)所獲得的化合物(428 mg)之二氯甲烷(3 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，並於室溫攪拌。3小時後，藉由將反應液濃縮而獲得粗製之1-(4-{2-氟-4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)乙酮鹽酸鹽。

於獲得的化合物之二氯甲烷(6 mL)溶液中添加[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號1363179-47-8)(250 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧酸亞胺鹽酸鹽(262 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(124 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.476 mL)，而於室溫攪拌。12小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(46.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.29(3H, m), 2.11(3H, s), 2.13(3H, s), 2.94-3.03(4H, m), 3.16-3.25(4H, m), 3.59-3.64(2H, m), 3.75-3.80(2H, m), 4.24-4.31(2H, m), 4.37(2H, s), 6.57-6.65(2H, m), 6.75-6.80(1H, m), 6.82-6.89(1H, m), 7.37-7.42(1H, m), 7.48-7.54(1H, m), 7.59-7.66(1H, m), 7.96-8.00(1H, m), 8.01-8.06(1H, m)。

【0289】(實施例117)：於實施例(117c)合成

1-{5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)-3-甲氧基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(117a) 5-(4-溴-3-甲氧基苯氧基)-4-甲基-1,2,3-二氫-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯

於 1-溴-4-碘-2-甲氧基苯 (CAS 編號 755027-18-0) (2 g) 之 1,4-二噁烷 (30 mL) 溶液中添加 5-羥基-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯 (1.91 g)、碘化銅(I) (243 mg)、N,N-二甲基甘胺酸 (263 mg)、碳酸銫 (4.16 g) 而於 100℃ 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化，獲得呈白色固體之標題化合物 (1.42 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48-1.64 (9H, m), 2.05 (3H, s), 2.98-3.07 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.97-4.11 (2H, m), 6.22-6.27 (1H, m), 6.51-6.58 (1H, m), 6.76-6.86 (1H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 7.63-7.76 (1H, m)。

(117b) 5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)-3-甲氧基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯

於實施例 (117a) 所獲得的化合物 (400 mg) 之甲苯 (2 mL) 溶液中添加 1-(哌啶-1-基) 乙酮 (CAS 編號 13889-98-0) (177 mg)、參(二亞苄基丙酮)二鈹 (0) (42.0 mg)、(±)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (57.0 mg)、三級丁醇鈉 (221 mg) 而於 100℃ 攪拌 10 小時。冷卻至室溫後，以矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/氯仿) 純化，獲得呈淡黃色油狀物之標題化合物。

物 (232 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.62 (9H, m), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.92-3.06 (6H, m), 3.60-3.66 (2H, m), 3.76-3.85 (5H, m), 3.97-4.09 (2H, m), 6.27-6.32 (1H, m), 6.54-6.59 (1H, m), 6.71-6.73 (2H, m), 7.60-7.74 (1H, m)。

(117c) 1- { 5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)-3-甲氧基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例 (117b) 所獲得的化合物 (210 mg) 之二氯甲烷 (2 mL) 溶液中添加 4N 鹽酸二噁烷溶液 (4 mL) 而於室溫攪拌。1 小時後，藉由減壓濃縮而獲得粗製之 1-(4- { 2-甲氧基-4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)乙酮鹽酸鹽。

於獲得的化合物中添加二氯甲烷 (4 mL)、[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酸 (CAS 編號 142336-20-7) (112 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽 (125 mg)、3H-1,2,3-三唑并 [4,5-b] 吡啶-3-醇 (59.0 mg)、二異丙基乙基胺 (0.228 mL) 而於室溫攪拌 12 小時。將反應液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/氯仿) 純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物 (205 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.13 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.93-3.01 (4H, m), 3.12 (3H, s), 3.19-3.24 (2H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.26-4.31 (2H, m), 4.36 (2H, s), 6.30-6.36 (1H, m),

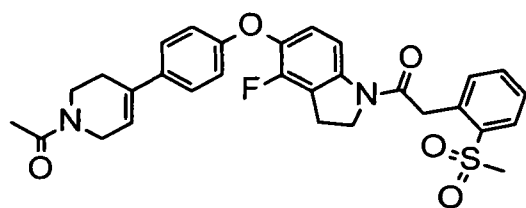
6.55-6.59(1H, m), 6.73-6.81(2H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.50-7.55(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.94-7.99(1H, m), 8.05-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 578(M+H)⁺。

【0290】(實施例118)

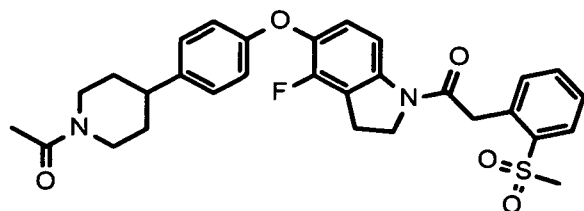
(實施例118-1): 於實施例(118c)合成

1- { 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯氧基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(實施例118-2): 於實施例(118d)合成

1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(118a) 5-(4-溴苯氧基)-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

於5-羥基-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg)及1-溴-4-碘苯(670 mg)之二噁烷(12 mL)溶液中添加碘化銅(I)(75.2 mg)、N,N-二甲基甘胺酸(81.4 mg)、碳酸鉍(1.29 g), 並於90℃攪拌5小時。於反應液中添加

飽和氯化銨水溶液(10 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)，並添加乙酸乙酯而提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。藉由將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈無色油狀物之標題化合物(254 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56(9H, s), 3.14(2H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.01-4.10(2H, m), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.85-6.96(1H, m), 7.38(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.50-7.66(1H, br m)。

(118b) 1-[5-(4-溴苯氧基)-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(118a)所獲得的化合物(254 mg)之二氯甲烷(1 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，並於室溫攪拌18小時。減壓下濃縮反應液，藉由減壓乾燥，獲得白色固體之粗製之5-(4-溴苯氧基)-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶鹽酸鹽(202 mg)。

於獲得的化合物(202 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加三乙基胺(160 μL)，並於室溫攪拌5分鐘。添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪唑鎧(244 mg)及[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號142336-20-7)(151 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。藉由將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈無色油狀物之標題化合物(255 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.12(3H, s), 3.33(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.27-4.39(4H, m), 6.83(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.91(1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.35(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.40(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.50-7.65(2H, m), 7.90(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 9.2$ Hz)。

(118c) 1- { 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯氧基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

添加實施例(118b)所獲得的化合物(155 mg)、1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]乙酮(115 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(10 mL)溶液及碳酸鈉(97.7 mg)之水溶液(2 mL)，並於室溫攪拌5分鐘。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)二氯甲烷錯合物(10.0 mg)，以微波反應裝置，使於130°C反應15分鐘。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(135 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.15(3H, d, $J = 11.6$ Hz), 2.47-2.59(2H, m), 3.12(3H, s), 3.34(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.66(1H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.81(1H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.08-4.15(1H, m), 4.19-4.24(1H, br m), 4.29-4.37(4H, m), 5.94(0.5H, br s), 6.02(0.5H, br s), 6.88-6.96(3H, m), 7.29-7.37(3H, m), 7.50-7.56(1H, m), 7.59-7.67(1H, m),

7.90(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.3$ Hz)。

(118d) 1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

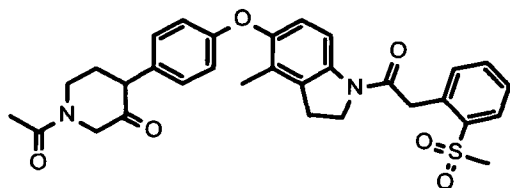
使實施例(118c)所獲得的化合物(135 mg)溶解於甲醇(3 mL)及乙酸乙酯(2 mL)，氮氣環境下，於室溫攪拌。添加7.5%鈹碳(27.2 mg)，並氫氣環境下，於室溫攪拌18小時。濾除不溶物，減壓下餾除溶媒。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(129 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.64(2H, m), 1.80-1.93(2H, m), 2.13(3H, s), 2.54-2.73(2H, m), 3.08-3.22(4H, m), 3.33(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.87-3.98(1H, m), 4.27-4.39(4H, m), 4.72-4.83(1H, m), 6.85-6.93(3H, m), 7.12(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.35(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.54(1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.63(1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.88(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS(APCI) m/z : 551($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0291】(實施例119)：於實施例(119c)合成

1-乙醯基-4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基} -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-3-酮



(119a) 3-羥基-4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基} -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶

-1-甲酸三級丁酯

於實施例(1c)所獲得的化合物(500 mg)之四氫呋喃(20 mL)溶液中添加硼烷-四氫呋喃錯合物(1M四氫呋喃溶液、1.66 mL)，並於室溫攪拌18小時。將反應液冷卻至0℃，添加5N氫氧化鈉水溶液(497 μ L)，並攪拌20分鐘。再添加30%過氧化氫水(235 μ L)，於50℃攪拌6小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(339 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48(9H, s), 1.53-1.83(4H, m), 2.13(3H, s), 2.45-2.52(1H, m), 2.56-2.83(2H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.58-3.68(1H, br m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 6.79(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.85(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.47-7.55(1H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.98(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.3$ Hz)。

(119b) 4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基} -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基} -3-側氧基吡啶-1-甲酸三級丁酯

將草醯氯(35.9 μ L)之二氯甲烷(6 mL)溶液於氮氣環境下，冷卻至-78℃，滴加二甲基亞砷(59.4 μ L)，並攪拌15分鐘。於反應液中滴加實施例(119a)所獲得的化合物(200 mg)之二氯甲烷(4 mL)溶液，並於-78℃攪拌15分鐘

。添加三乙基胺(178 μ L)，並於室溫攪拌2小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(138 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48(9H, s), 2.10-2.36(5H, m), 3.13(3H, s), 3.21(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.43-3.55(1H, br m), 3.57-3.65(1H, m), 3.88-4.13(2H, br m), 4.21-4.31(3H, m), 4.36(2H, s), 6.80(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.85(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.03(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.50-7.54(1H, m), 7.59-7.67(1H, m), 7.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

(119c) 1-乙醯基-4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡啶-3-酮

於實施例(119b)所獲得的化合物(104 mg)之二氯甲烷(1 mL)溶液中添加4N鹽酸之二噁烷溶液(2 mL)，並於室溫攪拌18小時。減壓下濃縮反應液，藉由減壓乾燥，獲得呈白色固體之粗製之4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡啶-3-酮鹽酸鹽(93.5 mg)。

於獲得的化合物(93.5 mg)之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加三乙基胺(70 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。添加乙酸酐(15.9 μ L)，並於室溫攪拌4小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無

水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。

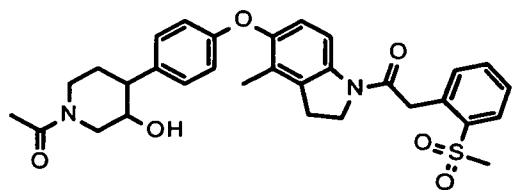
將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(79.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.12(3H, s), 2.16(3H, d, $J = 18.3$ Hz), 2.20-2.44(1H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.46-3.54(1H, m), 3.60-3.68(2H, m), 3.83-3.93(1H, m), 4.26(4H, td, $J = 17.1, 7.3$ Hz), 4.36(2H, s), 6.80(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.85(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.02(2H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 561($M+H$) $^+$ 。

【0292】(實施例120)

1-(5- { 4-[1-乙醯基-3-羥基哌啶-4-基]苯氧基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(119c)所獲得的化合物(20.0 mg)之甲醇(2 mL)溶液中添加氫化硼鈉(2.7 mg)，並加熱回流40分鐘。於反應液中添加水而於減壓下濃縮，將殘渣以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈淡桃色固體之標題化

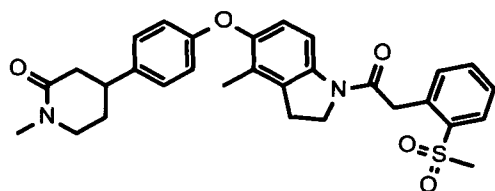
合物 (19.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.75 (2H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.15 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.51-2.62 (1H, m), 2.91-3.02 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.22 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.57-3.67 (1H, br m), 3.79-4.07 (1H, m), 4.29 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.37 (2H, s), 4.68-4.95 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.84-6.89 (2H, m), 7.15 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS (APCI) m/z : 563 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0293】(實施例 121)：於實施例 (121c) 合成

1-甲基-4- { 4[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基} -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡啶-2-酮



(121a) 4-甲基-5-[4-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

添加實施例 (1a) 所獲得的化合物 (200 mg)、以文獻記載之方法 (WO2009/74812) 合成的 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)吡啶-2(1H)-酮 (291 mg) 之 1,2-二甲氧基乙烷 (6 mL) 溶液及碳酸鈉 (157 mg) 之水溶液 (2 mL)，並於室溫攪拌 5 分鐘。添加 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵] 二氯化鈹 (II) 二氯甲烷錯合物 (16.2 mg)，並以微

波反應裝置，使於130℃反應15分鐘。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈茶色油狀物之標題化合物(104 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.57(9H, s), 2.07(3H, s), 3.04(2H, t, $J = 8.9$ Hz), 3.57(3H, s), 3.95-4.09(2H, br m), 6.41(1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.75(1H, s), 6.78-6.87(1H, m), 6.91(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.31(1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.50(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.70(1H, br s)。

(121b) 4-甲基-5-[4-(1-甲基-2-側氧基哌啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(121a)所獲得的化合物(20.0 mg)之甲醇(2 mL)溶液中添加20%氫氧化鈹碳(3.0 mg)，氫氣環境下，於室溫攪拌24小時。濾除不溶物，減壓下餾除溶媒。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(16.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.57(9H, s), 1.86-1.97(1H, m), 2.05-2.11(4H, m), 2.39-2.51(1H, m), 2.63-2.75(1H, m), 2.95-3.07(6H, m), 3.27-3.44(2H, m), 3.98-4.07(2H, br m), 6.74-6.84(3H, m), 7.04-7.12(2H, m), 7.56-7.74(1H, br m)。

(121c) 1-甲基-4- { 4[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-2-酮

於實施例(121b)所獲得的化合物(133 mg)之二氯甲烷(1 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，並於室溫攪拌18小時。減壓下濃縮反應液，濾取獲得的固體，以乙酸乙酯洗淨，藉由乾燥獲得呈桃色固體之粗製之1-甲基-4-{4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}吡啶-2-酮鹽酸鹽(154 mg)。

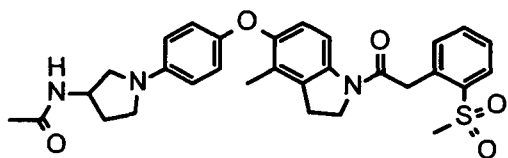
於獲得的化合物(114 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加三乙基胺(130 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪唑鎓(126 mg)及[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號142336-20-7)(78.6 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(148 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.88-2.02(1H, m), 2.07-2.16(4H, m), 2.40-2.51(1H, m), 2.65-2.75(1H, m), 2.98(3H, s), 3.01-3.13(4H, m), 3.22(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.30-3.44(2H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.36(2H, s), 6.78(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.84(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10(2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.36(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.52(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.98(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.3$ Hz).

