



(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 201536767 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：103123436

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 08 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/10 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

(30)優先權：2013/07/09

日本

2013-143940

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：井川英之 IGAWA, HIDEYUKI (JP)；高橋昌志 TAKAHASHI, MASASHI (JP)；掛川佳子 KAKEGAWA, KEIKO (JP)；生駒實 IKOMA, MINORU (JP)；會田淳平 AIDA, JUMPEI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 170 頁

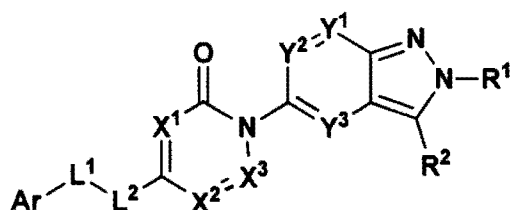
(54)名稱

雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUND

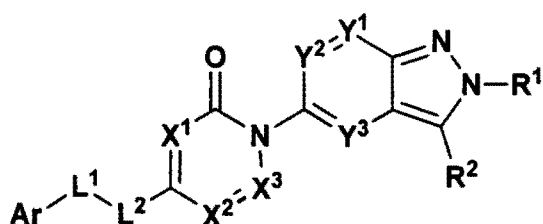
(57)摘要

本發明提供一種具有黑色素聚集荷爾蒙受體拮抗作用並有用於做為預防或治療肥胖症等的藥劑。本發明係關於下式(I)代表的化合物或其鹽：

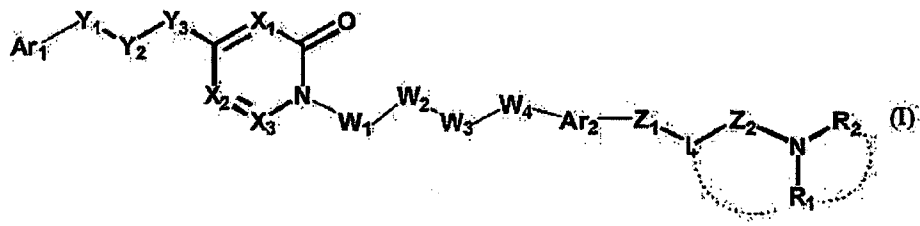


其中各代號如說明書所定義。

Provided is a compound having a melanin-concentrating hormone receptor antagonistic action and is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of obesity and the like. A compound represented by the formula (I):



wherein each symbol is as defined in the specification, or a salt thereof.



發明摘要

※申請案號：103/23436

※申請日：103.7.8

※IPC分類：C07D401/10 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

C07D409/14 (2006.01)

雜環化合物

C07D417/14 (2006.01)

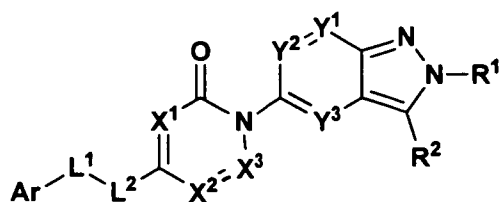
HETEROCYCLIC COMPOUND

A61K31/4439 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

【中文】

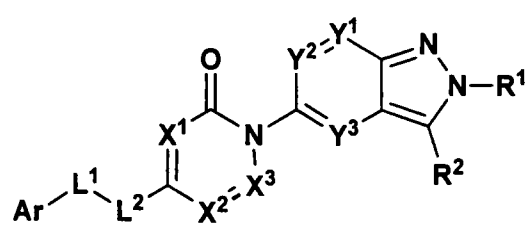
本發明提供一種具有黑色素聚集荷爾蒙受體拮抗作用並有用於做為預防或治療肥胖症等的藥劑。本發明係關於下式(I)代表的化合物或其鹽：



其中各代號如說明書所定義。

【英文】

Provided is a compound having a melanin-concentrating hormone receptor antagonistic action and is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of obesity and the like. A compound represented by the formula (I):

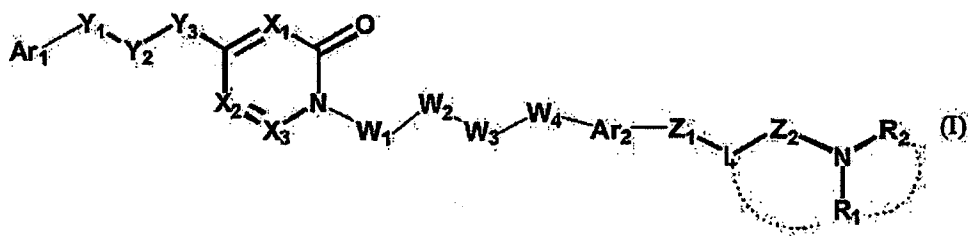


wherein each symbol is as defined in the specification,
or a salt thereof.

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



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)

雜環化合物

HETEROCYCLIC COMPOUND

【技術領域】

【0001】 本發明是關於具有黑色素聚集荷爾蒙(下文有時簡稱為 MCH)受體拮抗劑作用的雜環化合物，該化合物係有用於做為預防或治療肥胖症等的藥劑。

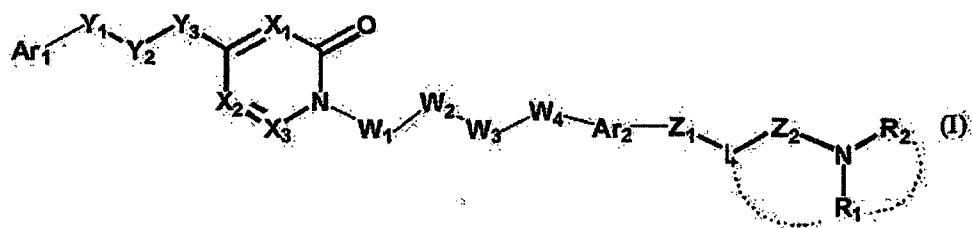
【先前技術】

【0002】 MCH 是已知有食慾增進作用的下視丘衍生的荷爾蒙。再者，有報告說 MCH 基因剔除小鼠的行為正常但表現比正常的小鼠顯著減低食物攝取量且有較輕的體重(Nature, vol. 396, page 670, 1998)。再者，MCH 受體-1-缺失的小鼠有顯現瘦的表現型的報告(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 99, page 3240, 2002)。所以可預料 MCH 受體(尤其是 MCH 受體 1)拮抗劑是優異的食慾抑制劑或抗肥胖症劑。

【0003】 做為有 MCH 受體拮抗劑作用的化合物，已知有下述化合物：

1) WO2007/029847(專利文獻 1)揭露下式代表的吡啶衍生物或該等的藥學上可接受的鹽：

【0004】



【0005】 其中

R₁ 及 R₂是相同或不相同而各自分別是氫原子，可具有取代基的低級烷基或可具有取代基的低級環烷基或 R₁ 及 R₂ 與鍵結的氮原子共同形成可具有取代基的脂肪族含氮雜環，

X₁，X₂ 及 X₃是相同或不相同，各自分別為可具有取代基的次甲基(methine)或氮原子，惟 X₁，X₂ 及 X₃ 不同時為氮原子，

Y₁是單鍵，-O-，-NR-，-S-，-SO-或-SO₂-，

Y₂是可具有取代基的低級伸烷基，可具有取代基的低級伸烯基或可具有取代基的低級伸環烷基，

Y₃是單鍵，-O-，-NR-，-S-，-SO-或-SO₂-，

各個 R 是獨立為氫原子或可具有取代基的低級烷基，

W₁，W₂，W₃ 及 W₄是相同或不相同，各自分別是單鍵，可具有取代基的亞甲基或-O-，惟連續的 2 個或更多的 W₁，W₂，W₃ 及 W₄不同時為-O-，

L 是單鍵，可具有取代基的亞甲基或可具有取代基的伸乙基，而 L 是可以與 Z₂，R₁ 及與 R₁ 鍵結的氮原子共同形成可具有取代基的脂肪族含氮雜環基，

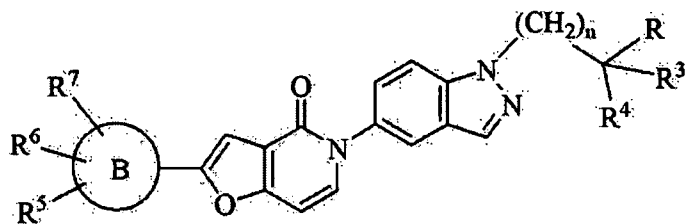
Z₁ 及 Z₂是相同或不相同，各自分別是單鍵，可具有取代基的 C₁₋₄ 伸烷基或-O-，

Ar₁ 是可具有取代基的芳族碳環基或可具有取代基的芳族雜環基，及

Ar₂ 是可具有取代基的二價雙環芳族碳環基或可具有取代基的二價雙環芳族雜環基。

【0006】 2) WO 2008/086409 (專利文獻 2) 揭露下式代表的化合物：

【0007】



【0008】 其中，

n 是 1 或 2，

R 是 NR¹R²，其中，R¹及 R²是各自獨立選自氫及可經取代的烷基，或 R¹及 R²，與鄰接的 N 原子共同形成可經取代的除 N 原子之外可以再含有 1 或 2 個雜原子的 4-至 7-員雜環，

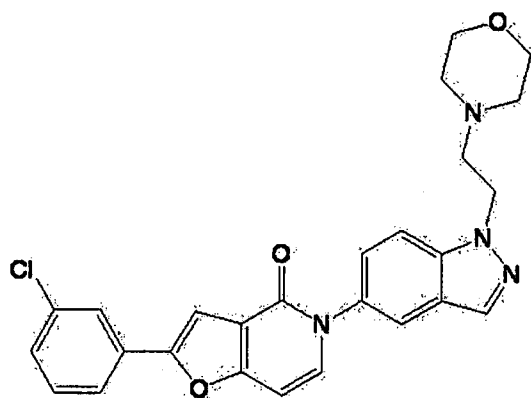
R³及 R⁴是各自獨立選自氫及烷基，或 R、R³及 R⁴可以聯合形成可經取代的咪唑啉-2-基，

B 是芳基或雜芳基，而

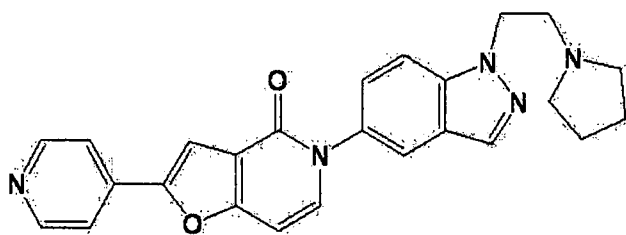
R⁵、R⁶及 R⁷是各自獨立選自 H、-OH、-O-烷基、烷基、鹵基、-CF₃及-CN，

附帶條件為，前述的化合物不是下述之一：

【0009】

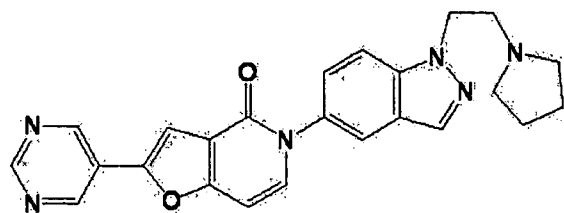


【0010】



及

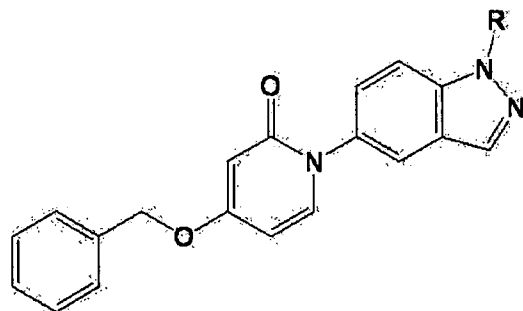
【0011】



。

【0012】 3) Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(23), 7015-7019 (2010) (非專利文獻 1)揭露下述式代表的化合物：

【0013】

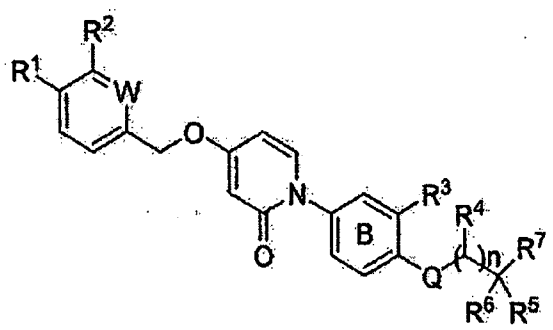


【0014】 其中，R 是 2-(二甲胺基)乙基、2-(吡咯啉-1-基)乙基、(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)甲基等。

【0015】 4) WO 2011/130086(專利文獻 3)及 WO 2011/127643 (專利文獻 4)揭露下式代表的化合物或其在藥學上可容許

的鹽：

【0016】



【0017】 其中，

R¹ 及 R² 是各自獨立選自鹵素、氫、-OH、C₁-C₆ 烷基、-OC₁-C₆ 烷基、-O-鹵素取代 C₁-C₆ 烷基及鹵素取代 C₁-C₆ 烷基所成的群；

W 是 -N-或 -CH-；

Q 是 -O-、-NH-或 -C-，或與 R⁴、芳族環 B 及 R³ 共同形成雜芳基；

R³ 是鹵素、氫、-OC₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基、-O-鹵素取代 C₁-C₆ 烷基、鹵素取代 C₁-C₆ 烷基、氰基、SO₂C₁-C₆ 烷基，或與芳族環 B、Q 及 R⁴ 共同形成雜芳族環；