MS(APCI) m/z : 533($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0294】(實施例122)：於實施例(122b)合成

N-(1- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡咯啉-3-基)乙醯胺



(122a) 5- { 4-[3-(乙醯基胺基)吡咯啉-1-基]苯氧基 }
-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

將實施例(1a)所獲得的化合物(600 mg)、N-(吡咯啉-3-基)乙醯胺(247 mg)、參(二亞苺基丙酮)二鈹(0)(68.0 mg)、(±)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(92.4 mg)、三級丁醇鈉(428 mg)、甲苯(4 mL)之混合物於100℃攪拌10小時。冷卻至室溫後，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得呈橙色非晶形固體之標題化合物(240 mg)。

MS(APCI) m/z : 452(M+H)⁺。

(122b) N-(1- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡咯啉-3-基)乙醯胺

於實施例(122a)所獲得的化合物(240 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(3 mL)而於室溫攪拌。3小時後，藉由減壓濃縮而獲得粗製之N-(1- { 4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡咯啉-3-基)乙醯胺鹽酸鹽。

於獲得的化合物中添加二氯甲烷(4 mL)、[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號142336-20-7)(137 mg)、1-乙基

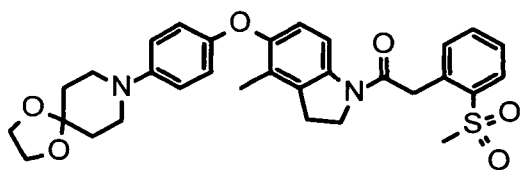
-3-(3-二甲基氨基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽 (153 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (72.3 mg)、二異丙基乙基胺 (0.277 mL) 而於室溫攪拌 12 小時。將反應液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈茶色固體之標題化合物 (142 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.98 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24-2.36 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.15-3.32 (4H, m), 3.40-3.53 (2H, m), 4.23-4.30 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.59-4.68 (1H, m), 5.64-5.72 (1H, m), 6.49-6.56 (2H, m), 6.59-6.64 (1H, m), 6.83-6.89 (2H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 7.88-7.93 (1H, m), 8.05-8.09 (1H, m).

MS (APCI) m/z : 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0295】(實施例 123)：於實施例 (123b) 合成

1- { 5-[4-(1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸-8-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(123a) 5-[4-(1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸-8-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

將實施例 (1a) 所獲得的化合物 (1 g)、1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸烷 (531 mg)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (113 mg)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基 (118

mg)、三級丁醇鈉(594 mg)、甲苯(5 mL)之混合物於100℃攪拌10小時。冷卻至室溫後，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈淡黃色非晶形固體之標題化合物(945 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.55(9H, s), 1.82-1.90(4H, m), 2.09(3H, s), 2.97-3.07(2H, m), 3.17-3.27(4H, m), 3.94-4.08(6H, m), 6.66-6.83(3H, m), 6.86-6.93(2H, m), 7.57-7.72(1H, m)。

(123b) 1- { 5-[4-(1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸-8-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 }-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(123a)所獲得的化合物(263 mg)之丙酮(3 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(3 mL)而於室溫攪拌。3小時後，藉由減壓濃縮而獲得粗製之8- { 4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -1,4-二氧-8-氮螺[4.5]癸烷鹽酸鹽。

於獲得的化合物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號142336-20-7)(241 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(216 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(76.6 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.294 mL)而於室溫攪拌。12小時後，減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈淡黃色非晶形固體之標題化合物(305 mg)。

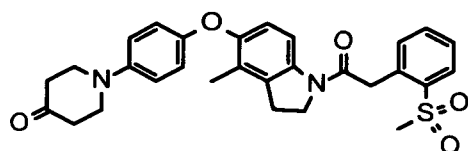
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.85-1.86(4H, m), 2.15(3H, s), 3.11(3H, s), 3.18-3.26(6H, m), 3.99(4H, s),

4.23-4.31(2H, m), 4.36(2H, s), 6.70(1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.79-6.84(2H, m), 6.87-6.92(2H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.49-7.54(1H, m), 7.59-7.64(1H, m), 7.91-7.95(1H, m), 8.05-8.09(1H, m).

MS(APCI) m/z : 563($M+H$)⁺。

【0296】(實施例 124)

1- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-4-酮

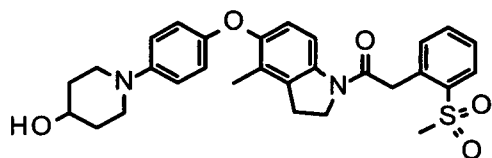


於實施例(123b)所獲得的化合物(302 mg)之丙酮(8 mL)溶液中添加35%鹽酸(8 mL)而於外溫80℃攪拌3小時。冷卻至室溫後，減壓濃縮。殘渣以二氯甲烷提取後，有機層以無水硫酸鈉乾燥。過濾、減壓濃縮後，殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得黃色非晶形固體之標題化合物(191 mg)。

MS(APCI) m/z : 519($M+H$)⁺。

【0297】(實施例 125)

1-{ 5-[4-(4-羥基哌啶-1-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於0℃，實施例124所獲得的化合物(191 mg)之甲醇(3 mL)、四氫呋喃(1.5 mL)溶液中添加氫化硼鈉(27.9 mg)

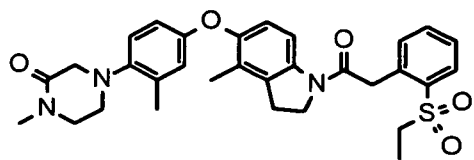
。於 0℃ 攪拌 1 小時後，添加 1N 鹽酸水溶液。藉由減壓濃縮將有機溶媒餾除後，以二氯甲烷提取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(143 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.66-1.76(2H, m), 1.97-2.05(2H, m), 2.15(3H, s), 2.80-2.89(2H, m), 3.11(3H, s), 3.17-3.24(2H, m), 3.40-3.48(2H, m), 3.78-3.87(1H, m), 4.24-4.31(2H, m), 4.36(2H, s), 6.67-6.72(1H, m), 6.79-6.84(2H, m), 6.86-6.92(2H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.48-7.54(1H, m), 7.58-7.64(1H, m), 7.90-7.95(1H, m), 8.05-8.09(1H, m).

MS(APCI) m/z : 521($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0298】(實施例 126)

4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基} -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]-2-甲基苯基} -1-甲基哌啶-2-酮



將藉由與實施例(1b)同樣的手法合成的 1-[5-(4-溴苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮(500 mg)、1-甲基哌啶-2-酮(130 mg)、參(二亞苳基丙酮)二鈹(0)(43.3 mg)、(±)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(58.9 mg)、三級丁醇鈉(273 mg)、甲苯(5 mL)

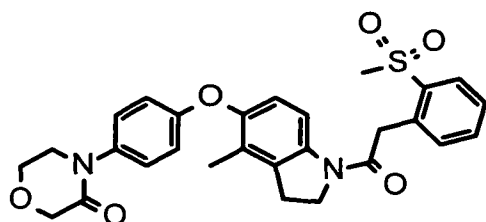
之混合物於 100℃ 攪拌 10 小時。冷卻至室溫後，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/氯仿)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(53.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.13(3H, s), 2.26(3H, s), 3.03(3H, s), 3.11-3.26(6H, m), 3.39-3.44(2H, m), 3.56(2H, s), 4.24-4.31(2H, m), 4.37(2H, s), 6.65-6.71(1H, m), 6.73-6.78(2H, m), 6.89-6.94(1H, m), 7.37-7.43(1H, m), 7.47-7.55(1H, m), 7.60-7.66(1H, m), 7.94-7.99(1H, m), 8.01-8.06(1H, m).

MS(APCI) m/z : 562($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0299】(實施例 127)：於實施例(127c)合成

4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 咪啉-3-酮



(127a) 4-甲基-5-[4-(3-側氧基咪啉-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

於 5-羥基-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g)及 4-(4-溴苯基)咪啉-3-酮(1.13 g)之二噁烷(15 mL)溶液中添加碘化銅(I)(152 mg)、N,N-二甲基甘胺酸(166 mg)、碳酸銨(2.61 g)，於 100℃ 攪拌 12 小時。放冷後，於反應液依序添加飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗

淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。藉由將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈淡紅色固體之含標題化合物的混合物(880 mg)。

MS(APCI) m/z : 425($M+H$)⁺。

(127b) 4- { 4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 咪啉-3-酮 三氟乙酸鹽

將實施例(127a)所獲得的混合物(365 mg)溶解於二氯甲烷(5 mL)，於室溫添加三氟乙酸，並於同溫下攪拌3小時。減壓下濃縮反應液，減壓下，藉由乾燥，獲得呈茶褐色油狀物之粗製之標題化合物(370 mg)。本化合物直接使用於下一步驟。

(127c) 4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 咪啉-3-酮

於實施例(127b)所獲得的化合物(195 mg)之二噁烷(8 mL)溶液中添加二異丙基乙基胺(0.206 mL)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪啉鎘(150 mg)及[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酸(109 mg)，於室溫攪拌24小時。添加水並以乙酸乙酯提取3次，合併有機層，以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，並餾除溶媒。藉由將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之含標題化合物的混合物(135 mg)。

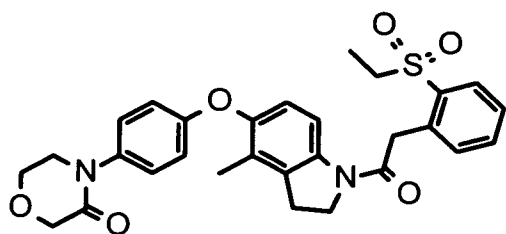
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.11(3H, s), 3.12(3H, s), 3.17-3.27(2H, m), 3.70-3.75(2H, m), 3.99-4.05(2H, m), 4.24-4.39(6H, m), 6.81(1H, d, J = 8.5 Hz), 6.89(2H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.18-7.24(2H, m), 7.36(1H, d, J = 7.9

Hz), 7.49-7.55(1H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.96-8.02(1H, m), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz).

MS(APCI) m/z : 521($M+H$)⁺。

【0300】(實施例128)

4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基} -4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 咪啉-3-酮



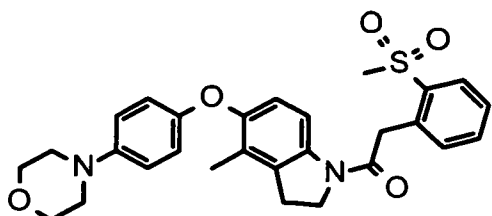
於實施例(127b)所獲得的化合物(110 mg)之二噁烷(8 mL)溶液中添加二異丙基乙基胺(0.116 mL)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉鎘(85.1 mg)及[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號1363179-47-8)(63.0 mg)，並於室溫攪拌24小時。添加水並以乙酸乙酯提取3次，合併有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，並餾除溶媒。藉由將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之含標題化合物的混合物(136 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.28(3H, t, $J = 7.9$ Hz), 2.12(3H, s), 3.16-3.26(4H, m), 3.69-3.80(2H, m), 3.99-4.07(2H, m), 4.21-4.44(6H, m), 6.81(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.89(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.15-7.30(2H, m), 7.37-7.43(1H, m), 7.48-7.54(1H, m), 7.59-7.66(1H, m), 7.96-8.05(2H, m).

MS(APCI) m/z : 535($M+H$)⁺。

【0301】(實施例129)：於實施例(129c)合成

1- { 4-甲基-5-[4-(咪啉-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-
吲哚-1-基) } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(129a) 4-甲基-5-[4-(3-咪啉-4-基)苯氧基]-2,3-二氫
-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯

於5-羥基-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯(1.00 g)及4-(4-溴苯基)咪啉(1.46 g)之二噶烷(15 mL)溶液中添加碘化銅(I)(153 mg)、N,N-二甲基甘胺酸(166 mg)、碳酸銨(2.61 g)，並於90℃攪拌25小時。放冷後，添加乙酸乙酯並攪拌30分鐘後，濾除不溶物。減壓下餾除溶媒，藉由將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈茶褐色非晶形固體之含標題化合物的混合物(125 mg)。

MS(APCI) m/z : 411($M+H$)⁺。

(129b) 4-甲基-5-[4-(咪啉-4-基)苯氧基]-2,3-二氫
-1H-吲哚 三氟乙酸鹽

將實施例(129a)所獲得的混合物(370 mg)溶解於二氯甲烷(5 mL)，於室溫添加三氟乙酸(8 mL)，並於同溫下攪拌3小時。減壓下濃縮反應液，減壓下，藉由乾燥，獲得呈茶褐色油狀物之粗製之標題化合物(385 mg)。本

化合物直接使用於下一步驟。

(129c) 1-{ 4-甲基-5-[4-(咪啉-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基} -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

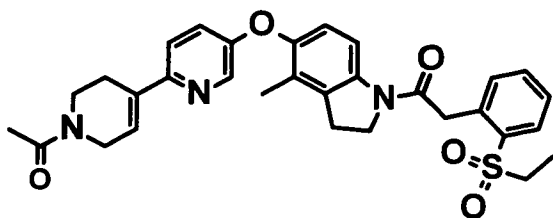
於實施例(129b)所獲得的化合物(165 mg)之二噁烷(8 mL)溶液添加二異丙基乙基胺(0.180 mL)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉鎂(132 mg)及[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號142336-20-7)(91.6 mg)，並於室溫攪拌48小時。添加水並以乙酸乙酯提取3次，合併有機層，以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，並餾除溶媒。藉由將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈褐色非晶形固體之標題化合物(21.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.15(3H, s), 3.04-3.24(7H, m), 3.82-3.89(6H, m), 4.28(2H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.36(2H, s), 6.69(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.79-6.89(4H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.51(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.59-7.64(1H, m), 7.93(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.05-8.09(1H, m).

MS(APCI) m/z : 507($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0302】(實施例130)：於實施例(130c)合成

1- { 5-[(1'-乙醯基-1',2',3',6'-四氫-2,4'-聯吡啶-5-基)氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基} -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮



(130a) 5-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯

於 5-羥基-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-甲酸三級丁酯 (1 g) 及 2-溴-5-氟吡啶 (0.777 g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 溶液中添加碳酸鉍 (3.92 g)，並以微波反應裝置於 150℃ 使反應 70 分鐘。減壓下濃縮反應液，以矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化，獲得呈白色固體之標題化合物 (0.580 g)。

MS(APCI) m/z : 405 ($M+H$)⁺。

(130b) 1- { 5-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮

將實施例 (130a) 所獲得的化合物 (400 mg) 溶解於二氯甲烷 (10 mL)，於室溫添加 4N 鹽酸二噁烷溶液 (4.0 mL) 並攪拌 4 小時。將反應液濃縮，獲得粗製之 5-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚鹽酸鹽 (335 mg)。

於獲得的化合物 (335 mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 溶液中添加 4-甲基咪啉 (0.216 mL) 並於室溫攪拌 20 分鐘。其次，添加氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉鎢 (353 mg) 及 [2-(乙基磺醯基)苯基]乙酸 (CAS 編號 1363179-47-8) (269 mg)，再於室溫攪拌 3 小時。減壓下濃縮反應液，以矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化，獲得呈白色固體之標題化合物 (400 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.10(3H, s), 3.17-3.25(4H, m), 4.29(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.37(2H, s), 6.79(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.03(1H, dd, $J = 8.5$, 3.0 Hz), 7.34-7.41(2H, m), 7.49-7.54(1H, m), 7.60-7.65(1H, m), 7.99-8.07(3H, m).

MS(APCI) m/z : 515($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(130c) 1-{ 5-[(1'-乙醯基-1',2',3',6'-四氫-2,4'-聯吡啶-5-基)氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮

於(實施例 130b)所獲得的化合物(100 mg)、1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]乙酮(73.1 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(2 mL)溶液中添加碳酸鈉(61.7 mg)水溶液(1 mL)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(15.8 mg),以微波反應裝置,使於100°C反應15分鐘。將反應液冷卻至室溫後,添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鈉乾燥後,於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/二氯甲烷)純化,獲得呈白色固體之標題化合物(70.0 mg)。

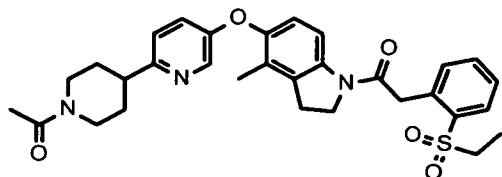
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.12(3H, s), 2.14(3H x 1/2, s), 2.17(3H x 1/2, s), 2.58-2.74(2H, br m), 3.16-3.25(2H, m), 3.66(1H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.83(1H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.09-4.20(2H, m), 4.24-4.32(4H, m), 4.37(2H, s), 6.44-6.55(1H, br m), 6.79(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.07-7.13(1H, m), 7.28-7.34(1H,

m), 7.40(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.51(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.63(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.98-8.05(2H, m), 8.26-8.28(1H, m).

MS(APCI) m/z : 560($M+H$)⁺。

【0303】(實施例 131)

1-(5- { [6-(1-乙醯基哌啶-4-基)吡啶-3-基]氧基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮



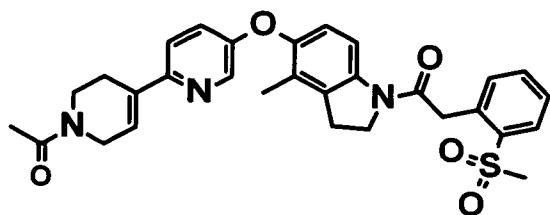
將實施例(130c)所獲得的化合物(54.0 mg)溶解於二氯甲烷(5 mL)及甲醇(5 mL)，添加7.5%鈹碳(30.0 mg)，並於氬氣環境下於室溫攪拌30分鐘。濾除不溶物，減壓下濃縮濾液而獲得呈白色固體之標題化合物(52.0 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.26(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.62-1.79(2H, m), 1.89-2.03(2H, m), 2.12(6H, s), 2.61-2.71(1H, m), 2.85-2.95(1H, br m), 3.15-3.25(5H, m), 3.94(1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.28(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.37(2H, s), 4.76(1H, d, $J = 13.4$ Hz), 6.77(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.02-7.10(2H, m), 7.39(1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.51(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.63(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 8.01(2H, dd, $J = 15.6, 8.2$ Hz), 8.25(1H, d, $J = 2.4$ Hz).

MS(APCI) m/z : 562($M+H$)⁺。

【0304】(實施例 132)：於實施例(132b)合成

1- { 5-[(1'-乙醯基-1',2',3',6'-四氫-2,4'-聯吡啶-5-基)氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(132a) 1- { 5-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於(130b)所獲得的粗製之5-[(6-溴吡啶-3-基)氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚鹽酸鹽(400 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加4-甲基咪啉(0.233 mL)並於室溫攪拌20分鐘。其次，添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉鎢(381 mg)及[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酸(CAS編號142336-20-7)(272 mg)，再於室溫攪拌3小時。減壓下濃縮反應液，以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(460 mg)。

MS(APCI) m/z: 501(M+H)⁺。

(132b) 1- { 5-[(1'-乙醯基-1',2',3',6'-四氫-2,4'-聯吡啶-5-基)氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於(132a)所獲得的化合物(190 mg)及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]乙酮(143 mg)之1,2-二甲氧基乙烷(2 mL)溶液中添加碳酸鈉(121 mg)水溶液(0.5 mL)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二

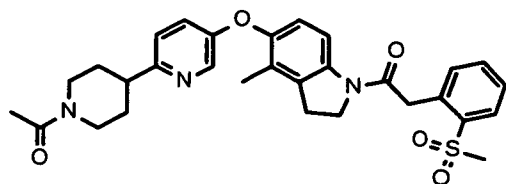
茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(31.0 mg)，並以微波反應裝置，使於100°C反應15分鐘。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(100 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.12(3H, s), 2.14(3H x 1/2, s), 2.17(3H x 1/2, s), 2.58-2.75(2H, m), 3.12(3H, s), 3.22(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.66(1H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.83(1H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.15-4.20(1H, br m), 4.25-4.33(3H, m), 4.37(2H, s), 6.44-6.54(1H, m), 6.79(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10(1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.28-7.39(2H, m), 7.53(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.63(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 8.00(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.28(1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz).

MS(APCI) m/z : 546($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0305】(實施例133)

1-(5- { [6-(1-乙醯基哌啶-4-基)吡啶-3-基]氧基 } -4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基)-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



將實施例(132b)所獲得的化合物(30.0 mg)溶解於二氯甲烷(5 mL)及甲醇(5 mL)，添加7.5%鈹碳(10.0 mg)，

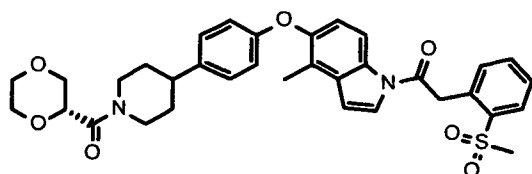
並於氬氣環境下於室溫攪拌2小時。濾除不溶物，減壓下濃縮濾液而獲得呈白色固體之標題化合物(25.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.67-1.81(2H, m), 1.90-2.03(2H, m), 2.12(3H, s), 2.13(3H, s), 2.46-2.53(1H, m), 2.62-2.71(1H, m), 3.12(3H, s), 3.17-3.25(3H, m), 3.87-3.97(2H, m), 4.30(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.36(2H, s), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.02-7.10(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.50-7.55(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.99(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.05-8.09(1H, m), 8.26(1H, d, $J = 2.4$ Hz).

MS(APCI) m/z : 548($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0306】(實施例134)

1-[5-(4- { 1-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基羰基]哌啶-4-基 } 苯氧基)-4-甲基-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基] 乙酮



於實施例(1g-2)獲得的化合物(150 mg)之氯仿(10 mL)溶液中添加氧化錳(IV)(632 mg)，並加熱回流36小時。於反應液中添加氯仿，進行矽藻土過濾，減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈黃色固體之標題化合物(23.1 mg)。

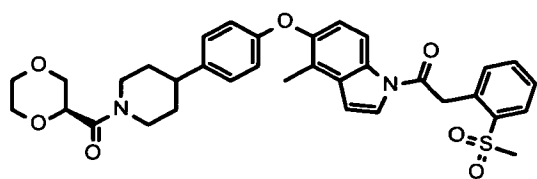
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.54-1.74(2H, m), 1.84-1.96(2H, m), 2.39(3H, s), 2.58-2.78(2H, m),

3.00-3.21(4H, m), 3.63-3.99(6H, m), 4.06-4.16(1H, br m), 4.28-4.38(1H, br m), 4.65-4.75(1H, br m), 4.88(2H, s), 6.76(1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.97(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.06-7.12(2H, m), 7.40(1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.55-7.61(1H, m), 7.62-7.68(2H, m), 8.10-8.13(1H, m), 8.21(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 617($M+H$)⁺.

【0307】(實施例135)

1-[5-(4- { 1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基羰基]哌啶-4-基 } 苯氧基)-4-甲基-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基] 乙酮



於實施例(1g-1)獲得的化合物(300 mg)之氯仿(10 mL)溶液中添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(231 mg)，並加熱回流6小時。於反應液中添加氯仿，進行矽藻土過濾，減壓下濃縮。於殘渣中添加水，以乙酸乙酯提取。有機層以水洗淨2次及以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈淡褐色固體之標題化合物(90.3 mg)。

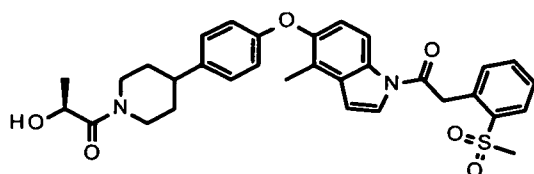
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.52-1.73(2H, m), 1.82-1.95(2H, m), 2.39(3H, s), 2.57-2.76(2H, m), 3.04-3.24(4H, m), 3.65-4.00(6H, m), 4.07-4.18(1H, br m),

4.27-4.37(1H, br m), 4.68-4.75(1H, br m), 4.89(2H, s), 6.77(1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.79-6.84(2H, m), 6.97(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.37-7.44(1H, m), 7.55-7.62(1H, m), 7.63-7.69(2H, m), 8.09-8.15(1H, m), 8.22(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 617($M+H$)⁺.

【0308】(實施例 136)

(2S)-2-羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮



於實施例 10 所獲得的化合物 (72.8 mg) 之氯仿 (5 mL) 溶液中添加 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (60.2 mg)，並於 75°C 攪拌 6 小時。將反應液冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物 (14.7 mg)。

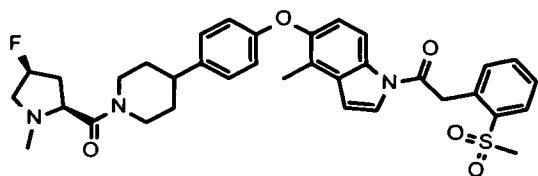
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.35(3H, dd, $J = 13.4$, 6.7 Hz), 1.57-1.70(2H, m), 1.88-1.97(2H, m), 2.39(3H, s), 2.67-2.80(2H, m), 3.08-3.18(4H, m), 3.77-3.86(1H, m), 3.90-3.98(1H, br m), 4.44-4.54(1H, br m), 4.71-4.82(1H, br m), 4.88(2H, s), 6.77(1H, d, $J = 4.3$ Hz),

6.82(2H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05-7.13(2H, m), 7.41(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.54-7.60(1H, m), 7.62-7.69(2H, m), 8.11(1H, t, $J = 4.3$ Hz), 8.22(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 575($M+H$)⁺。

【0309】(實施例 137)：於實施例(137b)合成

1- { 5-[4-(1- { [(2S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基]羰基} 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基} -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(137a) (2S,4S)-4-氟-2-[(4- { 4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基} -1H-吡啶-5-基)氧基]苯基} 哌啶-1-基)羰基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

於實施例(139b)所獲得的化合物(300 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)溶液中添加三乙基胺(150 μ L)，並於室溫攪拌5分鐘。添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎧(231 mg)及N-三級丁氧基羰基-cis-4-氟-L-脯氨酸(158 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(350 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.48(9H, s),

1.53-1.66(2H, m), 1.81-1.97(2H, m), 2.15-2.33(1H, m), 2.39(3H, s), 2.42-2.78(3H, m), 3.07-3.25(4H, m), 3.71-3.98(3H, m), 4.62-4.83(2H, m), 4.89(2H, s), 5.15(0.5H, br s), 5.30(0.5H, br s), 6.77(1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.41(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.58(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62-7.69(2H, m), 8.12(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.22(1H, d, $J = 9.2$ Hz)。

(137b) 1- { 5-[4-(1- { [(2S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基]羰基} 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基} -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(137a)所獲得的化合物(350 mg)之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(10 mL)，於室溫攪拌10小時。於減壓下餾除溶媒，藉由將析出的固體以乙酸乙酯洗淨，獲得呈薄桃色固體之粗製之1- { 5-[4-(1- { [(2S,4S)-4-氟吡咯啉-2-基]羰基} 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基} -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽(334 mg)。

於獲得的化合物(334 mg)之四氫呋喃(6 mL)與甲醇(2 mL)之混合溶液中添加乙酸(175 μ L)、37%甲醛液(57 μ L)、三乙醯氧基硼氫化鈉(162 mg)，並於室溫攪拌18小時。減壓下將反應液濃縮，添加飽和碳酸氫鈉(10 mL)而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固

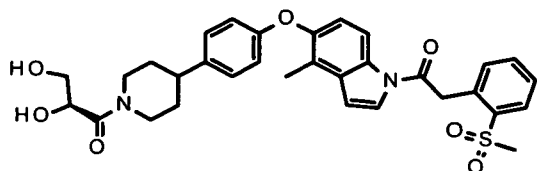
體之標題化合物(240 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48-1.67(2H, m), 1.83-1.95(2H, m), 2.09-2.32(2H, m), 2.39(6H, s), 2.48-2.77(3H, m), 2.96-3.17(5H, m), 3.32-3.44(1H, m), 4.50-4.60(0.5H, br m), 4.63-4.72(0.5H, br m), 4.76-4.84(1H, br m), 4.88(2H, s), 5.07(0.5H, br s), 5.22(0.5H, br s), 6.76(1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.97(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.10(2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.40(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.55-7.60(1H, m), 7.63-7.68(2H, m), 8.10-8.13(1H, m), 8.21(1H, d, $J = 9.2$ Hz).

MS(APCI) m/z : 632($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0310】(實施例138)：於實施例(138b)合成

(2S)-2,3-二羥基-1-(4-{4-[4-(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮



(138a) 1-{5-[4-(1-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]羰基}哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(139b)所獲得的化合物(320 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)溶液中添加三乙基胺(150 μL),並於室溫攪拌5分鐘。依序添加按照文獻記載之方法(Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14, 3231)合成

的(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-甲酸(100 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(231 mg)，並於室溫攪拌18小時。於反應液中添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(320 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.46(6H, m), 1.50-1.75(2H, m), 1.85-1.96(2H, m), 2.39(3H, s), 2.64-2.76(2H, m), 3.01-3.22(4H, m), 3.73(0.5H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.85(0.5H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.20-4.33(1H, m), 4.39-4.52(1H, m), 4.67-4.77(2H, m), 4.88(2H, s), 6.76(1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.97(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.09(2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.40(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.55-7.60(1H, m), 7.63-7.68(2H, m), 8.11(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.21(1H, d, $J = 9.2$ Hz)。

(138b)(2S)-2,3-二羥基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)丙烷-1-酮

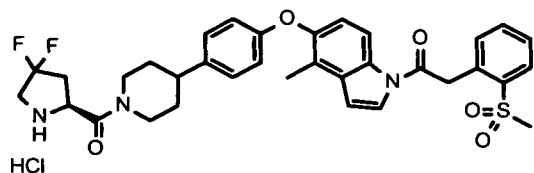
於實施例(138a)所獲得的化合物(350 mg)之二氯甲烷(1 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，並於室溫攪拌2.5小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，藉由減壓下濃縮，獲得呈白色固體之標題化合物(255 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.59-1.71(2H, m), 1.88-2.00(2H, m), 2.38(3H, s), 2.69-2.83(2H, m), 3.12(3H, s), 3.13-3.23(1H, m), 3.56-3.66(1H, m), 3.72-3.81(1H, m), 3.83-3.94(1H, m), 4.50(1H, br s), 4.69-4.78(1H, br m), 4.88(2H, s), 6.76(1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.97(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.40(1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.58(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.63-7.68(2H, m), 8.11(1H, d, $J = 4.0$ Hz), 8.22(1H, d, $J = 9.2$ Hz).