R⁴ 是氫、側氧基、C₁-C₆ 烷基、鹵素取代 C₁-C₆ 烷基，或與芳族環 B、R³ 及 Q 共同形成雜芳基，或與 R⁵ 共同形成 C₃-C₆ 環烷基；

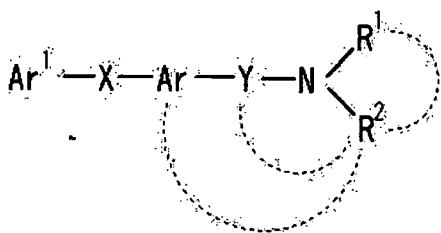
R⁵、R⁶ 及 R⁷ 是各自獨立為由氫、C₁-C₆ 烷基、鹵素取代 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 環烷基、鹵素取代 C₃-C₆ 環烷基、C₁-C₆ 烷基 C₃-C₆ 環烷基、-OH、C₁-C₆ 烷基-OH 及 -OC₁-C₆ 烷基所成的群，或 R⁵ 與 R⁶ 共同形成側氧基或 C₃-C₆ 環烷基，或 R⁵ 與 R⁴ 共同形成 C₃-C₆ 環烷基，而 R⁵、R⁶ 及 R⁷ 中至少有一個不

是氫，而

n 是 1 至 3 個。

【0018】 5) WO 01/82925 (專利文獻 5)揭露下式代表的化合物或其鹽：

【0019】



【0020】 其中，

Ar¹ 是可具有取代基的環基；

X 及 Y 是相同或不相同而各別是主鏈有 1 至 6 個原子之間隔基；

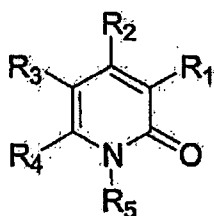
Ar 是可具有取代基的稠合多環性芳族環；

R¹ 及 R² 是相同或不相同而各別是氫原子或可具有取代基的烴基，或 R¹ 與 R² 可以與鄰接的氮原子共同形成可具有取代基的含氮雜環，R² 可以與鄰接的氮原子及 Y 共同形成可具有取代基的含氮雜環，而 R² 可以與鄰接的氮原子、Y 及 Ar 共同形成可具有取代基的含氮稠合環。

【0021】 另一方面， 做為 p38 MAP 激酶調控劑， 已知有下列化合物。

6) WO 03/068230 (專利文獻 6)及 WO 2005/018557 (專利文獻 7) 揭露下式代表的化合物或該等在藥學上可容許的鹽：

【0022】



【0023】 其中，

R₁ 是 H，鹵素等，

R₂ 是可經取代的芳基烷氧基，可經取代的雜芳基烷基等，

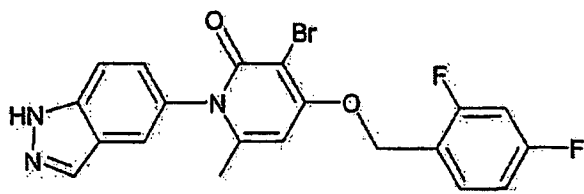
R₃ 是 H，鹵素等，

R₄ 是 H 或可經取代的烷基，而

R₅ 是可以被例如 C₃-C₇ 環烷基、烷氧基烷基等取代基所取代的芳基等，

而實施例 641 揭露下式代表的化合物：

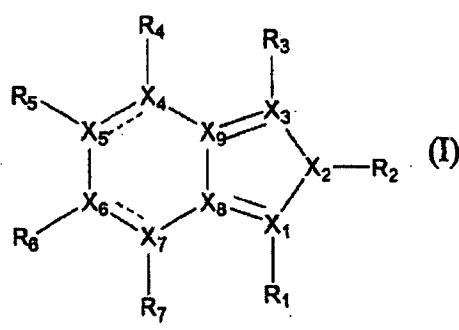
【0024】



【0025】 做為 VEGF 受體 3 抑制劑，已知有下述的化合物。

7) WO 2008/070599 (專利文獻 8)揭露下式代表的化合物：

【0026】



【0027】 其中，

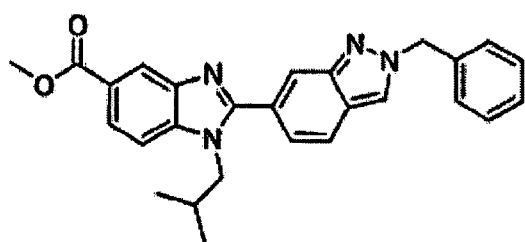
X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 及 X_7 是各自獨立為 C 或 N，

X_8 及 X_9 是各自獨立為 C 或 N^+ ，

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 是各自獨立為 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基， C_3 - C_{20} 環烷基、 C_3 - C_{20} 環烯基、 C_1 - C_{20} 雜環烷基、 C_1 - C_{20} 雜環烯基、芳基、雜芳基、鹵素、CN、 NO_2 、 OR_a 、 $COOR_a$ 、 $OC(O)R_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)N(R_a)N(R_b)C(O)R_c$ 、 NR_aR_b 、 $N(R_c)SO_2NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ ，或 SR_a ，

R_a 、 R_b 及 R_c 是各自獨立為 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{20} 環烷基、 C_1 - C_{20} 雜環烷基、芳基或雜芳基，或 R_a 及 R_b 與其結合的氮原子共同形成 C_1 - C_{20} 雜環烷基或雜芳基，而揭露做為化合物 52 是下式代表的化合物。

【0028】



化合物52

引用文獻

專利文獻

【0029】

專利文獻 1： WO 2007/029847

專利文獻 2： WO 2008/086409

專利文獻 3： WO 2011/130086

專利文獻 4： WO 2011/127643

專利文獻 5： WO 01/82925

專利文獻 6： WO 03/068230

專利文獻 7： WO 2005/018557

專利文獻 8： WO 2008/070599

非專利文獻

【0030】

非專利文獻 1： Bioog. Med. Chem. Lett., 20(23), 7015-7019 (2010)

【發明內容】

發明要解決的課題

【0031】 有 MCH 受體拮抗劑作用及低毒性，有用於做為肥胖症的預防或治療的藥劑等的化合物有待開發。

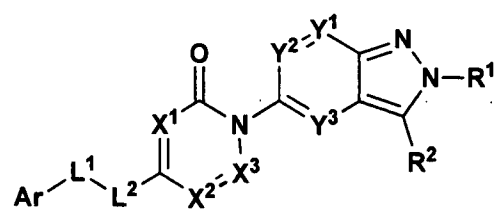
解決課題的手段

【0032】 本研究等精心研究有 MCH 受體拮抗劑作用及低毒性的化合物，而發現在下面說明的化合物(I)做為優異的 MCH 受體拮抗劑作用並表現低毒性例如心臟毒性(例如，人的「hERG」關連基因(ether-a-go-go related gene (hERG))的抑制活性)，磷脂症誘發潛力(phospholipidosis (PLsis) inducing potential)等，而完成本發明。

【0033】 如此，本發明是關於

[1] 下式(I)代表的化合物或該等的鹽(下面有時簡稱為“化合物(I)”)：

【 0034 】



【 0035 】 其中，

環 Ar 是可以再經取代的芳族環；

L^1 是 O、 $S(O)_{m1}$ 、 NR^{3A} 或 $CR^{3B}R^{3C}$ ；

L^2 是 O、 $S(O)_{m2}$ 、 NR^{4A} 或 $CR^{4B}R^{4C}$ ；

(排除 L^1 不是 $CR^{3B}R^{3C}$ 及 L^2 不是 $CR^{4B}R^{4C}$ 的組合)

$m1$ 及 $m2$ 是各自獨立為 0 至 2 的整數；

R^{3A} 及 R^{4A} 是各自獨立為氫原子或可經取代的烴基；

R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4B} 及 R^{4C} 是各自獨立為氫原子或取代基；

當 L^1 是 $CR^{3B}R^{3C}$ 及環 Ar 有取代基時， R^{3B} 及該取代基可以互相結合而形成可經取代的環；

X^1 、 X^2 及 X^3 是各自獨立為 CR^5 或 N；

R^5 是氫原子、鹵素原子、氰基、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基或可經取代的 C_{3-10} 環烷基；

R^1 是可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的環基；

R^2 是鹵素原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的環基；

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 是各自獨立為 CR^6 或 N；而

R^6 是氫原子、鹵素原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基或可經取代的 C_{3-10} 環烷基；

[2] 前述的化合物[1]或該等的鹽，其中環 Ar 是 C_{6-14} 芳族

烴環或 5-至 10-員芳族雜環，各別是可以再經由下面選擇的 1 至 3 個取代基所取代：

- (a) 鹵原子，
- (b) 可經 1 至 3 個鹵原子取代的 C_{1-6} 烷基，
- (c) 可經 1 至 3 個鹵原子取代的 C_{1-6} 烷氧基，及
- (d) 五氟硫基；

[3] 前述[1]或[2]的化合物或該等的鹽，其中， L^1 是 CH_2 ；而 L^2 是 O；

[4] 前述[1]至[3]的任一化合物或該等的鹽，其中， X^1 、 X^2 及 X^3 是 CH；

[5] 前述[1]至[4]的任一化合物或該等的鹽，其中， R^1 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 環烷基；

[6] 前述[1]至[5]的任一化合物或該等的鹽，其中， R^2 是 C_{1-6} 烷基；

[7] 前述[1]至[6]的任一化合物或該等的鹽，其中， Y^1 、 Y^2 及 Y^3 是 CH；

[8] 如前述[1]的化合物或該等的鹽，其中，環 Ar 是 C_{6-14} 芳族烴環或 5-至 10-員芳族雜環，各別是可以再經由下面選擇的 1 至 3 個取代基所取代：

- (a) 鹵原子，
- (b) 可經 1 至 3 個鹵原子取代的 C_{1-6} 烷基，
- (c) 可經 1 至 3 個鹵原子取代的 C_{1-6} 烷氧基，及
- (d) 五氟硫基，

L^1 是 CH_2 ， L^2 是 O，

X^1 、 X^2 及 X^3 是 CH，

R^1 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 環烷基，

R^2 是 C_{1-6} 烷基，而

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 是 CH；

[9] 4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮或其鹽；

[10] 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]甲氧基]吡啶-2(1H)-酮或其鹽；

[11] 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基]吡啶-2(1H)-酮或其鹽；

[12] 包含任一種前述[1]至[11]的化合物或該等的鹽的藥物；

[13] 如前述的[12]的藥物，係為黑色素聚集荷爾蒙受體拮抗劑；

[14] 如前述的[12]的藥物，係為食慾抑制劑；

[15] 如前述的[12]的藥物，係為預防或治療肥胖症的藥劑；

[16] 預防或治療哺乳動物的肥胖症的方法，係包含對哺乳動物投予有效量的任一種前述[1]至[11]的化合物或該等的鹽；

[17] 在哺乳動物對抗黑色素聚集荷爾蒙受體的方法，係包含對哺乳動物投予有效量的任一種前述[1]至[11]的化合物或該等的鹽；

[18] 抑制哺乳動物攝取食物的方法，係包含對哺乳動物投予有效量的任一種前述[1]至[11]的化合物或該等的鹽；

[19] 任一種前述[1]至[11]的化合物或該等的鹽的用途，係用於製造預防或治療肥胖症的藥劑；

[20] 任一種前述[1]至[11]的化合物或該等的鹽的用途，係用於製造食慾抑制劑；

[21] 任一種前述[1]至[11]的化合物或該等的鹽的用途，係用於預防或治療肥胖症；

[22] 任一種前述[1]至[11]的化合物或該等的鹽的用途，係用於抑制食物攝取量；

等。

【0036】 化合物(I)具有高 MCH 受體拮抗劑作用，並與慣用的 MCH 受體拮抗劑相較，例如心臟毒性(例如，hERG 抑制活性)，磷脂症誘發潛力等，是低毒性。因此化合物(I)是有用於做為預防或治療肥胖症等的藥劑。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0037】 (發明的詳細內容)

【0038】 將本說明書中使用的各取代基的定義在下面詳細說明。除非另有說明，各取代基有下述的定義。

在本說明書中，“鹵原子”的實例包括氟、氯、溴及碘。

在本說明書中，“C₁₋₆ 烷基”的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-

二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基及 2-乙基丁基。

在本說明書中，“可經鹵化的 C_{1-6} 烷基”的實例包括可以有 1 至 7 個，理想是 1 至 5 個鹵原子的 C_{1-6} 烷基。該等的具體例包括甲基、氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基，2,2,2-三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、丙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基，異丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基及 6,6,6-三氟己基。

在本說明書中，“ C_{2-6} 烯基”的實例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基及 5-己烯基。

在本說明書中，“ C_{2-6} 炔基”的實例包括乙炔基、1-丙炔基，2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基及 4-甲基-2-戊炔基。

在本說明書中，“ C_{3-10} 環烷基”的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基及金剛烷基。

在本說明書中，“可經鹵化的 C_{3-10} 環烷基”的實例包括可以有 1 至 7 個，理想是 1 至 5 個鹵原子的 C_{3-10} 環烷基。

該等的具體實例包括環丙基、2,2-二氟環丙基、2,3-二氟環丙基、環丁基、二氟環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

在本說明書中，“ C_{3-10} 環烯基”的實例包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。

在本說明書中，“ C_{6-14} 芳基”的實例包括苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒽基、2-蒽基及 9-蒽基。