MS(APCI) m/z : 591($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0311】(實施例139): 於實施例(139d)合成

1- { 5-[4-(1- { [(2S)-4,4-二氟吡咯啉-2-基]羰基 } 吡啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽



(139a) 4- { 4-[4-(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(1d)所獲得的化合物(150 mg)之二氯甲烷(10 mL)溶液中添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(84.5 mg), 並加熱回流15小時。減壓下濃縮反應液, 將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化, 獲得呈淡褐色固體之標題化合物(60.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48(9H, s),

1.57-1.64(2H, m), 1.76-1.84(2H, br m), 2.39(3H, s), 2.54-2.65(1H, br m), 2.71-2.85(2H, br m), 3.13(3H, s), 4.08-4.32(2H, br m), 4.89(2H, s), 6.75-6.83(3H, m), 6.98(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.10(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.40(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.55-7.67(3H, m), 8.11(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.21(1H, d, $J = 9.2$ Hz)。

(139b) 1-{ 4-甲基-5-[4-(哌啶-4-基)苯氧基]-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲磺酰基)苯基]乙酮鹽酸鹽

於實施例(139a)所獲得的化合物(58.0 mg)之二氯甲烷(3 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，於室溫攪拌4小時。減壓下濃縮反應液，藉由乾燥而獲得呈白色固體之標題化合物(50.0 mg)。

MS(APCI) m/z : 503($M+H$)⁺。

(139c) (2S)-4,4-二氟-2-[(4-{ 4-[(4-甲基-1-{ [2-(甲磺酰基)苯基]乙基 } -1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)羰基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

於實施例(139b)所獲得的化合物(48.0 mg)之N,N-二甲基甲酰胺(2.5 mL)溶液中添加4-甲基咪唑(18.0 mg)，並於室溫攪拌20分鐘。其次添加N-三級丁氧基羰基-4,4-二氟-L-脯氨酸(26.8 mg)、氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(32.0 mg)，於室溫攪拌3.5小時。減壓下將反應液濃縮，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(65.0 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.47(9H, s),

1.53-1.64(4H, m), 1.82-2.01(2H, m), 2.39(3H, s), 2.59-2.80(3H, m), 3.13(3H, s), 3.15-3.31(1H, br m), 3.80-4.03(3H, m), 4.68-4.84(1H, m), 4.89(2H, s), 6.75-6.85(3H, m), 6.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.02-7.13(2H, m), 7.41(1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.55-7.69(3H, m), 8.09-8.14(1H, m), 8.22(1H, d, $J = 8.5$ Hz)。

(139d) 1- { 5-[4-(1- { [(2S)-4,4-二氟吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽

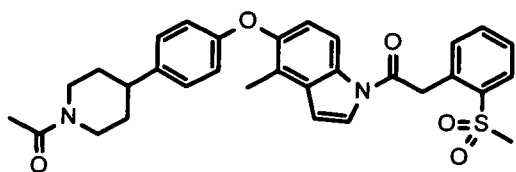
將實施例(139c)所獲得的化合物(55.0 mg)溶解於二氯甲烷(3 mL)，添加4N鹽酸二噁烷溶液(1 mL)並於室溫攪拌2小時。減壓下濃縮反應液後，乾燥而獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(45.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.76(5H, br m), 1.83-2.09(2H, m), 2.38(3H, s), 2.43-2.59(1H, m), 2.70-2.91(2H, m), 3.12(3H, s), 3.73-4.05(3H, br m), 4.57-4.73(1H, m), 4.88(2H, s), 6.74-6.85(3H, m), 6.97(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.04-7.15(2H, br m), 7.40(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.55-7.69(3H, m), 8.11(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.22(1H, d, $J = 9.2$ Hz)。

MS(APCI) m/z : 636($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0312】(實施例140)

1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



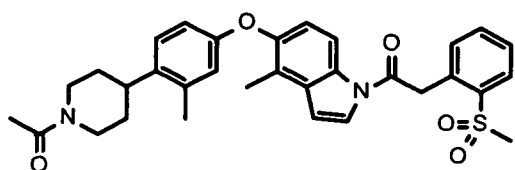
於實施例(139b)所獲得的化合物(50.0 mg)之二氯甲烷(3 mL)溶液中添加4-甲基咪啉(20 μ L)，並於室溫攪拌20分鐘。添加乙酸酐(10.5 μ L)，於室溫攪拌2小時。減壓下將反應液濃縮，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(50.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48-1.69(2H, m), 1.82-1.95(2H, m), 2.13(3H, s), 2.39(3H, s), 2.57-2.75(2H, m), 3.12(3H, s), 3.16-3.24(1H, m), 3.88-3.97(1H, br m), 4.73-4.83(1H, br m), 4.88(2H, s), 6.75-6.85(3H, m), 6.97(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.09(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.40(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.55-7.69(3H, m), 8.11(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.21(1H, d, $J = 9.2$ Hz).

MS(APCI) m/z 545($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0313】(實施例141)：於實施例(141c)合成

1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



(141a) 4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(8a)所獲得的化合物(3.50 g)之二氯甲烷(50 mL)溶液中添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(1.95 g)並加熱回流3小時。添加二氯甲烷(25 mL)並攪拌5分鐘後，濾去不溶物而將反應液減壓下濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，進一步將獲得的固體以甲醇洗淨後，藉由濾取而獲得呈白色固體之標題化合物(3.10 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48(9H, s), 1.51-1.65(2H, m), 1.67-1.79(2H, m), 2.29(3H, s), 2.39(3H, s), 2.71-2.89(3H, m), 3.12(3H, s), 4.24(2H, br s), 4.89(2H, s), 6.64-6.70(2H, m), 6.77(1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.41(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.55-7.61(1H, m), 7.62-7.68(2H, m), 8.12(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.21(1H, d, $J = 8.5$ Hz)。

(141b) 1- { 4-甲基-5-[3-甲基-4-(哌啶-4-基)苯氧基]-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮鹽酸鹽

於實施例(141a)所獲得的化合物(3.40 g)之二氯甲烷(30 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(20 mL)，並於室溫攪拌4小時。減壓下餾除溶媒，藉由乾燥而獲得標題化合物(3.30 g)。

MS(APCI) m/z : 517($M+H$) $^+$ 。

(141c) 1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮

於實施例(141b)所獲得的化合物(3.10 g)之二氯甲烷(50 mL)溶液中添加4-甲基咪啉(1.2 mL)，並於室溫攪拌

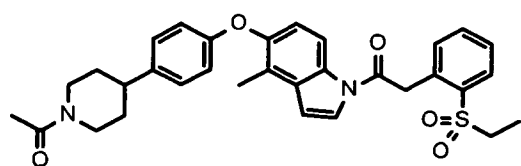
30分鐘。添加乙酸酐(0.640 mL)，並於室溫攪拌4小時。減壓下將反應液濃縮，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化後，藉由以乙醇洗淨而獲得呈白色固體之標題化合物(2.50 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.55-1.61(2H, m), 1.74-1.86(2H, m), 2.13(3H, s), 2.29(3H, s), 2.39(3H, s), 2.57-2.67(1H, m), 2.83-2.93(1H, m), 3.13(3H, s), 3.15-3.22(1H, m), 3.94(1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.79(1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.88(2H, s), 6.64-6.71(2H, m), 6.75-6.79(1H, m), 6.95-7.05(2H, m), 7.40(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.55-7.61(1H, m), 7.62-7.68(2H, m), 8.09-8.14(1H, m), 8.21(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

MS(APCI) m/z : 559($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0314】(實施例142)：於實施例(142c)合成

1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮



(142a) 4- { 4-[(1- { [2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基 } -4-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-甲酸三級丁酯

分5次每隔1小時添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(365 mg)於實施例(2c)所獲得的化合物(400 mg)之二氯甲烷(15 mL)溶液中，並加熱回流5小時。放冷後，添加二氯甲烷，濾除不溶物並將反應液減壓下濃縮。將獲得的

殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，進一步將獲得的固體以甲醇洗淨後，藉由濾取而獲得呈白色固體之標題化合物(110 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.47(9H, s), 1.51-1.64(2H, m), 1.75-1.85(2H, m), 2.39(3H, s), 2.54-2.65(1H, br m), 2.71-2.85(2H, br m), 3.20(2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.23(2H, br s), 4.89(2H, s), 6.73-6.83(3H, m), 6.98(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.43(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.56(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.62-7.68(2H, m), 8.07(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.21(1H, d, $J = 8.5$ Hz)。

(142b) 2-[2-(乙基磺醯基)苯基]-1-{4-甲基-5-[4-(吡啶-4-基)苯氧基]-1H-吡啶-1-基}乙酮鹽酸鹽

將實施例(142a)所獲得的化合物(110 mg)溶解於二氯甲烷(5 mL)，將4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)於室溫攪拌3小時。減壓下餾除溶媒，藉由乾燥而獲得標題化合物(100 mg)。

MS(APCI) m/z : 517($M+H$) $^+$ 。

(142c) 1-{5-[4-(1-乙醯基吡啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮

將實施例(142b)所獲得的化合物(100 mg)溶解於二氯甲烷(10 mL)，添加4-甲基咪啉(0.040 mL)並於室溫攪拌30分鐘。其次，添加乙酸酐(0.021 mL)並進一步於室溫攪拌3小時。減壓下將反應液濃縮，藉由將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈白色

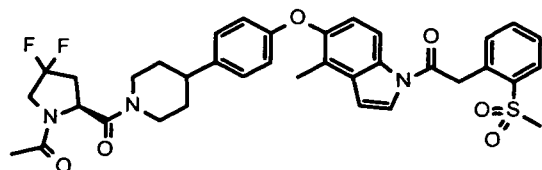
固體之標題化合物(90.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24-1.31(3H, m), 1.52-1.65(2H, br m), 1.82-1.93(2H, m), 2.13(3H, s), 2.39(3H, s), 2.56-2.74(2H, m), 3.10-3.24(3H, m), 3.88-3.96(1H, m), 4.74-4.81(1H, m), 4.89(2H, s), 6.74-6.84(3H, m), 6.96-7.00(1H, m), 7.06-7.11(2H, m), 7.41-7.45(1H, m), 7.53-7.59(1H, m), 7.63-7.68(2H, m), 8.05-8.09(1H, m), 8.22(1H, d, $J = 9.2$ Hz).

MS(APCI) m/z : 559($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0315】(實施例143)

1- { 5-[4-(1- { [(2S)-1-乙醯基-4,4-二氟吡咯啉-2-基] 羰基 } 吡啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮



於實施例(139d)所獲得的化合物(30.0 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加4-甲基咪啉(9.81 μL),並於室溫攪拌20分鐘。其次,添加乙酸酐(5.06 μL),並於同溫度攪拌2小時。減壓下餾除溶媒,藉由將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化,而獲得呈白色固體之標題化合物(30.0 mg)。

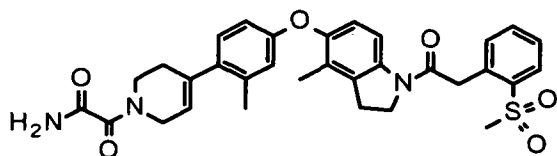
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.60(4H, m), 1.82-2.02(2H, br m), 2.10(3H, s), 2.39(3H, s), 2.40-2.53(1H, br m), 2.60-2.79(2H, br m), 3.13(3H, s),

3.14-3.39(1H, br m), 3.88-4.09(2H, br m), 4.66-4.76(1H, m), 4.89(2H, s), 5.05-5.14(1H, m), 6.75-6.85(3H, m), 6.97(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.06-7.15(2H, m), 7.41(1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.58(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.62-7.67(2H, m), 8.09-8.14(1H, m), 8.21(1H, d, $J = 9.2$ Hz).

MS(APCI) m/z : 678($M+H$)⁺.

【0316】(實施例 144)

2-[4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]-2-側氧基乙醯胺



於實施例(102b)所獲得的化合物(200 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中添加氯化銨(54.5 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(97.7 mg)、HOBt·H₂O(52.0 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.148 mL)而於室溫攪拌。12小時後，反應液以矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(144 mg)。

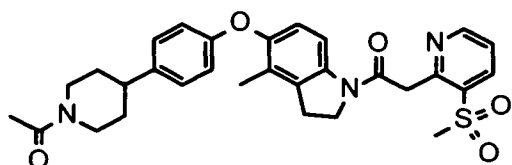
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.13(3H, s), 2.23(3H, s), 2.37-2.51(2H, m), 3.12(3H, s), 3.18-3.26(2H, m), 3.82-3.88(1H, m), 4.16-4.24(2H, m), 4.25-4.33(2H, m), 4.37(2H, s), 4.65-4.69(1H, m), 5.52-5.60(2H, m), 6.62-6.66(1H, m), 6.68-6.72(1H, m), 6.76-6.81(1H, m), 6.95-6.99(1H, m), 7.01-7.17(1H, m), 7.34-7.39(1H, m),

7.49-7.55(1H, m), 7.59-7.65(1H, m), 7.96-8.01(1H, m), 8.05-8.10(1H, m).