在本說明書中，“ C_{7-16} 芳烷基”的實例包括苄基、苄乙基、萘甲基及苄丙基。

【0039】 在本說明書中，“ C_{1-6} 烷氧基”的實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、戊氧基及己氧基。

在本說明書中，“可經鹵化的 C_{1-6} 烷氧基”的實例包括可以有 1 至 7 個，理想是 1 至 5 個鹵原子的 C_{1-6} 烷氧基。該等的具體例包括甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、戊氧基及己氧基。

在本說明書中，“ C_{3-10} 環烷氧基”的實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基及環辛氧基。

在本說明書中，“ C_{1-6} 烷硫基”的實例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、二級丁硫基、三級丁硫基、戊硫基及己硫基。

在本說明書中，“可經鹵化的 C_{1-6} 烷硫基”的實例包括可以有 1 至 7 個，理想是 1 至 5 個鹵原子的 C_{1-6} 烷硫基。該等的具體實例包括甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基及己硫基。

在本說明書中，“ C_{1-6} 烷羰基”的實例包括乙醯基、丙醯基、丁醯基、2-甲基丙醯基、戊醯基、3-甲基丁醯基、2-甲基丁醯基、2,2-二甲基丙醯基、己醯基及庚醯基。

在本說明書中，“可經鹵化的 C_{1-6} 烷羰基”的實例包括可以有 1 至 7 個，理想是 1 至 5 個鹵原子的 C_{1-6} 烷羰基。該等的具體例包括乙醯基、氯乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基及己醯基。

在本說明書中，“ C_{1-6} 烷氧羰基”的實例包括甲氧基羰基，乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丁氧基羰基、二級丁氧基羰基、三級丁氧基羰基、戊氧基羰基及己氧基羰基。

在本說明書中，“ C_{6-14} 芳羰基”的實例包括苄醯基、1-萘甲醯基及 2-萘甲醯基。

在本說明書中，“ C_{7-16} 芳烷羰基”的實例包括苯乙醯基及苯丙醯基。

在本說明書中，“5-至 14-員芳族雜環羰基”的實例包括菸鹼醯基、異菸鹼醯基、噻吩甲醯基及呋喃甲醯基。

在本說明書中，“3-至 14-員非芳族雜環羰基”的實例包括嗎啉基羰基、哌啶基羰基及吡咯啶基羰基。

【0040】 在本說明書中，“單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基”的實例包括甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基及 N-乙基-N-甲基胺甲醯基。

在本說明書中，“單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯基”的實例包括苄基胺甲醯基及苯乙基胺甲醯基。

在本說明書中，“ C_{1-6} 烷磺醯基”的實例包括甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基、異丙磺醯基、丁磺醯基、二級丁磺醯基及三級丁磺醯基。

在本說明書中，“可經鹵化的 C_{1-6} 烷磺醯基”的實例包括可以有 1 至 7 個，理想是 1 至 5 個鹵原子的 C_{1-6} 烷磺醯基。該等的具體實例包括甲磺醯基、二氟甲磺醯基、三氟甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基、異丙磺醯基、丁磺醯基、4,4,4-三氟丁磺醯基，戊磺醯基及己磺醯基。

在本說明書中，“ C_{6-14} 芳磺醯基”的實例包括苯磺醯基，1-萘磺醯基及 2-萘磺醯基。

【0041】 在本說明書中，“取代基”的實例包括鹵原子、氰基、硝基、可經取代的烴基、可經取代的雜環基、醯基、可經取代的胺基、可經取代的胺甲醯基、可經取代的胺硫甲醯基(thiocarbamoyl)、可經取代的胺磺醯基，可經取代的羥基、可經取代的氫硫基(sulfanyl (SH) group) 及可經取代的矽基(silyl group)。

在本說明書中，“烴基”(包括“可經取代的烴基”的“烴基”)的實例包括 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{6-14} 芳基及 C_{7-16} 芳烷基。

【0042】 在本說明書中，“可經取代的烴基”的實例包括可經由選自下述取代基 A 群的取代基取代的烴基。

[取代基 A 群]

- (1) 鹵原子，
- (2) 硝基，
- (3) 氰基，
- (4) 側氧基，
- (5) 烴基，
- (6) 可經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基，
- (7) C₆₋₁₄ 芳氧基(例如，苯氧基、萘氧基)，
- (8) C₇₋₁₆ 芳烷氧基(例如，苄氧基)，
- (9) 5-至 14-員芳族雜環氧基(例如，吡啶基氧基)，
- (10) 3-至 14-員非芳族雜環氧基(例如，嗎啉基氧基、哌啶基氧基)，
- (11) C₁₋₆ 烷基-羰氧基(例如，乙醯氧基、丙醯氧基)，
- (12) C₆₋₁₄ 芳基-羰氧基(例如，苄醯氧基、1-萘甲醯氧基、2-萘甲醯氧基)，
- (13) C₁₋₆ 烷氧基-羰氧基(例如，甲氧基羰氧基、乙氧基羰氧基、丙氧基羰氧基、丁氧基羰氧基)，
- (14) 單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯氧基(例如，甲基胺甲醯氧基、乙基胺甲醯氧基、二甲基胺甲醯氧基、二乙基胺甲醯氧基)，
- (15) C₆₋₁₄ 芳基-胺甲醯氧基(例如，苯胺甲醯氧基、萘胺甲醯氧基)，

- (16) 5- 至 14-員芳族雜環羰氧基(例如，菸鹼鹽氧基)，
- (17) 3-至 14-員非芳族雜環羰氧基(例如，嗎啉基羰氧基、
嘓啉基羰氧基)，
- (18) 可經鹵化的 C₁₋₆ 烷基磺鹽氧基(alkylsulfonyloxy group)
(例如，甲基磺鹽氧基、三氟甲基磺鹽氧基)，
- (19) 可經 C₁₋₆ 烷基取代的 C₆₋₁₄ 芳基磺鹽氧基(例如，苯磺鹽
氧基，甲苯磺鹽氧基)，
- (20) 可經鹵化的 C₁₋₆ 烷硫基，
- (21) 5-至 14-員芳族雜環基，
- (22) 3-至 14-員非芳族雜環基，
- (23) 甲鹽基，
- (24) 羧基，
- (25) 可經鹵化的 C₁₋₆ 烷基-羰基，
- (26) C₆₋₁₄ 芳基-羰基，
- (27) 5-至 14-員芳族雜環羰基，
- (28) 3-至 14-員非芳族雜環羰基，
- (29) C₁₋₆ 烷氧基-羰基，
- (30) C₆₋₁₄ 芳氧基-羰基(例如，苯氧基羰基、1-萘氧基羰基、
2-萘氧基羰基)，
- (31) C₇₋₁₆ 芳烷氧基-羰基(例如，苄氧基羰基，苯乙氧基羰
基)，
- (32) 胺甲鹽基，
- (33) 胺硫甲鹽基，
- (34) 單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲鹽基，

- (35) C₆₋₁₄ 芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺甲醯基)，
- (36) 5-至 14-員芳族雜環胺甲醯基(例如，吡啶基胺甲醯基、噻吩基胺甲醯基)，
- (37) 3-至 14-員非芳族雜環胺甲醯基(例如，嗎啉基胺甲醯基，哌啶胺甲醯基)，
- (38) 可經鹵化的 C₁₋₆ 烷基磺醯基，
- (39) C₆₋₁₄ 芳基磺醯基，
- (40) 5-至 14-員芳族雜環磺醯基(例如，吡啶磺醯基、噻吩基磺醯基)，
- (41) 可經鹵化的 C₁₋₆ 烷基亞磺醯基，
- (42) C₆₋₁₄ 芳基亞磺醯基(例如，苯亞磺醯基、1-萘亞磺醯基、2-萘亞磺醯基)，
- (43) 5-至 14-員芳族雜環亞磺醯基(例如，吡啶亞磺醯基、噻吩亞磺醯基)，
- (44) 胺基，
- (45) 單或二-C₁₋₆ 烷胺基(例如，甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二丁胺基、N-乙基-N-甲胺基)，
- (46) 單或二-C₆₋₁₄ 芳胺基(例如，苯胺基)，
- (47) 5-至 14-員芳族雜環胺基(例如，吡啶基胺基)，
- (48) C₇₋₁₆ 芳烷胺基(例如，苕胺基)，
- (49) 甲醯胺基，
- (50) C₁₋₆ 烷基-羰胺基(例如，乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基)，

- (51) (C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基-羰基)胺基(例如，N-乙醯基-N-甲胺基)，
- (52) C₆₋₁₄ 芳基-羰胺基(例如，苯基羰胺基、萘基羰胺基)，
- (53) C₁₋₆ 烷氧基-羰胺基(例如，甲氧基羰胺基、乙氧基羰胺基、丙氧基羰胺基，丁氧基羰胺基，三級丁氧基羰胺基)，
- (54) C₇₋₁₆ 芳烷氧基-羰胺基(例如，苄氧基羰胺基)，
- (55) C₁₋₆ 烷基磺醯胺基(例如，甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基)，
- (56) 可經 C₁₋₆ 烷基取代的 C₆₋₁₄ 芳基磺醯胺基(例如，苯基磺醯胺基，甲苯磺醯胺基)，
- (57) 可經鹵化的 C₁₋₆ 烷基，
- (58) C₂₋₆ 烯基，
- (59) C₂₋₆ 炔基，
- (60) C₃₋₁₀ 環烷基，
- (61) C₃₋₁₀ 環烯基，及
- (62) C₆₋₁₄ 芳基。

【0043】 上述的取代基在“可經取代的烴基”中的數目是，舉例而言，1至5個，理想是1至3個。當取代基的數目是2個以上時，各別的取代基可以相同或不相同。

在本說明書中，“雜環基”的實例(包括“可經取代的雜環基”的“雜環基”)包括(i)芳族雜環基，(ii)非芳族雜環基及(iii)7-至10-員橋聯雜環基，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的1至4個雜原子做為環構成原子。

【0044】 在本說明書中，“芳族雜環基”的實例(包括“5-至 14-員芳族雜環基”)包括 5-至 14-員(理想是 5-至 10-員)芳族雜環基，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子。

“芳族雜環基”的理想的實例包括 5-或 6-員單環芳族雜環基例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基，1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、三吡嗪基等；及

8-至 4-員稠合多環(理想是雙或三環芳族雜環基例如苯並噻吩基、苯並呋喃基、苯並咪唑基、苯並噁唑基、苯並異噁唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、苯並三唑基、嘧啶並吡啶基(imidazopyridinyl)、噻吩並吡啶基(thienopyridinyl)、呋喃並吡啶基(furopyrindinyl)、吡咯並吡啶基(pyrrolopyridinyl)、吡唑並吡啶基(pyrazolopyridinyl)、噁唑並吡啶基(oxazolopyridinyl)、噻唑並吡啶基、嘧啶並吡嗪基、嘧啶並嘧啶基，噻吩並嘧啶基(thienopyridinyl)、呋喃並嘧啶基、吡咯並嘧啶基、吡唑並嘧啶基、噁唑並嘧啶基、噻唑並嘧啶基、吡唑並三吡嗪基，萘並[2,3-b]噻吩基、啡噁噻基(phenoxathiinyl)、吲哚基、異吲哚基、1H-吲哚基、嘌呤基、異喹啉基、喹啉基、呋嗪基(phthalazinyl)，萘啶基(naphthyridinyl)，喹噁啉基(quinoxaliny)、喹唑啉基、噌啉基(cinnolinyl)、卡唑基、 β -卡啉基(β -carbolinyl)、啡

啖基、吡啖基(acridinyl)、啡咭基(phenazinyl)、啡嚟咭基，啡嚟咭基(phenoxazinyl)等。

【0045】 在本說明書中，“非芳族雜環基”的實例(包括“3-至 14-員非芳族雜環基”)包括 3-至 14-員(理想是 4-至 10-員)非芳族雜環基，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子。

理想的“非芳族雜環基”的實例包括 3-至 8-員單環非芳族雜環基例如為氮丙啖基(aziridinyl)、環氧乙基(oxiranyl)、環硫乙基(thiiranyl)、氮雜環丁基(azetidiny)、氧雜環丁基(oxetanyl)、硫雜環丁基(thietanyl)、四氫嚟吩基(tetrahydrothienyl)、四氫呋喃基、吡咯咭基、吡咯啖基、咪唑咭基、咪唑咭基(imidazolinyl)、嚟唑咭基(oxazolinyl)、嚟唑啖基(oxazolidinyl)、吡唑咭基(pyrazolinyl)、吡唑啖基(pyrazolidinyl)、嚟唑咭基(thiazolinyl)、四氫嚟唑基(thiazolidinyl)、四氫異嚟唑基、四氫嚟唑基、四氫異嚟唑基、哌啖基、哌咭基(piperazinyl)、四氫吡啖基、二氫吡啖基、二氫嚟哌喃基(dihydrothiopyranyl)、四氫嘧啖基、四氫嗒咭基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、四氫嚟哌喃基、嗎咭基、嚟嗎咭基、氮雜環庚基(azepanyl)、二氮雜環庚基、氮雜環庚三烯基(azepinyl)、氧雜環庚基(oxepanyl)、氮雜環辛基(azocanyl)、二氮雜環辛基等；及