MS(APCI) m/z : 588($M+H$)⁺。

【0317】(實施例145): 於實施例(145e)合成

1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮



(145a) [3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]丙二酸二乙酯

將 2-氯-3-(甲基磺醯基)吡啶 (0.300 g)、碘化銅(I) (0.149 g)、丙二酸二乙酯 (0.476 mL)、碳酸銨 (1.53 g) 及吡啶甲酸 (0.193 g) 懸浮於 1,4-二噁烷 (7.5 mL)，並於 100℃ 攪拌 7 小時。將反應液於室溫靜置整夜後，於 100℃ 攪拌 4 小時。於反應液中添加飽和氯化銨水溶液而以乙酸乙酯提取後，將有機層以飽和食鹽水洗淨。使有機層以硫酸鈉乾燥，於減壓下濃縮後，殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈淡黃色油狀物之標題化合物 (0.091 g)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.30(6H, t, J = 7.3 Hz), 3.12(3H, s), 4.30(4H, q, J = 7.3 Hz), 5.85(1H, s), 7.50-7.54(1H, m), 8.32-8.36(1H, m), 8.83-8.85(1H, m)。

(145b) [3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酸

將實施例(145a)所獲得的化合物 (0.0533 g) 溶解於甲醇 (1.5 mL)，添加 2N 氫氧化鈉水溶液 (0.75 mL) 後，於 50℃

攪拌2小時30分鐘。反應液於室溫靜置整夜後，添加1N鹽酸使中和。將反應液以二氯甲烷/乙醇(19:1)混合溶液提取3次，有機層以硫酸鈉使乾燥。藉由減壓下濃縮有機層而獲得呈黃色油狀物之標題化合物(0.0322 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.20(3H, s), 4.45(2H, s), 7.47-7.53(1H, m), 8.36-8.39(1H, m), 8.79-8.82(1H, m)。

(145c) 4- { 4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(1d)所獲得的化合物(300 mg)之乙醇(3.5 mL)、水(1.5 mL)混合物中添加氫氧化鉀(1.67 g)並於90℃攪拌1.5小時。冷卻至室溫後，添加水並以乙酸乙酯提取。有機層以水、碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈無色油狀物之標題化合物(124 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48(9H, s), 1.51-1.65(2H, m), 1.75-1.84(2H, m), 2.04-2.07(4H, m), 2.51-2.63(1H, m), 2.71-2.85(2H, m), 2.96-3.03(2H, m), 3.58-3.64(2H, m), 4.15-4.32(2H, m), 6.45-6.49(1H, m), 6.65-6.70(1H, m), 6.76-6.81(2H, m), 7.04-7.10(2H, m)。

(145d) 4- { 4-[(4-甲基-1- { [3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(145c)所獲得的化合物(124 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液中添加實施例(145b)所獲得的化

合物 (72.0 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)羧酸亞胺鹽酸鹽 (87.3 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (41.3 mg)、N,N-二異丙基乙基胺 (0.106 mL) 而於室溫攪拌。12 小時後，反應液以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化後，再以胺基矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈非晶形固體之標題化合物 (118 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.51-1.65 (2H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.55-2.65 (1H, m), 2.71-2.85 (2H, m), 3.19-3.28 (5H, m), 4.15-4.38 (4H, m), 4.61 (2H, s), 6.74-6.84 (3H, m), 7.07-7.14 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.91-7.96 (1H, m), 8.34-8.39 (1H, m), 8.78-8.82 (1H, m)。

(145e) 1-{ 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮

於實施例 (145d) 所獲得的化合物 (117 mg) 之二氯甲烷 (1.5 mL) 溶液中添加 4N 鹽酸二噁烷溶液 (1.5 mL) 而於室溫攪拌。3 小時後，藉由減壓濃縮而獲得粗製之 1-{ 4-甲基-5-[4-(哌啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮二鹽酸鹽 (115 mg)。

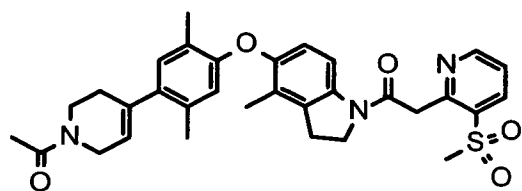
於獲得的化合物 (115 mg) 之二氯甲烷 (4 mL)、N,N-二異丙基乙基胺 (0.121 mL) 溶液中添加乙酸酐 (0.0282 mL) 而於室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/氯仿)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物 (98.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.82-1.93(2H, m), 2.11-2.15(6H, m), 2.55-2.75(3H, m), 3.10-3.28(7H, m), 3.88-3.96(1H, m), 4.31-4.38(2H, m), 4.61(2H, s), 4.73-4.82(1H, m), 6.73-6.85(3H, m), 7.06-7.12(2H, m), 7.44-7.50(1H, m), 7.92-7.96(1H, m), 8.34-8.38(1H, m), 8.78-8.81(1H, m).

MS(APCI) m/z : 548($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0318】(實施例146)：於實施例(146c)合成

1-{ 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮



(146a) 1-[5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮

於實施例(24a)所獲得的化合物(683 mg)之二氯甲烷(3 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(6 mL)而於室溫攪拌3小時。將反應液減壓濃縮後，使懸浮於乙酸乙酯，藉由濾取，獲得呈淡灰色固體之5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶鹽酸鹽(519 mg)。

於獲得的化合物(518 mg)之二氯甲烷(8 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)之溶液中添加實施例(145b)所獲得的化合物(324 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(404 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇

(191 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.734 mL)，而於室溫攪拌。12小時後，將反應液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(597 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.13(3H, s), 2.22-2.25(6H, m), 3.19-3.28(5H, m), 4.31-4.37(2H, m), 4.61(2H, s), 6.49(1H, s), 6.60(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36(1H, s), 7.45-7.49(1H, m), 7.89-7.93(1H, m), 8.34-8.38(1H, m), 8.78-8.81(1H, m).

MS(APCI) m/z : 530($M+H$) $^+$ 。

(146b) 4- { 2,5-二甲基-4-[(4-甲基-1- { [3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯

將實施例(146a)所獲得的化合物(565 mg)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(396 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(87.1 mg)、碳酸鈉(226 mg)、二甲氧基乙烷(8 mL)、水(4 mL)之混合物於微波照射下，於120℃攪拌30分鐘。冷卻至室溫後，添加水而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈橙色非晶形固體之標題化合物(672 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50(9H, s), 2.11-2.19(6H, m), 2.23(3H, s), 2.27-2.37(2H, m),

3.20-3.28(5H, m), 3.57-3.64(2H, m), 3.98-4.05(2H, m), 4.30-4.37(2H, m), 4.61(2H, s), 5.47-5.57(1H, m), 6.45(1H, s), 6.59-6.64(1H, m), 6.93(1H, s), 7.44-7.50(1H, m), 7.88-7.93(1H, m), 8.33-8.38(1H, m), 8.77-8.81(1H, m)。

(146c) 1- { 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮

於實施例(146b)所獲得的化合物(672 mg)之二氯甲烷(3 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(6 mL)而於室溫攪拌4小時。添加乙酸乙酯而懸浮後，藉由濾取，獲得呈白色固體之1-{ 5-[2,5-二甲基-4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮二鹽酸鹽(635 mg)。

於獲得的化合物(335 mg)之二氯甲烷(6 mL)、N,N-二異丙基胺(0.386 mL)溶液中添加乙酸酐(0.0786 mL)而於室溫攪拌2小時。將反應液減壓濃縮後，殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/氯仿)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(281 mg)。

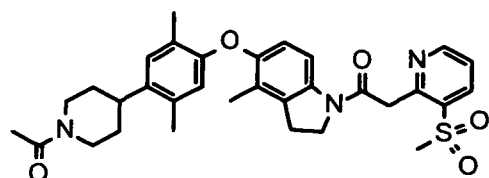
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.12-2.18(9H, m), 2.23(3H, s), 2.32-2.42(2H, m), 3.21-3.28(5H, m), 3.61-3.66(1H, m), 3.76-3.82(1H, m), 4.06-4.11(1H, m), 4.17-4.22(1H, m), 4.31-4.37(2H, m), 4.61(2H, s), 5.51-5.61(1H, m), 6.45(1H, s), 6.59-6.64(1H, m), 6.92(1H, s), 7.45-7.49(1H, m), 7.89-7.93(1H, m),

8.34-8.38(1H, m), 8.77-8.82(1H, m).

MS(APCI) m/z : 574($M+H$)⁺。

【0319】(實施例147): 於實施例(147d)合成

1-{5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮



(147a) 1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]乙酮

於 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(1.00 g)、二氯甲烷(15 mL)、N,N-二異丙基乙基胺(1.06 mL)之混合物中添加乙酸酐(0.462 mL)而於室溫攪拌。2小時後，減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(485 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.27(12H, s), 2.07-2.14(3H, m), 2.21-2.32(2H, m), 3.44-3.49(1H, m), 3.60-3.65(1H, m), 3.98-4.02(1H, m), 4.10-4.14(1H, m), 6.40-6.56(1H, m)。

(147b) 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

將實施例(147a)所獲得的化合物(200 mg)、實施例(24a)所獲得的化合物(362 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二

茂鐵]二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(65.0 mg)、碳酸鈉(169 mg)、二甲氧基乙烷(8 mL)、水(4 mL)之混合物於微波照射下，於120℃攪拌30分鐘。冷卻至室溫後，添加水而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(170 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.61(9H, m), 2.07-2.19(9H, m), 2.26(3H, s), 2.31-2.43(2H, m), 3.00-3.08(2H, m), 3.61-3.66(1H, m), 3.76-3.82(1H, m), 3.97-4.11(3H, m), 4.17-4.22(1H, m), 5.51-5.61(1H, m), 6.35-6.45(1H, m), 6.59-6.74(1H, m), 6.92(1H, s), 7.56-7.74(1H, m)。

(147c) 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(147b)所獲得的化合物(165 mg)之二氯甲烷(2 mL)、甲醇(3 mL)溶液中添加10%鈹碳(30.0 mg)而於氫氣環境下於室溫攪拌。10小時後，矽藻土過濾，並減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈無色油狀物之標題化合物(124 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.69(11H, m), 1.74-1.87(2H, m), 2.10(3H, s), 2.15(3H, s), 2.20(3H, s), 2.25(3H, s), 2.56-2.67(1H, m), 2.80-2.91(1H, m), 2.99-3.08(2H, m), 3.12-3.22(1H, m), 3.90-4.09(3H, m), 4.76-4.84(1H, m), 6.34-6.48(1H, m), 6.52-6.73(1H, m),

6.96(1H, s), 7.61-7.64(1H, m)。

(147d) 1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮

於實施例(147c)所獲得的化合物(124 mg)之二氯甲烷(1 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)而於室溫攪拌。3小時後，添加乙酸乙酯而使懸浮，藉由濾取，獲得1-(4- { 2,5-二甲基-4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 哌啶-1-基)乙酮鹽酸鹽(102 mg)。

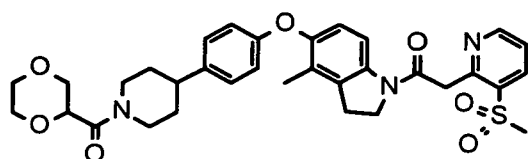
將獲得的化合物(102 mg)、[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酸鈉(70.0 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(70.7 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(33.5 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.128 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)、二氯甲烷(2 mL)之混合物於室溫攪拌。12小時後，將反應液減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/氯仿)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(83.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.55-1.68(2H, m), 1.75-1.86(2H, m), 2.14(3H, s), 2.17(3H, s), 2.21(3H, s), 2.22(3H, s), 2.57-2.66(1H, m), 2.81-2.91(1H, m), 3.12-3.28(6H, m), 3.91-3.98(1H, m), 4.31-4.37(2H, m), 4.61(2H, s), 4.76-4.84(1H, m), 6.46(1H, s), 6.55-6.59(1H, m), 6.97(1H, s), 7.45-7.50(1H, m), 7.87-7.92(1H, m), 8.34-8.38(1H, m), 8.78-8.81(1H, m).

MS(APCI) m/z : 576($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0320】(實施例148)：於實施例(148c)合成

1-(5-{ 4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮



(148a) 4-{ 4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-甲酸三級丁酯

使實施例(1d)所獲得的化合物(500 mg)溶解於乙醇(6 mL)及水(2 mL)，添加氫氧化鉀(464 mg)。將反應液於90℃攪拌4小時後，冷卻至室溫，並將反應液以水稀釋。水層以二氯甲烷提取3次，合併的有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒。將獲得的殘渣以管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈無色非晶形固體之標題化合物(301 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48(9H, s), 1.50-1.65(2H, m), 1.77-1.82(2H, m), 2.00-2.10(3H, m), 2.53-2.63(1H, m), 2.72-2.84(2H, m), 2.99(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.61(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.14-4.30(2H, m), 6.47(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.67(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.78(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.07(2H, d, $J = 8.5$ Hz)。

(148b) 4-{ 4-[(4-甲基-1-{ [3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(148a)所獲得的化合物(150 mg)及[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酸鈉鹽(105 mg)之二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(152 mg)，並於室溫攪拌15小時。減壓下濃縮反應液，將殘渣以管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈淡黃色非晶形固體之標題化合物(193 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.61-1.44(11H, m), 1.76-1.83(2H, m), 2.13(3H, s), 2.55-2.64(1H, m), 2.73-2.83(2H, m), 3.20-3.28(5H, m), 4.11-4.36(4H, m), 4.61(2H, s), 6.74-6.83(3H, m), 7.10(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.47(1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.94(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.36(1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 8.80(1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz).

MS(APCI) m/z : 606($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(148c) 1-(5-{4-[1-(1,4-二噁烷-2-基羰基)哌啶-4-基]苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮

於實施例(148b)所獲得的化合物(60.0 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，並於室溫攪拌。攪拌2小時後，藉由將反應液濃縮，獲得粗製之1-{4-甲基-5-[4-(哌啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮鹽酸鹽。

於獲得的化合物之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加N-甲基咪唑(0.0436 mL)，並於室溫攪拌1小時15分鐘。於反應液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基

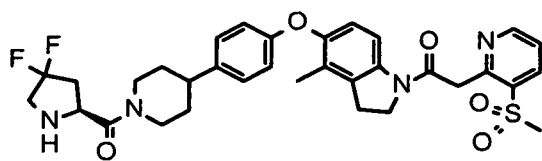
) -4-甲基咪啉鎘 (41.1 mg) 及 1,4-二噁烷-2-甲酸 (26.2 mg)，並於室溫攪拌 20 小時。減壓下濃縮反應液，殘渣以管柱層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化，獲得呈淡黃色非晶形固體之標題化合物 (65.8 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.65-1.76 (2H, m), 1.95-1.84 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.59-2.77 (2H, m), 3.03-3.29 (6H, m), 3.65-3.97 (6H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.28-4.38 (3H, m), 4.61 (2H, s), 4.67-4.75 (1H, m), 6.74-6.83 (3H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.48 (1H, dd, $J = 8.5$, 4.9 Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.34-8.38 (1H, m), 8.78-8.81 (1H, m).

MS (APCI) m/z : 620 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0321】 (實施例 149)：於實施例 (149b) 合成

1- { 5-[4-(1- { [(2S)-4,4-二氟吡咯啉-2-基] 羰基 } 吡啶-4-基) 苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基) 吡啶-2-基] 乙酮



(149a) (2S)-4,4-二氟-2-[(4- { 4-[(4-甲基-1- { [3-(甲基磺醯基) 吡啶-2-基] 乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基) 氧基] 苯基 } 吡啶-1-基) 羰基] 吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

於實施例 (148b) 所獲得的化合物 (60.0 mg) 之二氯甲烷 (2 mL) 溶液中添加 4N 鹽酸二噁烷溶液 (2 mL)，並於室溫攪拌。攪拌 2 小時後，藉由將反應液濃縮，獲得粗製之

1- { 4-甲基-5-[4-(哌啶-4-基)苯氧基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮鹽酸鹽。

於獲得的化合物之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加N-甲基哌啶(0.0436 mL)，並於室溫攪拌2小時。於反應液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基哌啶鎘(41.1 mg)及1-(三級丁基羰基)-4,4-二氟-L-脯氨酸(49.8 mg)，並於室溫攪拌18小時。減壓下濃縮反應液，將殘渣以管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈淡茶色非晶形固體之標題化合物(100 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.52(11H, m), 1.83-1.99(2H, m), 2.13(3H, s), 2.29-2.47(1H, m), 2.57-2.79(4H, m), 3.19-3.28(5H, m), 3.81-4.00(4H, m), 4.34(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.62(2H, s), 4.68-4.84(1H, m), 6.73-6.85(3H, m), 7.04-7.14(2H, m), 7.48(1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.94(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.36(1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 8.80(1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz).