9-至 14-員稠合多環(理想是雙或三環非芳族雜環基，例如二氫苯並呋喃基、二氫苯並咪唑基、二氫苯並嚟唑基、

二氫苯並噻唑基、二氫苯並異噻唑基、二氫萘並[2,3-b]噻吩基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、4H-喹啉基(quinoliziny)、吡啶基、異吡啶基、四氫噻吩並[2,3-c]吡啶基、四氫苯並氮雜環庚三烯基、四氫喹噁啉基、四氫啡啶基、六氫啡噻啉基、六氫啡噁啉基、四氫呋啉基、四氫蔡啶基、四氫喹啉基、四氫噻啉基、四氫呋啉基、四氫-β-呋啉基、四氫吡啶基(tetrahydroacridinyl)、四氫啡啉基、四氫硫雜蒽基(tetrahydrothioxanthinyl)、八氫異喹啉基，等。

● **【0046】** 在本說明書中，理想的“7-至 10-員橋聯雜環基”的實例包括喹啉基(quinuclidinyl)及 7-氮雜雙環[2.2.1]庚基。

在本說明書中，“含氮雜環基”的實例包括含有至少一個氮原子做為環構成原子的“雜環基”。

在本說明書中，“可經取代的雜環基”的實例包括可經由前述選自取代基 A 群的取代基取代的雜環基。

● 在“可經取代的雜環基”中的取代基的數目是，舉例而言，1 至 3 個。當取代基的數目是 2 個以上時，各別的取代基可以相同或不相同。

【0047】 在本說明書中，“醯基”的實例包括甲醯基、羧基、胺甲醯基、胺硫甲醯基、亞磺酸基、磺基、胺磺醯基及膦醯基，各可具有“1 或 2 個由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 環烯基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-至 14-員芳族雜環基及 3-至 14-員非芳族雜環基選擇的取代基，而該等取代基各別可具有 1 至 3 個由鹵原子、可經

鹵化的 C_{1-6} 烷氧基、羥基、硝基、氰基、胺基及、胺甲醯基選擇的取代基”。

“醯基”的實例也包括烴-磺醯基、雜環磺醯基、烴-亞磺醯基及、雜環亞磺醯基。

在這裡，烴-磺醯基就是與烴基結合的磺醯基，雜環磺醯基就是與雜環基結合的磺醯基，烴-亞磺醯基就是與烴基結合的亞磺醯基而雜環亞磺醯基就是與雜環基結合的亞磺醯基。

理想的“醯基”的實例包括甲醯基、羧基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{2-6} 烯基-羰基(例如，巴豆醯基)、 C_{3-10} 環烷基-羰基(例如，環丁烷羰基、環戊烷羰基、環己烷羰基、環庚烷羰基)、 C_{3-10} 環烯基-羰基(例如，2-環己烯羰基)、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、 C_{6-14} 芳氧基-羰基(例如，苯氧基羰基、萘氧基羰基)、 C_{7-16} 芳烷氧基-羰基(例如，苄氧基羰基、苯乙氧基羰基)、胺甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、單或二- C_{2-6} 烯基-胺甲醯基(例如，二烯丙基胺甲醯基)、單或二- C_{3-10} 環烷基-胺甲醯基(例如，環丙基胺甲醯基)、單或二- C_{6-14} 芳基-胺甲醯基(例如，苯胺甲醯基)、單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯基、5-至 14-員芳族雜環胺甲醯基(例如，吡啶基胺甲醯基)、胺硫甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺硫甲醯基(例如，甲基胺硫甲醯基、N-乙基-N-甲基胺硫甲醯基、單或二- C_{2-6} 烯基-胺硫甲醯基(例如，二烯丙基胺硫甲醯基)、單或二- C_{3-10} 環烷基-胺硫甲醯基(例如，環

丙基胺硫甲醯基，環己基胺硫甲醯基)、單或二- C_{6-14} 芳基-胺硫甲醯基(例如，苯基胺硫甲醯基)、單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺硫甲醯基(例如，苄基胺硫甲醯基、苯乙基胺硫甲醯基)、5-至 14-員芳族雜環基胺硫甲醯基(例如，吡啶基胺硫甲醯基)、亞磺酸基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基(例如，甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基)、磺基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{6-14} 芳基磺醯基、膦醯基及單或二- C_{1-6} 烷基膦醯基(例如，二甲基膦醯基、二乙基膦醯基、二異丙基膦醯基、二丁基膦醯基)。

【0048】 在本說明書中，“可經取代的胺基”的實例，包括可具有“1 或 2 個選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基及、 C_{6-14} 芳基磺醯基之取代基，該等取代基各別可具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的胺基。

理想的可經取代的胺基的實例包括胺基、單或二-(可經鹵化的 C_{1-6} 烷基)胺基(例如，甲胺基、三氟甲胺基、二甲胺基，乙胺基、二乙胺基、丙胺基、二丁胺基)、單或二- C_{2-6} 烯胺基(例如，二烯丙胺基)、單或二- C_{3-10} 環烷基胺基(例如，環丙胺基、環己胺基)、單或二- C_{6-14} 芳基胺基(例如，苯胺基)、單或二- C_{7-16} 芳烷基胺基(例如，苄胺基、二苄胺基)、單或二-(可經鹵化的 C_{1-6} 烷基)-羰胺基(例如，乙醯

胺基、丙醯胺基)、單或二- C_{6-14} 芳基-羰胺基(例如, 苯並胺基)、單或二- C_{7-16} 芳烷基-羰胺基(例如, 苺基羰胺基)、單或二-5-至 14-員芳族雜環基羰胺基(例如, 菸鹼醯胺基、異菸鹼醯胺基)、單或二-3-至 14-員非芳族雜環基羰胺基(例如, 哌啶基羰胺基)、單或二- C_{1-6} 烷氧基-羰胺基(例如, 三級丁氧基羰胺基)、5-至 14-員芳族雜環胺基(例如, 吡啶胺基)、胺甲醯胺基、(單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基)胺基(例如, 甲基胺甲醯胺基)、(單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯基)胺基(例如, 苺基胺甲醯胺基)、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基(例如, 甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基)、 C_{6-14} 芳基磺醯胺基(例如, 苯基磺醯胺基)、(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羰基)胺基(例如, N-乙醯基-N-甲胺基)及(C_{1-6} 烷基)(C_{6-14} 芳基-羰基)胺基(例如, N-苺醯基-N-甲胺基)。

【0049】 在本說明書中, “可經取代的胺甲醯基”的實例包括可具有“1 或 2 個由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基及單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯基選擇的取代基, 該等取代基各別可具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的胺甲醯基。

理想的可經取代的胺甲醯基的實例包括胺甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、單或二- C_{2-6} 烯基-胺甲醯基(例如, 二烯丙基胺甲醯基)、單或二- C_{3-10} 環烷基-胺甲醯基(例

如，環丙基胺甲醯基、環己基胺甲醯基)、單或二- C_{6-14} 芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺甲醯基)、單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-羰基-胺甲醯基(例如，乙醯基胺甲醯基、丙醯基胺甲醯基)、單或二- C_{6-14} 芳基-羰基-胺甲醯基(例如，苄醯基胺甲醯基)及 5-至 14-員芳族雜環胺甲醯基(例如，吡啶基胺甲醯基)。

【0050】 在本說明書中，“可經取代的胺硫甲醯基”的實例包括可具有“1 或 2 個由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基及單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺甲醯基選擇的取代基，該等取代基各別可具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的胺硫甲醯基。

理想的可經取代的胺硫甲醯基的實例包括胺硫甲醯基、單或二- C_{1-6} 烷基-胺硫甲醯基(例如，甲基胺硫甲醯基、乙基胺硫甲醯基、二甲基胺硫甲醯基、二乙基胺硫甲醯基、N-乙基-N-甲基胺硫甲醯基)、單或二- C_{2-6} 烯基-胺硫甲醯基(例如，二烯丙基胺硫甲醯基)、單或二- C_{3-10} 環烷基-胺硫甲醯基(例如，環丙基胺硫甲醯基、環己基胺硫甲醯基)、單或二- C_{6-14} 芳基-胺硫甲醯基(例如，苯基胺硫甲醯基)、單或二- C_{7-16} 芳烷基-胺硫甲醯基(例如，苄基胺硫甲醯基、苯乙基胺硫甲醯基)、單或二- C_{1-6} 烷基-羰基-胺硫甲醯基(例如，乙醯基胺硫甲醯基、丙醯基胺硫甲醯基)、單或二- C_{6-14} 芳

基-羰基-胺硫甲醯基(例如，苄醯基胺硫甲醯基)及 5-至 14-員芳族雜環基胺硫甲醯基(例如，吡啶基胺硫甲醯基)。

【0051】 在本說明書中，“可經取代的胺磺醯基”的實例包括可具有“1 或 2 個由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₆₋₁₄ 芳基-羰基、C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基及單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基選擇的取代基，該等取代基各別可具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的胺磺醯基。

理想的可經取代的胺磺醯基的實例包括胺磺醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺磺醯基(例如，甲基胺磺醯基、乙基胺磺醯基、二甲基胺磺醯基、二乙基胺磺醯基、N-乙基-N-甲基胺磺醯基)、單或二-C₂₋₆ 烯基-胺磺醯基(例如，二烯丙基胺磺醯基)、單或二-C₃₋₁₀ 環烷基-胺磺醯基(例如，環丙基胺磺醯基、環己基胺磺醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-胺磺醯基(例如，苯基胺磺醯基)、單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺磺醯基(例如，苄基胺磺醯基、苄乙基胺磺醯基)、單或二-C₁₋₆ 烷基-羰基-胺磺醯基(例如，乙醯胺磺醯基、丙醯基胺磺醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-羰基-胺磺醯基(例如，苄醯基胺磺醯基)及 5-至 14-員芳族雜環基胺磺醯基(例如，吡啶基胺磺醯基)。

【0052】 在本說明書中，“可經取代的羥基”的實例包括可具有“由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₆₋₁₄ 芳基-羰基、C₇₋₁₆

芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基、單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基及 C₆₋₁₄ 芳基磺醯基選擇之取代基，該等取代基各別可具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的羥基。

理想的可經取代的羥基的實例包括羥基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯氧基(例如，烯丙氧基、2-丁烯氧基、2 戊烯氧基、3-己烯氧基)、C₃₋₁₀ 環烷氧基(例如，環己氧基)、C₆₋₁₄ 芳氧基(例如，苯氧基、萘氧基)、C₇₋₁₆ 芳烷基氧基(例如，苄氧基，苯乙氧基)、C₁₋₆ 烷基-羰氧基(例如，乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、異丁醯氧基、三甲基乙醯氧基)、C₆₋₁₄ 芳基-羰氧基(例如，苄醯氧基)、C₇₋₁₆ 芳烷基-羰氧基(例如，苄基羰氧基)、5-至 14-員芳族雜環羰氧基(例如，菸鹼醯氧基)、3-至 14-員非芳族雜環羰氧基(例如，哌啶基羰氧基)、C₁₋₆ 烷氧基-羰氧基(例如，三級丁氧基羰氧基)、5-至 14-員芳族雜環氧基(例如，吡啶基氧基)、胺甲醯氧基、C₁₋₆ 烷基-胺甲醯氧基(例如，甲基胺甲醯氧基) C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯氧基(例如，苄基胺甲醯氧基) C₁₋₆ 烷基磺醯氧基(例如，甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基)及 C₆₋₁₄ 芳基磺醯氧基(例如，苯基磺醯氧基)。

【0053】 在本說明書中，“可經取代的氫硫基(sulfanyl)”的實例包括可具有“由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₆₋₁₄

芳基-羰基及 5-至 14-員芳族雜環基選擇的取代基，該等取代基各別可具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的氫硫基及鹵化氫硫基。

理想的可經取代的氫硫基的實例包括氫硫基(-SH)、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{2-6} 烯硫基(例如，烯丙硫基、2-丁烯硫基、2-戊烯硫基、3-己烯硫基)、 C_{3-10} 環烷基硫基(例如，環己硫基)、 C_{6-14} 芳硫基(例如，苯硫基、萘硫基)、 C_{7-16} 芳烷基硫基(例如，苄硫基、苯乙硫基)、 C_{1-6} 烷基-羰基硫基(例如，乙醯硫基、丙醯硫基、丁醯硫基、異丁醯硫基、三甲基乙醯硫基、 C_{6-14} 芳基-羰基硫基(例如，苄醯基硫基)、5-至 14-員芳族雜環基硫基(例如，吡啶硫基)及鹵化硫基(例如，五氟硫基)。

【0054】 在本說明書中，“可經取代的 矽基”的實例包括可具有“1 至 3 個由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基及 C_{7-16} 烷基選擇的取代基，該等取代基各別可具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基”的矽基。

理想的可經取代的矽基的實例包括三- C_{1-6} 烷基矽基(例如，三甲基矽基、三級丁基(二甲基)矽基)。

【0055】 在本說明書中，“環”(包括在“可以再經取代的環”中的“環”)的實例包括烴環及雜環。

在本說明書中，在“可以再經取代的環”中的“環”的實例為在可經取代的位置可具有 1 至 5 個(理想是，1 至 3 個)取代基。當取代基的數目是 2 個以上時，各別的取代基可以相同或不相同。

在本說明書中，“烴環”的實例包括 C_{6-14} 芳族烴環、 C_{3-10} 環烷烴及 C_{3-10} 環烯烴。

在本說明書中，“ C_{6-14} 芳族烴環”的實例包括苯及萘。

在本說明書中，“ C_{3-10} 環烷烴”的實例包括環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷及環辛烷。

在本說明書中，“ C_{3-10} 環烯烴”的實例包括環丙烯、環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯及環辛烯。

在本說明書中，“雜環”的實例包括芳族雜環及非芳族雜環，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子。

【0056】 在本說明書中，“芳族雜環”的實例包括 5-至 14-員(理想是 5-至 10-員)芳族雜環，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子。理想的“芳族雜環”的實例包括 5-或 6-員單環芳族雜環例如噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、異噻唑、噁唑、異噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、嗒嗪、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑、三唑、四唑、三嗪等；及

8-至 14-員稠合多環(理想是雙或三環芳族雜環例如苯並噻吩、苯並呋喃、苯並咪唑、苯並噁唑、苯並異噁唑、苯並噻唑、苯並異噻、苯並三唑、嘧啶並吡啶、噻吩並吡啶、呋喃並吡啶、吡咯並吡啶、吡唑並吡啶、噁唑並吡啶、噻唑並吡啶、嘧啶並吡嗪、嘧啶並嘧啶、噻吩並嘧啶、呋喃並嘧啶、吡咯並嘧啶、吡唑並嘧啶、噁唑並嘧啶、噻唑

並嘧啶、吡啶並嘧啶、吡啶並三吡、萘並[2,3-b] 噻吩、吩噻嗪、吡啶、異吡啶、1H-吡啶、嘌呤、異喹啉、喹啉、吡啶、萘啶(naphthyridine)、喹啉(quinoline)、喹啉(quinazoline)、喹啉(cinnoline)、吡啶(carbazole)、 β -吡啶(β -carboline)、吩啶(phenanthridine)、吡啶(acridine)、吩啶(phenazine)、吩噻啶(phenothiazine)、吩噻啶(phenoxathiine)等。

【0057】 在本說明書中，“非芳族雜環”的實例包括，3-至14-員(理想是4-至10-員)非芳族雜環，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的1至4個雜原子做為環構成原子。理想的“非芳族雜環”的實例包括3-至8-員單環非芳族雜環例如為氮丙啶(aziridine)、環氧乙烷(oxirane)、環硫乙烷(thiirane)、氮雜環丁烷(azetidine)、氧雜環丁烷(oxetane)、硫雜環丁烷(thietane)、四氫噻吩、四氫呋喃、吡咯啉、吡咯啶、咪唑啉、咪唑啉、噁唑啉、噁唑啶、吡啶啉、吡啶啶、噻唑、四氫噻唑(thiazolidine)、四氫異噻唑、四氫噁唑、四氫異噁唑、哌啶、吡啶、四氫吡啶、二氫吡啶、二氫硫哌喃、四氫嘧啶、四氫嘧啶、二氫哌喃、四氫哌喃、四氫硫基哌喃、嗎啉、噻嗎啉、氮雜環庚烷(azepanine)、二氮雜環庚烷(diazepane)、氮雜環庚三烯(azepine)、氮雜環辛烷(azocane)、二氮雜環辛烷、氧雜環庚烷(oxepane)等；及

9-至14-員稠合多環(理想是雙或三環非芳族雜環例如二氫苯並呋喃、二氫苯並咪唑、二氫苯並噁唑、二氫苯並

噻唑、二氫苯並異噻唑、二氫萘並[2,3-b]噻吩、四氫異喹啉、四氫喹啉、4H-喹啉、吲哚啉、異吲哚啉、四氫噻吩並[2,3-c]吡啶、四氫苯並氮雜環庚三烯、四氫喹喔啉、四氫啡啶、六氫啡噻吡、六氫啡噁吡、四氫吡啶、四氫萘啶、四氫喹啉、四氫噻啉、四氫呋啉、四氫- β -呋啉、四氫吡啶、四氫啡啶、四氫硫雜蒽、八氫異喹啉等。

在本說明書中，“含氮雜環”的實例包括含有至少一個氮原子做為環構成原子的“雜環”。

在上述取代基 A 群的“(60) C₃₋₁₀ 環烷基”可經氰基取代。

在上述取代基 A 群的“(22) 3-至 14-員非芳族雜環基”可經 C₁₋₆ 烷基取代。

在上述的取代基 A 群的“(6)可經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基”可經 C₁₋₆ 烷氧基取代。

【0058】 在本說明書中，“芳族環”(包括在“可以再經取代的芳族環”中的“芳族環”)的實例包括 C₆₋₁₄ 芳族烴環及芳族雜環。

在本說明書中，在“可以再經取代的芳族環”中的“芳族環”的實例包括在可經取代的位置可具有 1 至 5 個，理想是 1 至 3 個的取代基。當取代基的數目是 2 個以上時，各別的取代基可以相同或不相同。該等取代基也包括可經 1 至 5 個鹵原子取代的氫硫基。

在本說明書中，“可經取代的 C₁₋₆ 烷基”的實例包括“可經取代的烴基”，其中的烴基是“C₁₋₆ 烷基”。

在本說明書中，“可經取代的 C_{3-10} 環烷基”的實例包括“可經取代的烴基”，其中的烴基是“ C_{3-10} 環烷基”。

在本說明書中，“可經取代的環基”的“環基”的實例包括“環烴基”及“雜環基”。

“環烴基”的實例包括 C_{6-14} 芳基、 C_{3-10} 環烷基及 C_{3-10} 環烯基。

在本說明書中，“ C_{3-10} 環烯基”的實例包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚基及環辛烯基。

在本說明書中，“可經取代的環基”的“環基”的實例，在可經取代的位置可具有 1 至 5 個，理想是 1 至 3 個取代基，當取代基的數目在 2 個以上時，各別的取代基可以相同或不相同。

在本說明書中，“可經取代的 C_{1-6} 烷氧基”的“ C_{1-6} 烷氧基”的實例，在可經取代的位置可具有 1 至 5 個，理想是 1 至 3 個取代基，當取代基的數目在 2 個以上時，各別的取代基可以相同或不相同。

【0059】 在下面說明上述的式(I)中理想的基。

【0060】 環 Ar 是可以再經取代的芳族環。

【0061】 環 Ar 是，舉例而言，可以再經取代的 C_{6-14} 芳族烴環，可以再經取代的 5-至 10-員芳族雜環(理想是，5-至 10-員芳族雜環，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子)等。

【0062】 環 Ar 理想是 C_{6-14} 芳族烴烷環(例如，苯)，

其可以再具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基，或

5-至 10-員芳族雜環(理想是，5-至 10-員芳族雜環，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子做爲環構成原子。舉例而言，吡啶、噻吩、噻唑、吡嗪、嘧啶、呋喃、苯並呋喃、苯並噻吩)，其可以再具有 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基。

【0063】 環 Ar 更理想是 C_{6-14} 芳族烴環(例如，苯)或 5-至 10-員芳族雜環(理想是，5-至 10-員芳族雜環，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子做爲環構成原子，舉例而言，吡啶、噻吩、噻唑、吡嗪、嘧啶、呋喃、苯並呋喃、苯並噻吩)，各別可以再有經由下列者選擇的 1 至 3 個取代基取代：

- (a) 鹵原子，
- (b) 可經 1 至 3 個鹵原子取代的 C_{1-6} 烷基，
- (c) 可經 1 至 3 個鹵原子取代的 C_{1-6} 烷氧基，及
- (d) 五氟硫基。

【0064】 環 Ar 更理想是 C_{6-14} 芳族烴環(例如，苯)或 5-至 10-員芳族雜環(理想是，5-至 10-員芳族雜環，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子做爲環構成原子，舉例而言，吡啶、噻吩、噻唑、吡嗪、嘧啶、呋喃、苯並呋喃、苯並噻吩)，各別可以再有經由下列者選擇的 1 至 3 個取代基取代：

- (a) 鹵原子，
- (b) 可經 1 至 3 個鹵原子取代的 C_{1-6} 烷基，及

(c) 五氟硫基。

【0065】 L^1 是 O 、 $S(O)_{m1}$ 、 NR^{3A} 或 $CR^{3B}R^{3C}$ ；

L^2 是 O 、 $S(O)_{m2}$ 、 NR^{4A} 或 $CR^{4B}R^{4C}$ ；

(排除 L^1 不是 $CR^{3B}R^{3C}$ 且 L^2 不是 $CR^{4B}R^{4C}$ 的組合)

$m1$ 及 $m2$ 是各自獨立為 0 至 2 的整數；

R^{3A} 及 R^{4A} 是各自獨立為氫原子或可經取代的烴基；及

R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4B} 及 R^{4C} 是各自獨立為氫原子或取代基；

當 L^1 是 $CR^{3B}R^{3C}$ 及環 Ar 有取代基時， R^{3B} 及取代基可以結合而形成可經取代的環。

【0066】 R^{3A} R^{4A} 的可經取代的烴基的實例包括可經 1 至 3 個鹵原子取代的 C_{1-6} 烷基等。

【0067】 R^{3A} 及 R^{4A} 是各理想是氫原子。

【0068】 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4B} 或 R^{4C} 的取代基的實例包括鹵原子、氰基、硝基、可經取代的烴基、可經取代的雜環基、可經取代的羥基、可經取代的氫硫基、可經取代的胺基、鹽基等。

【0069】 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4B} 及 R^{4C} 是各理想是獨立為氫原子、鹵原子、氰基、硝基、烴基、或可經 1 至 3 個鹵原子取代的 C_{1-6} 烷基。

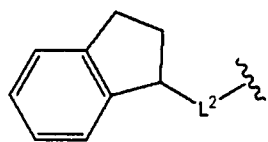
【0070】 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4B} R^4 是更理想是各自獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基。

【0071】 由 R^{3B} 及環 Ar 的取代基互相結合而形成的可經取代的環的實例，包括可經取代的 C_{5-7} 環烷(例如，環戊烷、環己烷)等。 C_{5-7} 環烷可具有的取代基的實例包括鹵

原子、氰基、硝基、羥基、C₁₋₆ 烷基等。

【0072】 當 R^{3B} 及環 Ar 的取代基互相結合而形成可經取代的環時，Ar-L¹-L²-是例如下式代表的基：

【0073】



【0074】 理想的 Ar-L¹-L²-的組合是，舉例而言，

Ar-CR^{3B}R^{3C}-O-，

Ar-O-CR^{4B}R^{4C}-，

Ar-CR^{3B}R^{3C}-CR^{4B}R^{4C}-，

Ar-CH₂-NR^{4A}-

等，更理想是

Ar-CH₂-O-，

Ar-O-CH₂-，

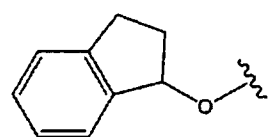
Ar-CH(CH₃)-O-，

Ar-CH₂-NH-，

Ar-CH₂-N(CH₃)-，

Ar-CH₂-CH₂-，

【0075】



【0076】 等。

【0077】 更理想是，

L¹ 是 CH₂ 及 L² 是 O，或

L^1 是 O 及 L^2 是 CH_2 。

【0078】 特別理想是， L^1 是 CH_2 及 L^2 是 O。

【0079】 X^1 、 X^2 及 X^3 是各自獨立為 C^{R^5} 或 N；及 R^5 是氫原子、鹵原子、氰基、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基或可經取代的 C_{3-10} 環烷基。

【0080】 R^5 是理想是

氫原子，

鹵原子，

氰基，

C_{1-6} 烷基，其可經 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基所取代，

C_{1-6} 烷氧基，其可經 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基所取代，或

C_{3-10} 環烷基，其可經 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基所取代。

【0081】 R^5 是更理想是氫原子、鹵原子、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-10} 環烷基。

【0082】 R^5 是更理想是氫原子。

【0083】 在理想的 X^1 、 X^2 及 X^3 組合中，

X^1 、 X^2 及 X^3 是 CH；

X^2 及 X^3 是 CH，及 X^1 是 N；

X^1 及 X^3 是 CH，及 X^2 是 N；或

X^1 及 X^2 是 CH，及 X^3 是 N。

【0084】 更理想是， X^1 、 X^2 及 X^3 是 CH。

【0085】 R^1 是可經取代的 C_{1-6} 烷基，或可經取代的環基。

【0086】 R^1 的“可經取代的環基”的“環基”的實例包括 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、雜環基等。做為雜環基，可以提示 4-至 6-員雜環基，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子者等。

【0087】 R^1 理想是
 C_{1-6} 烷基，其可經 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基所取代，或
 C_{3-10} 環烷基，其可經 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基所取代。

【0088】 R^1 更理想是
 (1) C_{1-6} 烷基，其可具有 1 至 3 個由下列取代基選擇的取代基：

- (a) 可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷氧基，
 - (b) 可經 1 至 3 個氰基取代的 C_{3-10} 環烷基(例如，環丙基)，及
 - (c) 可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代的非芳族雜環基(理想是 4-至 6-員非芳族雜環基，係碳原子之外含有 1 或 2 個氧原子做為環構成原子，舉例而言，氧雜環丁基)，或
- (2) C_{3-10} 環烷基(例如，環丙基)。

【0089】 R^1 更理想是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 環烷基。

【0090】 R^2 是鹵原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經

取代的環基。

【0091】 R^2 的“可經取代的環基”的“環基”的實例包括 C_{3-10} 環烷基、 C_{6-14} 芳基、雜環基等。做為雜環基，可以提示 4-至 6-員雜環基，係在碳原子之外，含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子做為環構成原子者等。

【0092】 R^2 理想是

鹵原子，

可經 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基，或

可經 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基所取代的 C_{3-10} 環烷基。

【0093】 R^2 更理想是可經 1 至 3 個由鹵原子、羥基及 C_{1-6} 烷氧基選擇的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基

【0094】 R^2 又更理想是可經 1 至 3 個由羥基及 C_{1-6} 烷氧基選擇的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基。