MS(APCI) m/z : 739($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(149b) 1- { 5-[4-(1- { [(2S)-4,4-二氟吡咯啶-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮

於實施例(149a)所獲得的化合物(73.2 mg)之二氯甲烷(2 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，並於室溫攪拌。攪拌2小時45分鐘後，將反應液濃縮，於殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液。將獲得的混合溶液以二氯甲烷提取3次，將合併的有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓下餾

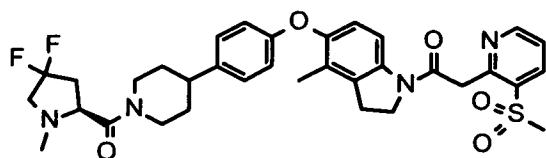
除溶媒。將獲得的殘渣以NH管柱層析(二氯甲烷)純化，獲得呈無色非晶形固體之標題化合物(54.5 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.57-1.68(2H, m), 1.87-1.98(2H, m), 2.13(3H, s), 2.21-2.35(1H, m), 2.46-2.60(1H, m), 2.66-2.79(2H, m), 3.06-3.29(7H, m), 3.39-3.50(1H, m), 3.84-3.92(1H, m), 4.16-4.25(1H, m), 4.34(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.61(2H, s), 4.74-4.78(1H, m), 6.74-6.87(3H, m), 7.06-7.13(2H, m), 7.48(1H, dd, $J = 7.9$, 4.9 Hz), 7.94(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.36(1H, dd, $J = 7.9$, 1.8 Hz), 8.80(1H, dd, $J = 4.9$, 1.8 Hz).

MS(APCI) m/z : 639($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0322】(實施例150)

1- { 5-[4-(1- { [(2S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啉-2-基] 羰基 } 哌啶-4-基) 苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮



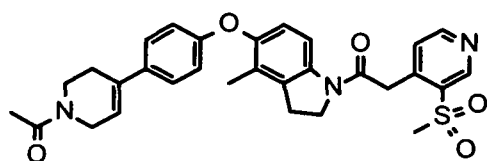
於實施例(149b)所獲得的化合物(50.0 mg)之甲醇(4 mL)溶液中添加37%甲醛溶液(0.2 mL)、7.5%鉍碳(50.0 mg)及4N鹽酸二噁烷溶液(0.1 mL)，並於氫氣環境下，於室溫攪拌13小時。藉由過濾去除觸媒後，減壓下濃縮濾液。於獲得的殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，進行以二氯甲烷提取3次。將合併的有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒，將獲得的殘渣以管柱層析(乙酸乙酯/二

氯甲烷→甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈白色非晶形固體之標題化合物(10.0 mg)。

MS(APCI) m/z : 653($M+H$)⁺。

【0323】(實施例151)於實施例(151d)合成

1- { 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-4-基]乙酮



(151a) [3-(甲基磺醯基)吡啶-4-基]乙酸乙酯

於(3-溴吡啶-4-基)乙酸乙酯(CAS編號51054-99-0)(300 mg)之二甲基亞砷(2 mL)溶液中添加甲烷亞磺酸鈉(Sodium methanesulphinate)(251 mg)、L-脯氨酸鈉鹽(337 mg)、碘化銅(234 mg)而於微波照射下於110℃攪拌1小時。冷卻至室溫後，藉由將反應液直接使用矽膠管柱層析而純化，獲得呈白色固體之標題化合物(66.0 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.28-1.33(3H, m), 3.20(3H, s), 4.18-4.25(4H, m), 7.30-7.34(1H, m), 8.77-8.81(1H, m), 9.21(1H, s)。

(151b) [3-(甲基磺醯基)吡啶-4-基]乙酸鈉

於實施例(151a)所獲得的化合物(66.0 mg)之1,4-二噁烷(2 mL)溶液中添加1N氫氧化鈉水溶液(0.271 mL)而於室溫攪拌。4小時後，藉由減壓濃縮而獲得粗製之[3-(

甲基磺醯基)吡啶-4-基]乙酸鈉(68.0 mg)。

(151c) 1-[5-(4-溴苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-4-基]乙酮

於實施例(1a)所獲得的化合物(1.16 g)中添加4N鹽酸二噁烷溶液(10 mL)而於室溫攪拌3小時。減壓濃縮，使析出的固體懸浮於乙酸乙酯，藉由濾取而獲得5-(4-溴苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶鹽酸鹽(911 mg)。

將獲得的化合物(97.7 mg)、實施例(151b)所獲得的化合物(68.0 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羧醯亞胺鹽酸鹽(82.4 mg)、3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(39.0 mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.150 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)之混合物於室溫攪拌。12小時後，反應液以矽膠管柱層析(甲醇/氯仿)純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物與4-甲基-3-(甲基磺醯基)吡啶之混合物(61.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.10(3H, s), 3.18-3.27(5H, m), 4.26-4.31(2H, m), 4.34(2H, s), 6.73-6.80(3H, m), 7.28-7.40(3H, m), 7.93-7.96(1H, m), 8.79-8.82(1H, m), 9.20(1H, s)。

(151d) 1- { 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-4-基]乙酮

將實施例(147a)所獲得的化合物(61.1 mg)與實施例(151c)所獲得的化合物(61.0 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(9.93 mg)、碳酸鈉

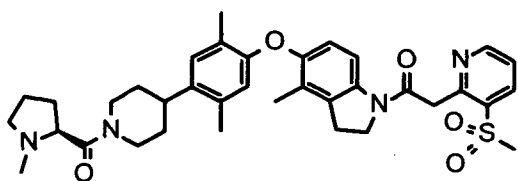
(25.8 mg)、二甲氧基乙烷(3 mL)、水(1.5 mL)之混合物於微波照射下，於120℃攪拌30分鐘。冷卻至室溫後，添加水而以乙酸乙酯提取。有機層以水及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾、減壓濃縮。殘渣以矽膠管柱層析(甲醇/氯仿)純化，獲得呈白色固體之標題化合物(27.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.11-2.18(6H, m), 2.47-2.60(2H, m), 3.19(3H, s), 3.20-3.28(2H, m), 3.63-3.68(1H, m), 3.78-3.84(1H, m), 4.10-4.14(1H, m), 4.20-4.25(1H, m), 4.25-4.32(2H, m), 4.34(2H, s), 5.92-6.02(1H, m), 6.77-6.87(3H, m), 7.24-7.32(3H, m), 7.92-7.97(1H, m), 8.78-8.82(1H, m), 9.20(1H, s).

MS(APCI) m/z : 546($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0324】(實施例152)

1- { 5-[2,5-二甲基-4-(1- { [(2S)-1-甲基吡咯啉-2-基] 羰基 } 哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮



於實施例(158e)所獲得的化合物(100 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加N-甲基咪啉(0.0725 mL)，並於室溫攪拌40分鐘。於反應液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉鎘(68.4 mg)及1-甲基-L-脯氨酸(42.6 mg)，並於室溫攪拌2小時30分鐘。減壓

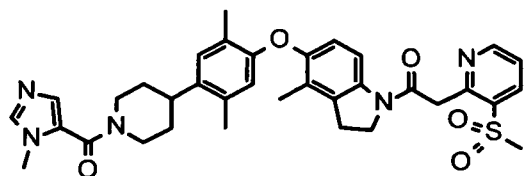
下濃縮反應液，殘渣以管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得黃色非晶形固體之標題化合物(49.2 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.00-1.75(5H, m), 2.16-2.24(12H, m), 2.35-2.42(3H, m), 2.58-2.68(1H, m), 2.81-2.93(1H, m), 3.03-3.29(9H, m), 4.20-4.38(3H, m), 4.61(2H, s), 4.80-4.90(1H, m), 6.46(1H, s), 6.57(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.94-6.99(1H, m), 7.47(1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.89(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.34-8.37(1H, m), 8.79(1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz).

MS(APCI) m/z : 645($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0325】(實施例 153)

1-[5-(2,5-二甲基-4-{1-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)羰基]哌啶-4-基}苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基]-2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮



於實施例(158e)所獲得的化合物(70.0 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加N-甲基咪啉(0.0507 mL)，並於室溫攪拌25分鐘。於反應液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉鎘(47.9 mg)及1-甲基-1H-咪啉-5-甲酸(21.8 mg)，並於室溫攪拌70分鐘。減壓下濃縮反應液，將殘渣以NH管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得呈無色非晶形固體之標題化合物(51.8 mg)。

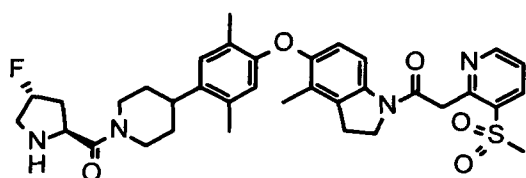
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.63-1.77(2H, m),

1.81-1.93(2H, m), 2.13-2.30(10H, m), 2.83-3.31(8H, m), 3.84(3H, s), 4.34(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.51-4.80(3H, m), 6.46(1H, s), 6.58(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.00(1H, s), 7.25(1H, s), 7.43-7.54(2H, m), 7.89(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.32-8.38(1H, m), 8.77-8.81(1H, m).

MS(APCI) m/z : 642($M+H$)⁺.

【0326】(實施例154): 於實施例(154b)合成

1- { 5-[4-(1- { [(2S,4R)-4-氟吡咯啉-2-基]羰基 } 吡啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮



(154a) (2S,4R)-2-[(4- { 2,5-二甲基-4-[(4-甲基-1- { [3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡啶-1-基)羰基]-4-氟吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

於實施例(158e)所獲得的化合物(200 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加N-甲基咪啉(0.145 mL), 並於室溫攪拌20分鐘。於反應液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉鎘(137 mg)及1-(三級丁基羰基)-4-氟-L-脯氨酸(115 mg), 並於室溫攪拌3小時20分鐘。減壓下濃縮反應液, 殘渣以管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化, 獲得呈無色非晶形固體之標題化合物(188 mg)。

MS(APCI) m/z : 749($M+H$)⁺。

(154b) 1- { 5-[4-(1- { [(2S,4R)-4-氟吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮

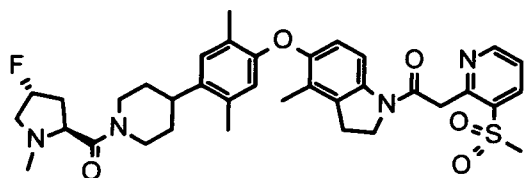
於實施例(154a)所獲得的化合物(188 mg)之二氯甲烷(3 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，並於室溫攪拌。攪拌45分鐘後，將反應液濃縮，於殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液。將獲得的混合溶液以二氯甲烷提取3次，將合併的有機層以硫酸鈉乾燥後，藉由減壓下餾除溶媒，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(138 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.54-1.97(4H, m), 2.13-2.27(10H, m), 2.32-2.45(1H, m), 2.65-2.76(1H, m), 2.85-2.95(1H, m), 3.11-3.29(7H, m), 3.33-3.49(1H, m), 4.01-4.09(1H, m), 4.19-4.27(1H, m), 4.34(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.61(2H, s), 4.76-4.83(1H, m), 5.20-5.40(1H, m), 6.47-6.44(1H, m), 6.58(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.96(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47(1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.89(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.34-8.38(1H, m), 8.79(1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz).

MS(APCI) m/z : 649($M+H$)⁺。

【0327】(實施例155)

1- { 5-[4-(1- { [(2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基]羰基 } 哌啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮



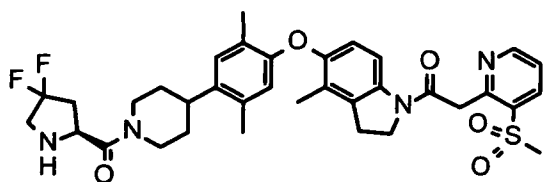
於實施例(154b)所獲得的化合物(129 mg)之甲醇(6 mL)溶液中添加37%甲醛溶液(0.2 mL)、7.5%鈀碳(50.0 mg)及4N鹽酸二噁烷溶液(0.2 mL)，氫氣環境下，於室溫攪拌19小時。藉由過濾而去除觸媒後，減壓下濃縮濾液。於獲得的殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷進行3次提取。將合併的有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒，將獲得的殘渣以管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷→甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈淡黃色非晶形固體之標題化合物(14.3 mg)。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.77-1.91(4H, m), 2.09-2.30(10H, m), 2.41-2.49(3H, m), 2.58-2.71(2H, m), 2.83-2.95(1H, m), 3.06-3.28(7H, m), 3.59-3.72(2H, m), 4.16-4.24(1H, m), 4.34(2H, t, J = 8.5 Hz), 4.61(2H, s), 4.78-4.88(1H, m), 5.16-5.36(1H, m), 6.42-6.50(1H, m), 6.58(1H, d, J = 8.5 Hz), 6.92-7.00(1H, m), 7.47(1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.89(1H, d, J = 8.5 Hz), 8.36(1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 8.79(1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz).

MS (APCI) m/z : 663 ($M+H$)⁺。

【0328】 (實施例 156)：於實施例(156b)合成

1- { 5-[4-(1- { [(2S)-4,4-二氟吡咯啉-2-基]羰基 } 吡啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺酰基)吡啶-2-基]乙酮



(156a) (2S)-2-[(4-{2,5-二甲基-4-[(4-甲基-1-{[3-(甲基磺酰基)吡啶-2-基]乙酰胺基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)羰基]-4,4-二氟吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(158e)所獲得的化合物(200 mg)之N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中添加N-甲基咪啉(0.145 mL)，並於室溫攪拌35分鐘。於反應液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪啉鎢(137 mg)及1-(三級丁基羰基)-4,4-二氟-L-脯氨酸(99.4 mg)，並於室溫攪拌15小時30分鐘。減壓下濃縮反應液，殘渣以管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈淡黃色非晶形固體之標題化合物(236 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.62(11H, m), 1.69-1.94(2H, m), 2.14-2.25(9H, m), 2.31-2.51(1H, m), 2.62-2.95(3H, m), 3.15-3.28(6H, m), 3.84-3.99(3H, m), 4.34(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.61(2H, s), 4.73-4.97(2H, m), 6.43-6.48(1H, m), 6.58(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.86-7.05(1H, m), 7.47(1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.89(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.36(1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 8.79(1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz).