【0095】 R^2 特別理想是 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)。

【0096】 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 是各自獨立為 CR^6 或 N；而 R^6 是氫原子、鹵原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基或可經取代的 C_{3-10} 環烷基。

【0097】 R^6 理想是

氫原子，

鹵原子，

可經 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基所取代的 C_{1-6} 烷基，

可經 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基所取代的 C_{1-6} 烷氧基，或

可經 1 至 3 個選自取代基 A 群的取代基所取代的 C_{3-10} 環烷基。

【0098】 R^6 更理想是氫原子、鹵原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-10} 環烷基。

【0099】 R^6 又更理想是氫原子或鹵原子(例如，氟原子)。

【0100】 Y^1 、 Y^2 及 Y^3 理想是 CR^6 ；而各 R^6 是獨立為氫原子或鹵原子(例如，氟原子)。

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 更理想是 CH。

【0101】 理想的化合物(I)的實例包括下述的化合物。
[化合物(I-A)]

化合物(I)，或該等的鹽，其中

環 Ar 是苯、吡啶、吡嘮、噻吩、噻唑、苯並呋喃或苯並噻吩，各別可以再經由下列者選擇的 1 至 3 個取代基取代：

(a) 鹵原子(例如，氯原子、氟原子、溴原子)，

(b) 可經 1 至 3 個鹵原子(例如，氟原子)取代的 C_{1-6} 烷基，及

(c) 五氟硫基；

L^1 是 CH_2 及 L^2 是 O，或

L^1 是 O 及 L^2 是 CH_2 ；

X^1 、 X^2 及 X^3 是 CH；

R^1 是

(1) 可經 1 至 3 個由下列取代基選擇之取代基取代的 C_{1-6} 烷基：

(a) 可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷氧基，

(b) 可經 1 至 3 個氰基取代的 C_{3-10} 環烷基(例如，環丙基)基，

(c) 可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代的非芳族雜環基(理想是，4-至 6-員非芳族雜環基，係在碳原子之外含有 1 或 2 個氧原子做為環構成原子，舉例而言，氧雜環丁基)，或

(2) C_{3-10} 環烷基(例如，環丙基)；

R^2 是 C_{1-6} 烷基；

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 是 CR^6 ；及

各 R^6 是獨立為氫原子或鹵原子(例如，氟原子)。

【0102】 [化合物(I-B)]

化合物(I)，或該等的鹽，其中，

環 Ar 是苯、吡啶、吡嘮、噻吩、噻唑、苯並呋喃或苯並噻吩，各別可經 1 至 3 個由下列取代基選擇的取代基取代：

(a) 鹵原子(例如，氯原子、氟原子、溴原子)，

(b) 可經 1 至 3 個鹵原子(例如，氟原子)取代的 C_{1-6} 烷基，及

(c) 五氟硫基；

L^1 是 CH_2 及 L^2 是 O；

X^1 、 X^2 及 X^3 是 CH；

R^1 是

(1) C_{1-6} 烷基，其可經 1 至 3 個由下列取代基選擇的取代基

取代：

(a) 可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷氧基，

(b) 可經 1 至 3 個氰基取代的 C_{3-10} 環烷基(例如環丙基)，
及

(c) 4-至 6-員非芳族雜環基，係在碳原子之外含有 1 或 2 個氧原子做為環構成原子(理想是氧雜環丁基)，該雜環基可經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷基取代，或

(2) C_{3-10} 環烷基(例如，環丙基)；

R^2 是 C_{1-6} 烷基；及

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 是 CH。

【0103】 [化合物(I-C)]

化合物(I)，或該等的鹽，其中，

環 Ar 是 C_{6-14} 芳族烴環(例如，苯)或 5-至 10-員芳族雜環(例如，吡啶、噻吩、噻唑、吡嗪、吡啶、嘧啶、呋喃、苯並呋喃、苯並噻吩)，各別可以再經由下列者選擇的 1 至 3 個取代基取代：

(a) 鹵原子(例如，氯原子、氟原子、溴原子)，

(b) 可經 1 至 3 個鹵原子(例如，氟原子)取代的 C_{1-6} 烷基，

(c) 可經 1 至 3 個鹵原子(例如，氟原子)取代的 C_{1-6} 烷氧基，
及

(d) 五氟硫基；

L^1 是 CH_2 ， L^2 是 O；

X^1 、 X^2 及 X^3 是 CH；

R^1 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 環烷基(例如，環丙基)；

R^2 是 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)；及

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 是 CH。

【0104】 [化合物 (I-D)]

化合物(I)，或該等的鹽，其中，

環 Ar 是苯或 5-至 10-員芳族雜環(例如，吡啶、吡嘮、噻吩、噻唑、苯並呋喃、苯並噻吩)，各別可經 1 至 3 個由下列取代基選擇的取代基取代：

(a) 鹵原子(例如，氯原子、氟原子、溴原子)，

(b) 可經 1 至 3 個鹵原子(例如，氟原子)取代的 C_{1-6} 烷基，及

(c) 五氟硫基；

L^1 是 CH_2 及 L^2 是 O；

X^1 、 X^2 及 X^3 是 CH；

R^1 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 環烷基(例如，環丙基)；

R^2 是 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)；及

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 是 CH。

【0105】 [化合物 (I-E)]

化合物(I)，或該等的鹽，其中，

環 Ar 是苯或 5-或 6-員芳族雜環(例如，吡啶、吡嘮、噻吩、噻唑，各別可經 1 至 3 個由下列取代基選擇的取代基取代：

(a) 鹵原子(例如，氯原子、氟原子、溴原子)，

(b) 可經 1 至 3 個鹵原子(例如，氟原子)取代的 C_{1-6} 烷基，及

(c) 五氟硫基；

L^1 是 CH_2 及 L^2 是 O ;

X^1 、 X^2 及 X^3 是 CH ;

R^1 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 環烷基(例如，環丙基)；

R^2 是 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)；及

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 是 CH 。

【0106】 [化合物(I-F)]

化合物(I)，或該等的鹽，其中，

環 Ar 是苯、吡啶、噻吩、噻唑或苯並呋喃，各別可經 1 至 3 個由下列取代基選擇的取代基取代：

(a) 鹵原子(例如，氯原子、氟原子、溴原子)，及

(b) 可經 1 至 3 個鹵原子(例如，氟原子)取代的 C_{1-6} 烷基，

L^1 是 CH_2 及 L^2 是 O ;

X^1 、 X^2 及 X^3 是 CH ;

R^1 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 環烷基(例如，環丙基)；

R^2 是 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)；及

Y^1 及 Y^2 是 CH ;

Y^3 是 CR^6 ; 及

R^6 是氫原子或鹵原子(例如，氟原子)。

【0107】 [化合物(I-G)]

化合物(I)，或該等的鹽，其中，

環 Ar 是苯、吡啶、噻吩或噻唑，各別可經 1 至 3 個由下列取代基選擇的取代基取代：

(a) 鹵原子(例如，氯原子、氟原子、溴原子)，及

(b) 可經 1 至 3 個鹵原子(例如，氟原子)取代的 C_{1-6} 烷基，

L^1 是 CH_2 及 L^2 是 O ;

X^1 、 X^2 及 X^3 是 CH ;

R^1 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 環烷基(例如, 環丙基) ;

R^2 是 C_{1-6} 烷基(例如, 甲基) ; 及

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 是 CH 。

【0108】 [化合物(I-H)]

4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮或其鹽。

1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮或其鹽。

1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮或其鹽。

【0109】 更理想的化合物(I)的實例包括下述的實例及該等的鹽。

【0110】 當化合物(I)是鹽的形態時, 其具體例包括藥學上可接受的鹽, 舉例而言, 無機鹼的鹽、銨鹽、有機鹼的鹽、無機酸的鹽、有機酸的鹽、鹼性或酸性胺基酸的鹽等。

【0111】 理想的無機鹼的鹽的實例包括鹼金屬鹽例如鈉鹽、鉀鹽, 等; 鹼土金屬鹽例如鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽, 等; 鋁鹽, 等。

【0112】 理想的有機鹼的鹽的實例包括三甲胺、三乙胺、吡啶、甲吡啶(picoline)、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、 N,N' -二苄基乙二胺, 等的鹽。

【0113】 理想的無機酸的鹽的實例包括鹽酸、溴酸、硝酸、硫酸、磷酸，等的鹽。

【0114】 理想的有機酸的鹽的實例包括甲酸、乙酸、三氟乙酸，反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸，等的鹽。

【0115】 理想的鹼性胺基酸的鹽的實例包括精胺酸、賴胺酸、鳥胺酸，等的鹽。

【0116】 理想的酸性胺基酸的鹽的實例包括天冬胺酸、麩胺酸，等的鹽。

【0117】 化合物(I)可以是任一種無水物或水合物。

【0118】 再者，化合物(I)可以是任一種非溶劑合物及溶劑合物。

【0119】 再者，化合物(I)可以是以同位素(例如， ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F ， ^{35}S 、 ^{125}I)標誌。

【0120】 再者，化合物(I)可以是氘化化合物，其中的 ^1H 被轉變為 $^2\text{H}(\text{D})$ 。

以同位素標誌或取代的化合物(I)可以做為，舉例而言，正子射出斷層掃描(Positron Emission Tomography, PET)的示蹤劑(PET 示蹤劑)，而在醫療診斷領域等有用。

【0121】 化合物(I)可以是藥學上可接受的共晶體或共晶鹽。在這裡，共晶體或共晶鹽表示結晶性物質，係由2種以上的在室溫下各有不同的物理性質(例如，構造、熔點、熔解熱、吸濕性、溶解度、安定性等。)的特定固體所

組成。共晶體及共晶鹽可以依照本身已知的共晶生成法製造。

【0122】 當化合物(I)含有光學異構物、立體異構物、位向異構物(regioisomer)或旋轉異構物時，該等也是包括在化合物(I)，並可依照本身已知的合成及分離方法做為單獨的產物得到。舉例而言，當化合物(I)具有光學異構物時，由該化合物分離的光學異構物也是包括在化合物(I)。

【0123】 光學異構物可以依照本身已知的方法(例如，分段再結晶法(fractional recrystallization)、對掌性管柱(chiral column)方法、非鏡像異構物(diastereomer)方法)製造。

【0124】 1) 分段再結晶法

本方法是形成光學活性化合物與消旋物(racemate)的鹽(例如，(+)-苯乙醇酸(mandelic acid)、(-)-苯乙醇酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-苯乙胺、(-)-1-苯乙胺、金雞納鹼(cinchonine)、(-)-辛可倪丁(cinchonidine)、馬錢子鹼(brucine))，再以分段再結晶法分離，如有需要，以中和步驟獲得游離的光學異構物。

【0125】 2) 對掌性管柱方法

本方法是，將消旋物或該等的鹽施用於分離光學異構物用管柱(對掌性管柱)而使其分離。在液相層析法的情況時，舉例而言，將光學異構物的混合物施用於對掌性管柱，例如 ENANTIO-OVM (Tosoh 公司製)、CHIRAL 系列(Daicel Chemical Industries 公司製)等，並以水、各種緩衝劑(例如，

磷酸鹽緩衝劑)及有機溶媒(例如，乙醇，甲醇、異丙醇、乙腈、三氟乙酸、二乙胺)單獨或混合進行展開而分離光學異構物。在氣相層析法的情況時，舉例而言，使用對掌性管柱例如 CP-Chirasil-DeX CB (GL Sciences 公司製)等而使分離。

【0126】 3) 非鏡像異構物方法

在本方法中，將消光性混合物與光學活性試劑以化學反應製成非鏡像異構物的混合物，再將其以典型的分離手段(例如，分段再結晶法、層析法方法)等，而製成單獨的物質，再經由化學處理例如加水分解等而分離光學活性試劑部分，如此而得光學異構物。舉例而言，當化合物(I)在分子內含有羥基，或一級或二級胺基時，將該化合物及光學活性有機酸[例如， α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯乙酸(MTPA[a-methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid])、(-)-孟氧基乙酸((-)-menthoxy acid)]等經由縮合反應而得各別的酯型或醯胺型的非鏡像異構物。當化合物(I)具有羧基時，使該化合物及光學活性胺或醇經由縮合反應而得各別的醯胺型或酯型的非鏡像異構物。所分離的非鏡像異構物以酸加水分解或鹼加水分解而轉變為原來化合物的光學異構物。

【0127】 化合物(I)可以是前驅藥，而化合物(I)的前驅藥就是，在活體的生理條件之下，由於酶、胃酸等的反應而會轉變為化合物(I)的化合物，即，由於酶的氧化作用、還原作用、加水分解等，而會轉變為化合物(I)的化合

物；由於胃酸等的加水分解等而會轉變為化合物(I)的化合物。

【0128】 化合物(I)的前驅藥可以是：將化合物(I)的胺基經由醯化作用、烷化作用或磷酸化作用的化合物(例如，將化合物(I)的胺基經由二十醯化作用、丙胺醯化作用、戊胺基羰化作用(pentylaminocarbonylation)、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜戊烯-4-基)甲氧基羰化作用[(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl) methoxycarbonylation])、四氫呋喃化作用、咯啉基甲基化作用，三甲基乙醯氧基甲基化作用或三級丁基化作用而得的化合物)；

將化合物(I)的羥基經由醯化作用、烷化作用、磷酸化作用或硼化作用而得的化合物(例如，將化合物(I)的羥基經由乙醯化作用、棕櫚醯化作用、丙醯化作用、三甲基乙醯化作用、琥珀醯化作用，反丁烯二醯化作用、丙胺醯化作用或二甲胺基甲基羰化作用而得的化合物)；

將化合物(I)的羧基經由酯化作用或醯胺化作用而得的化合物(例如，將化合物(I)的羧基經由乙基酯化作用、苯基酯化作用、羧甲基酯化作用、二甲胺基甲酯化作用、三甲基乙醯氧基甲酯化作用、乙氧基羰氧基乙基酯化作用、酞醯基酯化作用、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜戊烯-4-基)甲酯化作用、環己氧基羰基乙基酯化作用或甲基醯胺化作用而得的化合物)等。

【0129】 任一種該等化合物可以由化合物(I)依照本身已知的方法製造。

【0130】 化合物(I)的前驅藥也可以是：在生理條件下，例如依照醫藥品的開發，第7卷，分子設計，163-198頁，廣川書店出版(1990)所說明的方法，可轉變為化合物(I)的化合物。

【0131】 下面說明化合物(I)的製造方法。

化合物(I)是，舉例而言，可以依照下述的方法或類似的方法製造，但不限定於該等。

下述各方案中，只要不阻礙反應，各起始化合物可以形成鹽，而該鹽是使用前述例示的式(I)代表的化合物的鹽。

在下述各方案中，除非有陳述具體的製造方法，起始化合物是有容易入手的商品，或可以依照本身已知的方法或其類似的方法製造。

在下述各方案的反應所使用的溶媒，只要不阻礙反應，並可溶解起始物質某種程度，則無特別限定。該等溶媒的實例包括芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；脂肪族烴類例如己烷，庚烷等；醚類例如二乙基醚、二異丙基醚、三級丁基甲基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；酮類例如丙酮、2-丁酮等；腈類例如為乙腈、丙腈等；酯類例如乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸三級丁酯等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啉酮等；醯亞胺例如1,3-二甲基-2-咪唑啉酮等；醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、三級丁醇等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳等；

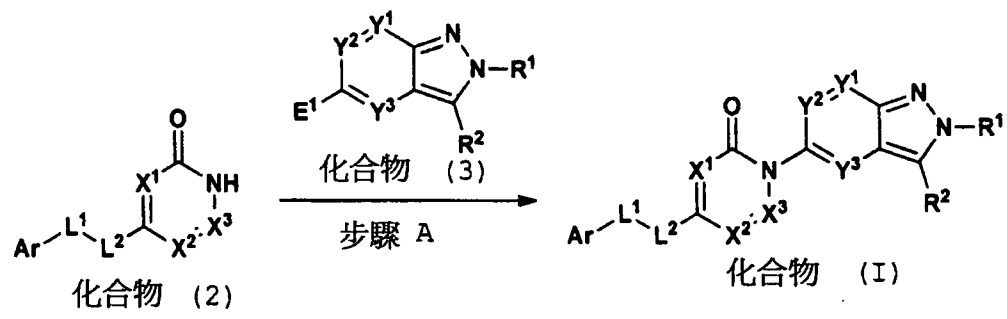
亞砷類例如二甲亞砷等；水等。該等溶媒可以混合並以適當的比率使用。反應溫度是不高於前述的溶媒的沸點，而通常是-100℃至250℃。有些情況下，可以採用耐壓反應條件等，而反應可以在不低於溶媒的沸點溫度下實施。反應時間通常是0.5小時至100小時。

在下述各反應中，室溫”就是指10℃至35℃而言。

【0132】 化合物(I)可以，舉例而言，由化合物(2)及化合物(3)依照下述的製造方法1-1的反應製造。

[製造方法1-1]

【0133】



【0134】 其中，各代號是如上面所定義，E¹是脫離基(例如，鹵原子諸如氯原子、溴原子、碘原子等，經取代的磺醯氧基例如甲烷磺醯氧基，對甲苯磺醯氧基等、硼酸基等)。

即，在製造方法1-1中，化合物(I)是，對1mol的化合物(2)使用約1.0至10.0mol，理想是約1.0至5.0mol的化合物(3)，約1.0至10.0mol，理想是約1.0至5.0mol的鹼，及約0.000001至5mol，理想是約0.0001mol至2mol，的金屬觸媒，而獲得。

鹼的實例包括無機鹽例如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、

磷酸三鉀等；胺類例如吡啶、三乙胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等；等。2種以上的該等鹼可以以適當的比例混合而使用。

金屬觸媒的實例包括銅及其鹽(例如，乙酸銅(II)、碘化銅(I)等)，鈮錯合物(例如，乙酸鈮、氯化鈮、四(三苯基膦)鈮、二氯雙(三苯基膦)鈮、[1,1'-雙(二苯基膦基)鐵莘]二氯化鈮等)，鎳化合物(例如，四(三苯基膦)鎳等)、銻化合物(例如，三(三苯基膦)氯化銻等)，鉑化合物等。該等之中，以銅及其鹽為理想。

此反應理想是使用對反應為惰性的溶媒而實施。該溶媒是只要反應會進行即無特別的限定。該溶媒的實例包括芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙基醚、1,2-二甲氧基乙烷等；酮類例如為丙酮、2-丁酮等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；腈類例如為乙腈、丙腈等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺等；亞砒類例如二甲基亞砒等；等。2種以上的該等溶媒可以以適當的比例混合而使用。

反應時間通常是15分鐘至60小時，理想是30分鐘至24小時。反應溫度是自室溫至250℃，理想是50℃至200℃。此反應可在微波反應器中實施，該反應時間通常是5分鐘至24小時，理想是30分鐘至2小時。反應溫度是通常自室溫至250℃，理想是50℃至200℃。

再者，此反應可使用配位子實施。做為配位子，可以提示有機胺化合物例如N,N'-二甲基乙二胺、N,N'-二甲

基-環己烷-1,2-二胺、2,2-連吡啶等；有機磷化合物例如三苯基膦、三-三級丁基膦、三環己基膦、BINAP(2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-連萘)等。所使用的配位子的量通常是對金屬觸媒的約 1.0 至 10.0 mol，理想是約 1.0 至 5.0 mol，

所得的化合物(I)可做為反應混合物或做為粗產物，直接使用在下一個反應。該化合物也可以由反應混合物依照慣用的方法分離，並以例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等分離方法即可容易精製。

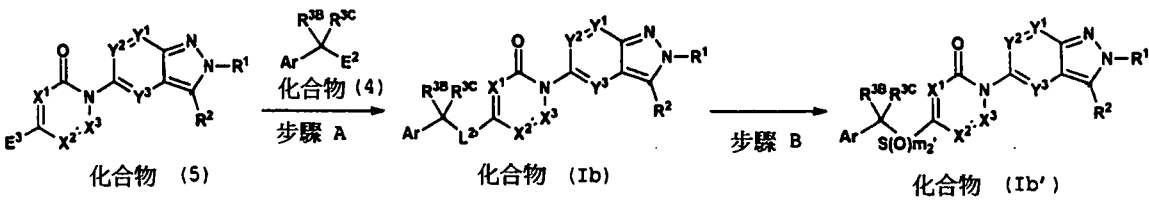
化合物(2)可以是容易入手的商品試劑，或可以依照下述的製造方法或與其類似的方法製造，或可以依照本身已知的方法製造。

化合物(3)可以依照下述的製造方法或與其類似的方法製造。

【0135】 化合物(Ib)及(Ib')，係為化合物(I)中， L^1 是 $CR^{3B}R^{3C}$ ，及 L^2 是 O， $S(O)_{m2}$ 或 NR^{4A} ，也可以，舉例而言，依照下述的製造方法 1-2 由化合物(4)及化合物(5)反應，如有需要，接著進行氧化反應而製造。

[製造方法 1-2]

【0136】



【0137】 其中， E^2 是脫離基(例如，鹵原子例如氯原子、溴

原子等，取代磺醯氧基例如甲烷磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等)、羥基、 $\text{NR}^{\text{4A}}\text{H}$ 或 SH ， E^3 是脫離基(例如，鹵原子例如氯原子、溴原子等、取代磺醯氧基例如甲烷磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等)或羥基， $\text{L}^{2'}$ 是 O 、 S 或 NR^{4A} ， m_2' 是 1 或 2 的整數，而其他代號是各如上面所定義。但是， E^2 及 E^3 之一是脫離基，或是同時為羥基，而步驟 B 是只有當 $\text{L}^{2'}$ 是 S 時存在。

【0138】 <步驟 A>

當 E^2 是脫離基及 E^3 是羥基，或 E^3 是脫離基及 E^2 是羥基、 $\text{NR}^{\text{4A}}\text{H}$ 或 SH 時，化合物(Ib)之製造可以對 1 mol 的化合物(5)使用約 1.0 至 10.0 mol，理想是約 1.0 至 3.0 mol 的化合物(4)及約 1.0 至 10.0 mol，理想是約 1.0 至 5.0 mol 的鹼而製造。

鹼的實例包括無機鹽例如氫化鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨等；金屬烷氧化合物例如甲氧鈉、乙氧鈉、三級丁氧鉀等；胺例如吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等，等。2 種以上的該等鹼可以以適當的比例混合而使用。

此反應理想是使用對反應為惰性的溶媒實施。溶媒是只要反應會進行即無特別的限定。該溶媒的實例包括芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；酮類例如為丙酮、2-丁酮等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；腈類例如為乙腈、丙腈等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞

𨦶類例如二甲基亞𨦶等；水等。2 種以上的該等溶媒可以混合並以適當比率使用。

反應時間通常是 15 分鐘至 60 小時，理想是 15 分鐘至 24 小時。反應溫度是通常是 -20°C 至 150°C ，理想是 0°C 至 100°C 。此反應可使用微波反應器實施。在此情況時，反應時間通常是 5 分鐘至 24 小時，理想是 30 分鐘至 2 小時。反應溫度是通常是自室溫至 250°C ，理想是 50°C 至 200°C 。

所得的化合物(Ib)可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可依照慣用的方法由反應混合物分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

當 E^2 及 E^3 二者是羥基時，化合物(Ib)可以由“光延反應(Mitsunobu reaction)” [舉例而言，合成(Synthesis), 1-27, (1981)] 製造。

“光延反應”的實施，可以使用，舉例而言，對 1 mol 的化合物(5)使用約 0.5 至 10 mol，理想是約 1 至 2 mol 的化合物(4)，約 1 至 20 mol，理想是約 1 至 5 mol 的偶氮雙甲醯胺(azodicarbonamide)或偶氮二甲酸酯，及約 1 至 20 mol，理想是約 1 至 5 mol 的三烷基磷或三芳基磷而實施。

此反應的實施，理想是使用對反應為惰性的溶媒。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，可以提示芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；酮類例如為丙酮、2-丁酮等；

鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；腈類例如為乙腈、丙腈等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等；等。2 種以上的該等溶媒可以以適當的比例混合而使用。

做為“偶氮雙甲醯胺或偶氮二甲酸酯”，而使用二偶氮二甲酸異丙基酯、偶氮二甲酸二乙基酯、偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙基)酯、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶等。

做為“三烷基磷 或 三芳基磷”，而使用三苯基磷、三丁基磷、三甲基磷等。

反應時間通常是 30 分鐘至 1 週，理想是 2 小時至 24 小時。反應溫度是通常是 -20°C 至 100°C ，理想是 0°C 至 80°C 。

所得的化合物(Ib)可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可依照慣用的方法由反應混合物分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

化合物(5)可以依照下述的製造方法或與其類似的方法製造。

化合物(4)可以是容易入手的商品試劑，或可以依照本身已知的方法製造。

【0139】 <步驟 B>

當 L2' 是 S 時，化合物(Ib')是在步驟 B 使 1 mol 的化合物(Ib)與約 1.0 至 30.0 mol，理想是約 1.0 至 5.0 mol 的氧化劑反應而得。

氧化劑的實例包括過酸例如過氧化氫、Oxone(註冊商標)，過乙酸、過氧羧酸、間氯過氧羧酸等，含氧酸例如次氯酸、過碘酸等及其鹽，金屬含氧酸例如鉻酸等及其鹽及其他氧化劑。

此反應的實施，理想是使用對反應為惰性的溶媒。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，可以提示醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳族烴類例如苯、甲苯等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；腈類例如為乙腈、丙腈等；亞砷類例如二甲基亞砷等；有機酸例如為乙酸、三氟乙酸等；水、該等的混合溶媒等。

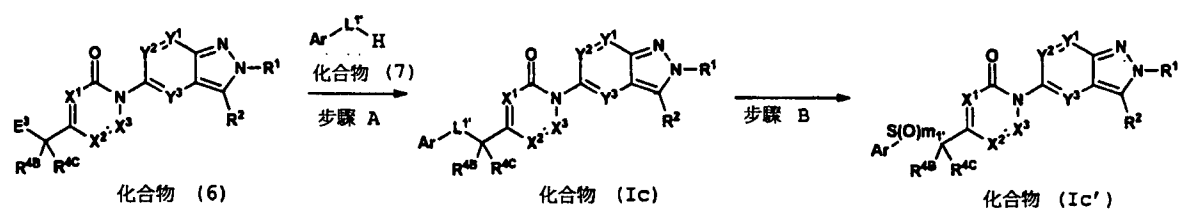
反應時間通常是1小時至60小時，理想是1小時至24小時。反應溫度是通常是-50℃至150℃，理想是0℃至100℃。

所得的化合物(Ib')可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可依照慣用的方法由反應混合物分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