MS(APCI) m/z : 767($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(156b) 1-{5-[4-(1-{[(2S)-4,4-二氟吡咯啶-2-基]羰基

基 } 嘧啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-
吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮

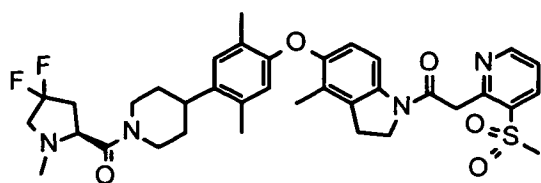
於實施例(156a)所獲得的化合物(234 mg)之二氯甲烷(3 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(3 mL)，並於室溫攪拌。40分鐘攪拌後，將反應液濃縮，於殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液。將獲得的混合溶液以甲醇/二氯甲烷(5/95)提取3次，合併的有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒。將獲得的殘渣以NH管柱層析(甲醇/二氯甲烷)純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(179 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.71(2H, m), 1.79-1.91(2H, m), 2.12-2.37(10H, m), 2.48-2.61(1H, m), 2.66-2.76(1H, m), 2.94-2.84(1H, m), 3.06-3.28(7H, m), 3.40-3.51(1H, m), 3.83-3.94(1H, m), 4.17-4.24(1H, m), 4.34(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.61(2H, s), 4.75-4.83(1H, m), 6.42-6.47(1H, m), 6.58(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.95(1H, s), 7.47(1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.89(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.34-8.37(1H, m), 8.79(1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz).

MS(APCI) m/z : 667($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0329】(實施例157)

1- { 5-[4-(1- { [(2S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啶-2-基] 羰基 } 嘧啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮



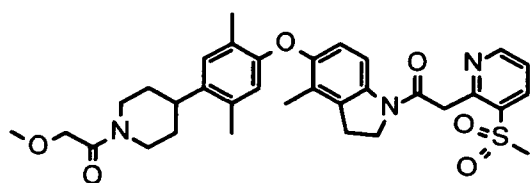
於實施例(156b)所獲得的化合物(179 mg)之甲醇(7 mL)溶液中添加37%甲醛溶液(0.2 mL)、7.5%鈀碳(50.0 mg)及4N鹽酸二噁烷溶液(0.4 mL)，氫氣環境下，於室溫攪拌12小時。藉由過濾而去除觸媒後，減壓下濃縮濾液。於獲得的殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷進行3次提取。將合併的有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒，藉由將獲得的殘渣以管柱層析(乙酸乙酯/己烷→甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈淡黃色非晶形固體之標題化合物(91.9 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.68-1.57(2H, m), 1.79-1.90(2H, m), 2.11-2.27(9H, m), 2.39-2.47(3H, m), 2.47-2.59(2H, m), 2.63-2.80(2H, m), 2.84-2.94(1H, m), 3.05-3.19(1H, m), 3.21-3.28(5H, m), 3.50-3.62(2H, m), 4.19-4.38(3H, m), 4.61(2H, s), 4.80-4.87(1H, m), 6.42-6.49(1H, m), 6.57(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.95(1H, s), 7.45-7.50(1H, m), 7.89(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.34-8.39(1H, m), 8.78-8.81(1H, m).

MS(APCI) m/z : 681($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0330】(實施例158)：於實施例(158f)合成

1-(4- { 2,5-二甲基-4-[(4-甲基-1- { [3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基苯基]哌啶-1-基)-2-甲氧基乙酮



(158a) 5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸苄酯

於實施例(24a)所獲得的化合物(15.0 g)之二氯甲烷(30 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(30 mL)，並於室溫攪拌。攪拌2小時後，藉由將反應液濃縮，獲得粗製之5-(4-溴-2,5-二甲基苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶鹽酸鹽(12.8 g)。

於獲得的化合物(5.00 g)之四氫呋喃(75 mL)溶液中添加氯甲酸苄酯(5.81 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(75 mL)，並於室溫攪拌。4小時30分鐘後，於反應混合物中添加水，並以乙酸乙酯進行3次提取，將合併的有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒。使獲得的殘渣溶解於二氯甲烷，並添加己烷。濾取析出的固體，藉由使乾燥，獲得呈無色固體之標題化合物(5.77 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.08(3H, s), 2.26-2.21(6H, m), 3.07(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.12(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 5.20-5.35(2H, m), 6.44(1H, s), 6.52-6.72(1H, m), 7.21-7.45(6H, m), 7.65-7.71(1H, m).

MS(APCI) m/z : 466($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(158b) 5-{4-[1-(三級丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-2,5-二甲基苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-甲酸苄酯

於實施例(158a)合成的化合物(2.00 g)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(1.59 g)及肆(三苯基膦)鈦(248 mg)之1,2-二

甲氧基乙烷(100 mL)溶液中添加磷酸三鉀(2.73 g)之水溶液(10 mL)，並於90℃攪拌16小時。冷卻至室溫後，將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒。將獲得的殘渣以管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化，獲得呈無色固體之標題化合物(1.93 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50(9H, s), 2.08-2.16(6H, m), 2.24(3H, s), 2.29-2.37(2H, m), 3.08(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.54-3.65(2H, m), 4.02(2H, s), 4.12(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 5.21-5.34(2H, m), 5.48-5.57(1H, m), 6.40(1H, s), 6.53-6.73(1H, m), 6.92(1H, s), 7.19-7.45(5H, m), 7.64-7.71(1H, m)。

(158c) 4- { 2,5-二甲基-4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } 吡啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(158b)所獲得的化合物(1.92 g)之甲醇(60 mL)溶液中添加10%鈀碳(100 mg)，並於氫氣環境下，於室溫攪拌10小時15分鐘。藉由過濾而去除觸媒後，減壓下濃縮反應液，獲得呈無色非晶形固體之粗製之標題化合物(1.49 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.48(9H, m), 1.57-1.76(4H, m), 2.12(3H, s), 2.19(3H, s), 2.24(3H, s), 2.69-2.86(3H, m), 3.08(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.72(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.14-4.36(2H, m), 6.41(1H, s), 6.57(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.71(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.98(1H, s)。

MS(APCI) m/z : 437($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(158d) 4- { 2,5-二甲基-4-[(4-甲基-1- { [3-(甲基磺醯

基)吡啶-2-基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-哌啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例(158c)所獲得的化合物(700 mg)及[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酸鈉鹽(456 mg)之二甲基甲醯胺(10 mL)溶液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎓(666 mg)，並於室溫攪拌17小時30分鐘。減壓下濃縮反應液，殘渣以管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化，獲得黃色非晶形固體之標題化合物(1.03 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49(9H, s), 1.60-1.76(4H, m), 2.17(3H, s), 2.20(3H, s), 2.22(3H, s), 2.70-2.85(3H, m), 3.20-3.29(5H, m), 4.18-4.38(4H, m), 4.61(2H, s), 6.45(1H, s), 6.57(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.99(1H, s), 7.47(1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.89(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.35(1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 8.79(1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz)。

(158e) 1-{5-[2,5-二甲基-4-(哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮鹽酸鹽

於實施例(158d)所獲得的化合物(1.02 g)之二氯甲烷(10 mL)溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液(10 mL)，並於室溫攪拌。攪拌2小時後，藉由將反應液濃縮而獲得粗製之標題化合物(1.03 g)。

MS(APCI) m/z : 534($M+H$) $^+$ 。

(158f) 1-(4-{2,5-二甲基-4-[(4-甲基-1-{[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯

基 } 哌啶-1-基)-2-甲氧基乙酮

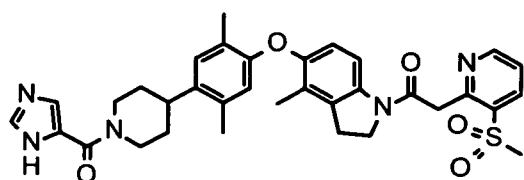
於實施例(158e)所獲得的化合物(100 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加N-甲基咪啉(0.0725 mL)，並於室溫攪拌55分鐘。於反應液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪啉鎂(68.4 mg)及甲氧基乙酸(19.3 mg)，於室溫攪拌14小時。減壓下濃縮反應液，殘渣以管柱層析(乙酸乙酯/己烷→甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈淡黃色非晶形固體之標題化合物(88.8 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62-1.70(2H, m), 1.78-1.85(2H, m), 2.17(3H, s), 2.19-2.26(6H, m), 2.63-2.72(1H, m), 2.83-2.92(1H, m), 3.06-3.19(1H, m), 3.20-3.29(5H, m), 3.44-3.53(3H, m), 3.96-4.23(3H, m), 4.34(2H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.61(2H, s), 4.73-4.81(1H, m), 6.45(1H, s), 6.57(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.96(1H, s), 7.47(1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.89(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.33-8.38(1H, m), 8.77-8.82(1H, m).

MS(APCI) m/z : 606($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0331】(實施例159)

1-(5-{4-[1-(1H-咪唑-5-基羰基)哌啶-4-基]-2,5-二甲基苯氧基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮



於實施例(158e)所獲得的化合物(80.0 mg)之N,N-二

甲基甲醯胺(5 mL)溶液中添加N-甲基咪啉(0.0580 mL)，並於室溫攪拌60分鐘。於反應液中添加氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪啉鎘(54.7 mg)及4-咪唑甲酸(22.2 mg)，並於室溫攪拌20小時。減壓下濃縮反應液，殘渣以NH管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲烷→甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得呈無色固體之標題化合物(32.7 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.68-1.94(4H, m), 2.13-2.29(10H, m), 2.79-3.31(8H, m), 4.34(2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.55-4.89(3H, m), 6.46(1H, s), 6.58(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.95-7.06(1H, m), 7.38-7.50(2H, m), 7.62-7.75(2H, m), 7.89(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.36(1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 8.79(1H, dd, $J = 4.9, 1.2$ Hz).

MS(APCI) m/z : 628($M+H$) $^+$ 。

【0332】(試驗例1)

對ROR γ t基因導入細胞之IL-17產生的抑制效果

(1)ROR γ t基因導入細胞之製作

基於編碼小鼠(*Mus musculus*)RORgamma t 蛋白質之全長胺基酸序列的mRNA之鹼基序列(GenBank登錄號AF163668: <http://www.metalife.com/Genbank/5679306>)，藉由PCR法而取得編碼全長蛋白質的mRNA之cDNA。獲得的cDNA插入為表現載體(vector)的pUNO載體(InvivoGen公司)，而構築小鼠ROR γ t表現載體。構築的小鼠ROR γ t表現載體係導入至EL4細胞(小鼠T淋巴瘤細胞株)，以選擇培養基(於DMEM培養基中添加胎牛血清、殺稻瘟菌素S(Blasticidin S)、盤尼西林、鏈黴素者)培養

而取得 ROR γ t 基因導入細胞。

(2)IL-17產生抑制作用之評價

試驗化合物之 IL-17 產生抑制作用係將前述之 ROR γ t 基因導入細胞以佛波醇 12-十四酸酯 13-乙酸酯 (phorbol 12-Myristate 13-acetate(PMA))及離子黴素 (ionomycin) 刺激之際之 IL-17 產生來測定。即，將 ROR γ t 基因導入細胞以前述選擇培養基調製，分注於 96 孔平底盤 (Corning 公司)內每 1 孔各 75000 個。此時，同時添加各種濃度之試驗化合物。於 5%CO₂濃度之保溫箱中於 37℃ 培養 1 小時後，將 PMA 以終濃度 25ng/mL、離子黴素以終濃度 125ng/mL 添加於各孔，合計 100 μ L，於 5%CO₂濃度之保溫箱中於 37℃ 培養 20 小時。之後，回收培養上清液，將上清液中之小鼠 IL-17 濃度，使用 HTRF 小鼠 IL-17 套組 (Cisbio 公司)，以 EnVison (Perkin-Elmer 公司)作時間分解螢光而測定。關於試驗化合物所致的 IL-17 產生抑制作用，係由試驗化合物存在下之試驗化合物濃度對 IL-17 產生量作半對數座標圖 (semilogarithmic plot) 的圖，將相當於試驗化合物非存在下之 IL-17 產生量之 50% 的 IL-17 產生量之試驗化合物濃度作為 IC₅₀ 值而算出。將 IL-17 產生抑制作用之結果示於表 1。

【 0333 】 (表 1)

實施例	IC ₅₀ 值(nM)	實施例	IC ₅₀ 值(nM)	實施例	IC ₅₀ 值(nM)
1-1	51.2	1-3	385	1-5	57.2
1-6	46.1	2	14.7	3-2	31.2
4-2	17	5	50.1	6	16.1
7	12.1	8	27.5	9	18

10	127	11-2	191	12	34.5
13	137	14	12.9	15	19.3
16	45.1	17	103	18	10.4
19	85.9	20	62.9	21	71.5
22-2	50.2	23-2	34.7	24-2	50.6
25	91	26	79.5	27	93.2
28	114	29	145	30-2	84.2
31-1	65.2	31-2	31.9	31-3	17
32	93.8	33-1	49.7	33-2	44.2
34	138	35	117	36	186
37-1	28.1	37-2	40.5	38	191
39-2	54	40	29	41	127
42-1	56.6	42-2	49.6	43	212
44-1	61.2	44-2	59.3	45-1	36
45-2	48.5	46	72.9	47	23.6
48	54.3	49	91.3	50	309
51-2	119	52	22.6	53	14.7
54	272	55	181	56	135
57	111	58	76.4	59	613
60	205	61	142	62	>3000
63	128	64-1	214	64-2	370
65	59.4	66	117	67	32
68	44.1	69	40.1	70	46.8
71	36.1	72	40.1	73	24.7
74	58.9	75	59.1	76	188
77	78.1	78	12.7	79	3140
80-2	2250	81-3	50.2	82	19.4
83	15.7	84	11.7	85-3	16.4
86	11	87	7.8	88	27.2
89	48.7	90	157	91	50.7
92	28.2	93	72	94	61.2
95	14.9	96	97.1	97	16.9
98	34.8	99	27	100	13.6
101	22.7	102-3	20.7	103	202
104	70	105	84.5	106	116
107-2	154	108	181	109	372
110	110	111	31.9	112	5.2
113	16.6	114	272	115-2	1570
116	10.3	117	52.6	118-2	1170
119	1610	120	1440	121	123
122	201	123	67.4	124	46.5
125	58.9	126	19.7	127	1597
128	201	129	80.7	130	27.9

131	151	132	245	133	588
134	87	135	144	136	266
137	61.4	138	189	139	39
140	113	141	38.4	142	25
143	35.9	144	11.5	145	17.4
146	16.2	147	21.2	148	36.1
149	33.1	150	15.6	151	48.8
152	5.41	153	11.7	154	22.7
155	19.1	156	24.1	157	16.7
158	56.6	159	38		

【0334】於本試驗，本發明之化合物顯示優異的IL-17產生抑制作用。據此，有用於作為乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病(克隆氏病或潰瘍性大腸炎等)、修格連氏症候群、全身性紅斑狼瘡、慢性阻塞性肺病(COPD)、異位性皮膚炎、氣喘、I型糖尿病、移植物抗宿主病(GvHD)、斑禿、白斑、川崎氏病、貝塞氏症、絲球體腎炎、心肌病、再生不良性貧血、橋本氏病、硬皮症、巨細胞性動脈炎、接觸性皮膚炎、視神經炎等之自體免疫疾病或IL-17之產生為病態發病參與的大腸癌之治療劑及/或預防劑。

【0335】(試驗例2)

對IL-23誘導性小鼠乾癬樣皮膚炎模式的抑制效果

已知IL-23誘導性小鼠乾癬樣皮膚炎模式依存於IL-17 (The Journal of Immunology, 186, 1495-1502(2011))(The Journal of Immunology, 186, 4481-4489(2011))。

實驗中使用BALB/c小鼠(日本Charles River公司)之7週齡以後的雄性小鼠5~10隻。第0日至第3日為止，麻醉下1日1次連日對小鼠單耳皮內投予小鼠IL-23(R&D

Systems公司，以磷酸鹽緩衝食鹽水調製為50 µg/mL)，1 µg/隻，而誘發皮膚炎(The Journal of Experimental Medicine, 203, 2577-2587(2006))(Nature, 445, 648-651(2007))。對照組同樣地皮內投予牛血清白蛋白(Sigma公司，以磷酸鹽緩衝食鹽水調製為50 µg/mL) 1 µg/隻。皮膚炎之評價係於小鼠IL-23最終投予24小時後(第4日)，將使用厚度量規而測量的耳殼厚度減去第0日之IL-23投予開始前之耳殼厚度的耳殼肥厚作為指標。試驗化合物懸浮於0.5%甲基纖維素溶液或9~10%(科利當(Kollidon)(註冊商標))VA64溶液。試驗化合物或溶媒係第0日至第3日為止每1日2次經口投予。關於試驗化合物所致的皮膚炎抑制效果，依據下述式算出作為抑制率(%)。皮膚炎抑制效果之結果示於表2。

抑制率(%) = 100 × (溶媒投予時之耳殼肥厚 - 試驗化合物投予時之耳殼肥厚) / (溶媒投予時之耳殼肥厚 - 對照組之耳殼肥厚)

【0336】(表2)

實施例	n 數	投予量	抑制率(%)
5	5	100mg/kg(b.i.d)	82

【0337】如上述顯示，本發明之化合物具有皮膚炎抑制效果，對乾癬為有效的。

【0338】製劑例1：膠囊劑

實施例1-1或2之化合物 50mg

乳糖	128mg
玉米澱粉	70mg
硬脂酸鎂	2mg

250mg

將上述處方之粉末混合，通過60網目的篩後，將此粉末置入250mg之明膠膠囊，作成膠囊劑。

【0339】製劑例2：錠劑

實施例1-1或2之化合物	50mg
乳糖	126mg
玉米澱粉	23mg
硬脂酸鎂	1mg

200mg

將上述處方之粉末混合，使用玉米澱粉糊而造粒、乾燥後，藉由打錠機打錠，而作成1錠200mg之錠劑。因應必要可對此錠劑施予糖衣。

[產業上之可利用性]

【0340】

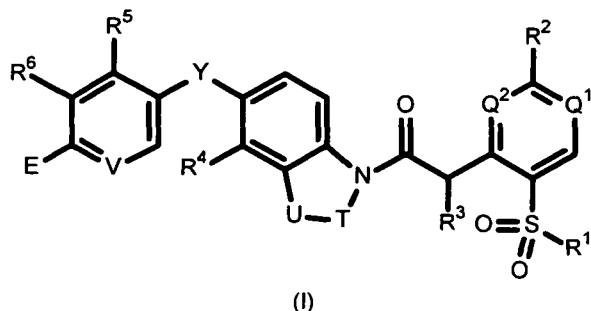
本發明之通式(I)所表示的化合物或其同位素標識化合物或彼等之藥學上可容許的鹽具有優異的視網酸受體關連孤兒受體 γ t抑制作用及IL-17產生抑制作用，而有用作為醫藥。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種通式(I)所表示的化合物或其藥學上可容許的鹽，



式中，

R^1 表示 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或苯基，

R^2 表示氫原子、鹵素原子、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基，

R^3 表示氫原子、 C_2 - C_7 羧基烷基或羥基，

R^4 表示鹵素原子或 C_1 - C_6 烷基，

R^5 表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基，

R^6 表示氫原子、鹵素原子或 C_1 - C_6 烷基，

Q^1 表示氮原子或式 $=CH-$ 所表示的基，

Q^2 表示氮原子或式 $=CH-$ 所表示的基，

式 $-U-T-$ 所表示的基表示式 $-CH_2-CH_2-$ 所表示的基或式 $-CH=CH-$ 所表示的基，

Y表示亞甲基或氧原子，

V表示氮原子或式 $=C(R^7)-$ 所表示的基，

R^7 表示氫原子、鹵素原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵化烷氧基、 $(C_1$ - C_6 烷氧基)- $(C_1$ - C_6 烷基)基、 $(C_1$ - C_6 烷氧基)- $(C_1$ - C_6 烷氧基)基、 C_2 - C_7 烷基羰基、四氫呋喃基或氧呋基氧基

(oxetyloxy),

E表示可獨立經1至4個選自取代基群組A的基取代的哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、哌嗪-1-基、咪啉-4-基、吡咯啉-1-基或吡咯啉-3-基，

取代基群組A表示由C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵化烷基、C₁-C₆羥基烷基、(C₁-C₆烷氧基)-(C₁-C₆烷基)基、羧基、甲基、羥基、單-C₂-C₇烷基羰基胺基、側氧基、環氧丙烷-3-基、(1,4-二噁烷-2-基)甲基、與E之亞甲基部位以第2位鍵結而構築螺環接結構的1,3-二氧戊環及式-L-R⁸所表示的基所構成的群組，

L表示羰基、草醯基或磺醯基，

R⁸表示C₁-C₆烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆二羥基烷基、(C₁-C₆烷氧基)-(C₁-C₆烷基)基、二(C₁-C₆烷氧基)-(C₁-C₆烷基)基、(C₁-C₆烷氧基)-(C₁-C₆羥基烷基)基、C₃-C₆羥基環烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆烷氧基、羥基、胺基、單-C₁-C₆烷基胺基、單-C₁-C₆鹵化烷基胺基、二-(C₁-C₆烷基)胺基、(C₂-C₇烷基羰氧基)-(C₁-C₆烷基)基、(單-C₃-C₆環烷基胺基)-(C₁-C₆烷基)基、(C₂-C₇羥基烷基羰氧基)-(C₁-C₆烷基)基、(單-C₁-C₆羥基烷基胺基)-(C₁-C₆烷基)基、四羥基環己基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、環氧丙烷-2-基、環氧丙烷-3-基、1,4-二噁烷-2-基、四氫吡啶-1-基、咪啉-4-基、(咪啉-4-基)甲基、可獨立地經1或2個C₁-C₆烷基取代的吡咯-2-基、可獨立地經1或2個C₁-C₆烷基取代的咪啉-2-基、可

獨立地經 1 或 2 個 C_1-C_6 烷基取代的咪唑-5-基、或可獨立地經 1 至 5 個選自鹵素原子、 C_1-C_6 烷基、羥基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_2-C_7 烷基羰基及側氧基的基取代的吡咯啉-2-基。

2. 如請求項 1 之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^1 為甲基或乙基。
3. 如請求項 1 或 2 之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^2 為氫原子。
4. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^3 為氫原子。
5. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^4 為甲基。
6. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^5 為氫原子或甲基。
7. 如請求項 1 至 6 中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^6 為氫原子。
8. 如請求項 1 至 7 中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 Q^1 為式 $=CH-$ 所表示的基。
9. 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 Q^2 為式 $=CH-$ 所表示的基。
10. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中式 $-U-T-$ 所表示的基為式 $-CH_2-CH_2-$ 所表示的基。
11. 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 Y 為氧原子。

- 12.如請求項1至11中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中V爲式 $=C(R^7)-$ 所表示的基。
- 13.如請求項1至12中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^7 爲氫原子、鹵素原子、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基。
- 14.如請求項1至12中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^7 爲氫原子或甲基。
- 15.如請求項1至11中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中V爲氮原子。
- 16.如請求項1至15中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中E爲經1個式 $-L-R^8$ 所表示的基取代的哌啶-4-基、1,2,3,6-四氫吡啶-4-基或哌啶-1-基。
- 17.如請求項1至15中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中E爲經1個式 $-L-R^8$ 所表示的基取代的哌啶-4-基或1,2,3,6-四氫吡啶-4-基。
- 18.如請求項1至15中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中取代基群組A爲式 $-L-R^8$ 所表示的基。
- 19.如請求項1至18中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中L爲羰基或草醯基。
- 20.如請求項1至19中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中 R^8 爲 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、(C_1-C_6 烷氧基)-(C_1-C_6 烷基)基、胺基、單- C_1-C_6 烷基胺基、單- C_1-C_6 鹵化烷基胺基、二-(C_1-C_6 烷基)胺基、咪啉-2-基、或獨立經1至3個選自鹵素原子及 C_1-C_6 烷基的基取代的吡咯啶-2-基。

21.如請求項1至19中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其中R⁸為甲基、1-羥基乙基、甲氧基甲基、甲基胺基、乙基胺基、2,2-二氟乙基胺基、咪啉-2-基或4,4-二氟-1-甲基吡咯啉-2-基。

22.一種化合物或其藥學上可容許的鹽，其係：

1-[5-(4-{1-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基羰基]哌啶-4-基}苯氧基)-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮、

1-{5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮、

4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-甲酸三級丁酯、

2-甲氧基-1-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)乙酮、

1-{5-[4-(1-{[(2S)-4,4-二氟-1-甲基吡咯啉-2-基]羰基}哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮、

N-(2,2-二氟乙基)-2-(4-{4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-2-側氧基乙醯胺、

2-(4-{4-[(1-{[2-(乙基磺醯基)苯基]乙醯基}-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}哌啶-1-基

)-N-甲基-2-側氧基乙醯胺、

(2S)-2-羥基-1-[4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]丙烷-1-酮、

N-乙基-2-[4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]-2-側氧基乙醯胺、

N-甲基-2-[4-{2-甲基-4-[(4-甲基-1-{[2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]-2-側氧基乙醯胺、

1-{5-[4-(4-乙醯基哌啶-1-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮、

1-{5-[(1'-乙醯基-1',2',3',6'-四氫-2,4'-聯吡啶-5-基)氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮、

1-{5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮、

1-{5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基}-2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮、

1-{5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}-2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮、或

1-{5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}

- 2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮。
23. 一種 1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮、或其藥學上可容許的鹽。
24. 一種 (2S)-2-羥基-1-[4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]丙烷-1-酮、或其藥學上可容許的鹽。
25. 一種 N-甲基-2-[4- { 2-甲基-4-[(4-甲基-1- { [2-(甲基磺醯基)苯基]乙醯基 } -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)氧基]苯基 } -3,6-二氫吡啶-1(2H)-基]-2-側氧基乙醯胺、或其藥學上可容許的鹽。
26. 一種 1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-甲基苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(甲基磺醯基)苯基]乙酮、或其藥學上可容許的鹽。
27. 一種 1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-1H-吡啶-1-基 } -2-[2-(乙基磺醯基)苯基]乙酮、或其藥學上可容許的鹽。
28. 一種 1- { 5-[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮、或其藥學上可容許的鹽。
29. 一種 1- { 5-[4-(1-乙醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,5-二甲基苯氧基]-4-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基 } -2-[3-(甲基磺醯基)吡啶-2-基]乙酮、或其藥學上可容許的鹽。

- 30.一種醫藥組成物，其含有選自如請求項1至29中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽作為有效成分。
- 31.如請求項30之醫藥組成物，其中醫藥組成物係用以治療及/或預防藉由視網酸受體關聯孤兒受體 γ t抑制作用而可治療及/或預防的疾病。
- 32.如請求項30之醫藥組成物，其中醫藥組成物係用於藉由Th17細胞分化之抑制及/或IL-17產生之抑制而可進行症狀之治療、改善、減輕及/或預防的疾病之治療及/或預防。
- 33.如請求項30之醫藥組成物，其中醫藥組成物係用於乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病、修格連氏症候群、全身性紅斑狼瘡、慢性阻塞性肺病(COPD)、異位性皮膚炎、氣喘、I型糖尿病、移植物抗宿主病(GvHD)、斑禿、白斑、川崎氏病、貝塞氏症、絲球體腎炎、心肌病、再生不良性貧血、橋本氏病、硬皮症、巨細胞性動脈炎、接觸性皮膚炎、視神經炎或大腸癌之治療及/或預防。
- 34.如請求項30之醫藥組成物，其中醫藥組成物係用於乾癬或乾癬性關節炎之治療及/或預防。
- 35.一種視網酸受體關聯孤兒受體 γ t抑制劑，其含有如請求項1至29中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽作為有效成分。
- 36.一種如請求項1至29中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽之用途，其係用以製造醫藥組成物。

37.如請求項36之用途，其中醫藥組成物係用以治療及/或預防乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病、修格連氏症候群、全身性紅斑狼瘡、慢性阻塞性肺病(COPD)、異位性皮膚炎、氣喘、I型糖尿病、移植物抗宿主病(GvHD)、斑禿、白斑、川崎氏病、貝塞氏症、絲球體腎炎、心肌病、再生不良性貧血、橋本氏病、硬皮症、巨細胞性動脈炎、接觸性皮膚炎、視神經炎或大腸癌之組成物。

38.如請求項36之用途，其中醫藥組成物係用以治療及/或預防乾癬或乾癬性關節炎之組成物。

39.一種選自如請求項1至29中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其係用於藉由視網酸受體關聯孤兒受體 γ t抑制作用而被治療及/或預防的疾病之治療及/或預防之方法中的用途。

40.一種選自如請求項1至29中任一項之化合物或其藥學上可容許的鹽，其係用於乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病、修格連氏症候群、全身性紅斑狼瘡、慢性阻塞性肺病(COPD)、異位性皮膚炎、氣喘、I型糖尿病、移植物抗宿主病(GvHD)、斑禿、白斑、川崎氏病、貝塞氏症、絲球體腎炎、心肌病、再生不良性貧血、橋本氏病、硬皮症、巨細胞性動脈炎、接觸性皮膚炎、視神經炎或大腸癌之治療及/或預防之方法中的用途。

41.一種疾病之治療及/或預防方法，其係將選自如請求項

1至29中任一項的化合物或其藥學上可容許的鹽之藥理有效量投予至溫血動物。

42.如請求項41之方法，其中疾病為藉由視網酸受體關聯孤兒受體 γ t抑制作用而被治療及/或預防者。

43.如請求項41之方法，其中疾病為乾癬、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、多發性硬化症、類風濕性關節炎、炎症性腸病、修格連氏症候群、全身性紅斑狼瘡、慢性阻塞性肺病(COPD)、異位性皮膚炎、氣喘、I型糖尿病、移植物抗宿主病(GvHD)、斑禿、白斑、川崎氏病、貝塞氏症、絲球體腎炎、心肌病、再生不良性貧血、橋本氏病、硬皮症、巨細胞性動脈炎、接觸性皮膚炎、視神經炎或大腸癌。

44.如請求項41之方法，其中疾病為乾癬或乾癬性關節炎。

45.如請求項41至44中任一項之方法，其中溫血動物為人類。