【0140】 化合物(Ic)及化合物(Ic')，係為化合物(I)中， L^1 是O、 $S(O)_{m1}$ 或 NR^{3A} ，及 L^2 是 $CR^{4B}R^{4C}$ 也可由另一種方法製造，舉例而言，由化合物(6)及化合物(7)在下述的製造方法1-3中的反應及，如需要，在其後的氧化反應製造。

[製造方法 1-3]

【0141】



【0142】 其中，L^{1'} 是 O、S 或 NR^{3A}，m1' 是 1 或 2 的整數，而其他代號是各如上面所定義，當 E³ 是羥基時，L^{1'} 是 O，步驟 B 只能當 L^{1'} 是 S 時存在。

【0143】 <步驟 A>

當 E³ 是羥基及 L^{1'} 是 O 時，化合物(Ic)可以由化合物(6)依照在上述的製造方法 1-2、步驟 A 所示之“光延反應”，或與其類似的方法製造。

當 E³ 是脫離基時，化合物(Ic)之製造可以對 1 mol 的化合物(6)使用約 1.0 至 10.0 mol，理想是約 1.0 至 3.0 mol 的化合物(7)及約 1.0 至 10.0 mol，理想是約 1.0 至 5.0 mol 的鹼製造。

鹼的實例包括無機鹽例如氫化鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉍等；金屬烷氧化合物例如甲氧鈉、乙氧鈉、三級丁氧鉀等；胺例如吡啶、三乙胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等，等。2 種以上的該等鹼可以以適當的比率混合而使用。

此反應的實施，理想是使用對反應為惰性的溶媒。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，可以提示芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋

喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；酮類例如為丙酮、2-丁酮等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；腈類例如為乙腈、丙腈等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等，等。2 種以上的該等溶媒可以以適當的比率混合而使用。

反應時間通常是 15 分鐘至 60 小時，理想是 15 分鐘至 24 小時。反應溫度是通常是 -20°C 至 150°C ，理想是 0°C 至 100°C 。

所得的化合物(Ic)可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可依照慣用的方法由反應混合物分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

化合物(6)可以如下述的製造方法或與其類似的方法製造。

化合物(7)可以是容易入手的商品試劑，或可以依照本身已知的方法製造。

【0144】 <步驟 B>

當 L^1 是 S 時，化合物(Ic')是由在步驟 B 對 1 mol 的化合物(Ic)使用約 1.0 至 30.0 mol，理想是約 1.0 至 5.0 mol 的氧化劑反應而得。

做為氧化劑，可以提示過酸例如過氧化氫、Oxone(註冊商標)、過乙酸、過氧苯酸、間氯過氧苯酸等，含氧酸例如次氯酸、過碘酸等及其鹽，金屬含氧酸例如鉻酸等及其鹽及其他氧化劑。

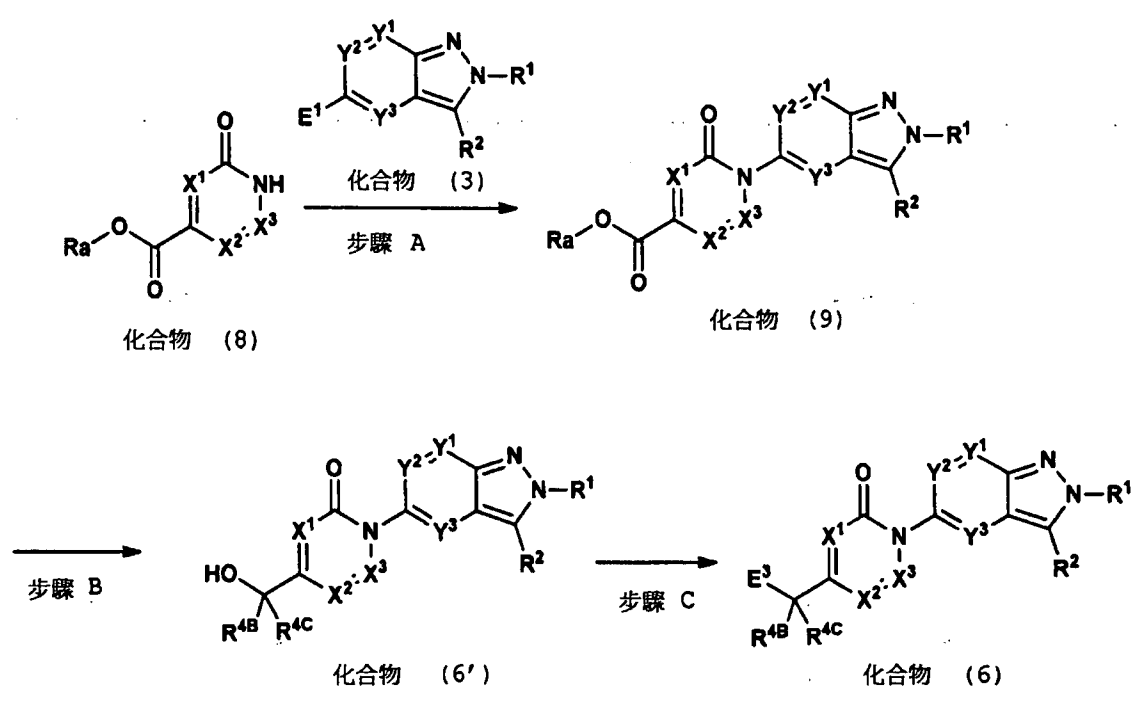
此反應的實施，理想是使用對反應為惰性的溶媒。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，可以提示醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、1,1-二甲基乙醇等；芳族烴類例如苯、甲苯等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；腈類例如為乙腈、丙腈等；亞砒類例如二甲基亞砒等；有機酸例如為乙酸、三氟乙酸等；水，該等的混合溶媒等。

反應時間通常是1小時至60小時，理想是1小時至24小時。反應溫度是通常是-50℃至150℃，理想是0℃至100℃。

所得的化合物(Ic')可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可依照慣用的方法由反應混合物分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

【0145】 化合物(6)，係為製造方法1-3的起始化合物，可以由化合物(8)及化合物(3)依照下述的製造方法2-1的反應而得化合物(9)，並在其後依本來已知的方法製造。
[製造方法2-1]

【0146】



【0147】 其中、Ra 是 C₁₋₆ 烷基，及其他代號是如上面所定義。

【0148】 <步驟 A>

在步驟 A，化合物(8)及化合物(3)是依照上述的製造方法 1-1，步驟 A 的方法，或與其類似的方法反應而得化合物(9)。

化合物(8)可以是容易入手的商品試劑或可以依照本身已知的方法製造。

【0149】 <步驟 B>

在步驟 B，化合物(6')，係為化合物(6)中，E³ 是羥基者，是由化合物(9)依照本身已知的方法製造。

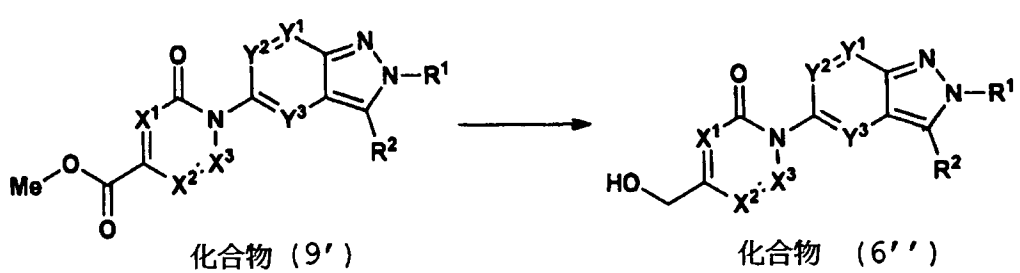
【0150】 <步驟 C>

在步驟 C，化合物(6)是由化合物(6')依照本身已知的方法製造。

【0151】 做為製造方法 2-1，步驟 B，而提示下述的反應。

[製造方法 2-1A]

【0152】



【0153】 其中，Me 是甲基，及其他代號是各如上面所定義。

即，在製造方法 2-1A，化合物(6'')是由對 1 mol 的化合物(9')使用約 0.5 至 10.0 mol，理想是 1.0 至 5.0 mol 的還原劑反應而得。

還原劑的實例包括二異丙基氫化鋁、氫化鋰鋁、硼氫化鋰、硼氫化鈉等。

此反應的實施，理想是使用對反應為惰性的溶媒。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，可以提示芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等，等。2 種以上的該等溶媒可以混合並以適當比率使用。

反應時間通常是 30 分鐘至 48 小時，理想是 3 小時至 24 小時。反應溫度是通常是 -80℃ 至 100℃，理想是 -80℃

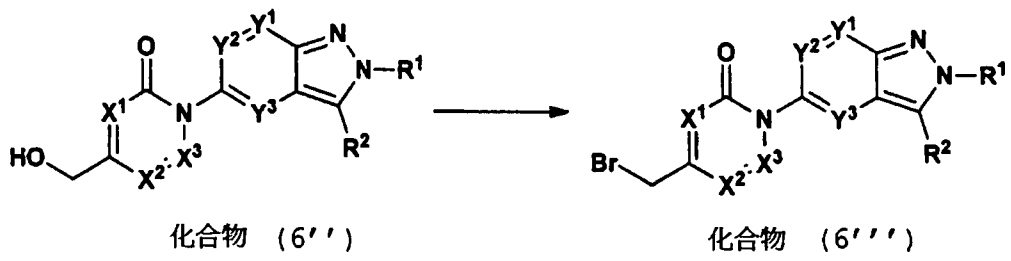
至 80℃。

所得的化合物(6'')可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可依照慣用的方法由反應混合物分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

【0154】 做為製造方法 2-1，步驟 C，而提示下述的反應。

[製造方法 2-1B]

【0155】



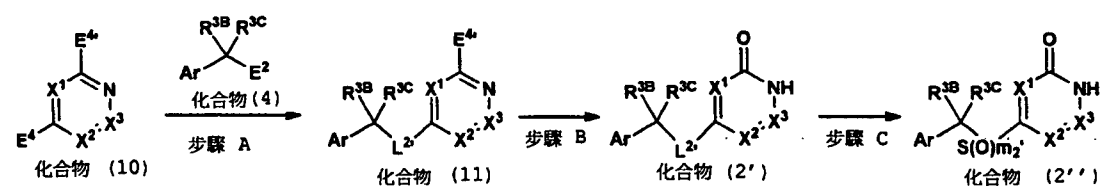
【0156】 其中，各代號是如上面所定義。

即，在製造方法 2-1B，化合物(6'')是依照本身已知的方法加溴而得化合物(6''')。

【0157】 化合物(2')及化合物(2'')是化合物(2)，係製造方法 1-1 的起始化合物，其中，L¹ 是 CR^{3B}R^{3C}及 L² 是 O、S(O)_{m2} 或 NR^{4A}，可以依照下述的製造方法 2-2 合成。

[製造方法 2-2]

【0158】



【0159】 其中，E⁴及 E⁴ 是各為鹵原子(例如，氯原子、溴原子、碘原子等)或羥基，而其他代號是各如上面所定義。E⁴及 E²之一是脫離基或二者同時為羥基，而步驟 C 只有當 L^{2'} 是 S 時可以存在。

【0160】 <步驟 A>

在步驟 A，當 E⁴是羥基及 E²是脫離基，或 E⁴是鹵原子及 E²是 SH、NR^{4A}H 或羥基時，化合物(11)是對 1 mol 的化合物(10)使用約 1.0 至 10.0 mol，理想是約 1.0 至 3.0 mol 的化合物(4)及約 1.0 至 10.0 mol，理想是約 1.0 至 5.0 mol 的鹼。

鹼的實例包括無機鹽例如氫化鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨等；金屬烷氧化合物例如甲氧鈉、乙氧鈉、三級丁氧鉀等；胺例如吡啶、三乙胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等，等。2 種以上的該等鹼可以以適當的比例混合而使用。

此反應的實施，理想是使用對反應為惰性的溶媒。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，可以提示芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；酮類例如為丙酮、2-丁酮等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；腈類例如為乙腈、

丙腈等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等，等。2 種以上的該等溶媒可以混合並以適當比率使用。

反應時間通常是 15 分鐘至 60 小時，理想是 15 分鐘至 24 小時。反應溫度是通常是 -20°C 至 150°C ，理想是 0°C 至 100°C 。

所得的化合物(11)可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可依照慣用的方法由反應混合物分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

化合物(10)及化合物(4)可以是各有容易入手的商品試劑，或可以依照本身已知的方法製造。

當 E^4 及 E^2 二者是羥基時，化合物(11)可以由化合物(10)依照在上述的製造方法 1-2，步驟 A 所示的“光延反應”，或與其類似的方法製造。

【0161】 <步驟 B>

當化合物(11)之 E^4 是羥基時，化合物(11)是化合物(2')。

在步驟 B，當 $\text{E}^{4'}$ 是鹵原子時，化合物(2')是使 1 mol 的化合物(11)在約 1 至 20 mol，理想是約 1 至 5 mol 的鹼的存在下加水分解而製造。

鹼的實例包括無機鹽例如氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等。2 種以上的該等鹼可以以適當的比例混合而使用。

此反應理想是在水中實施，如需要，醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；或 酮類例如為丙酮、2-丁酮等可以以適當的比例混合而使用。

反應時間通常是 15 分鐘至 60 小時，理想是 15 分鐘至 24 小時。反應溫度是通常是 0℃ 至 200℃，理想是自室溫至 150℃。

所得的化合物(2')可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可依照慣用的方法由反應混合物分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

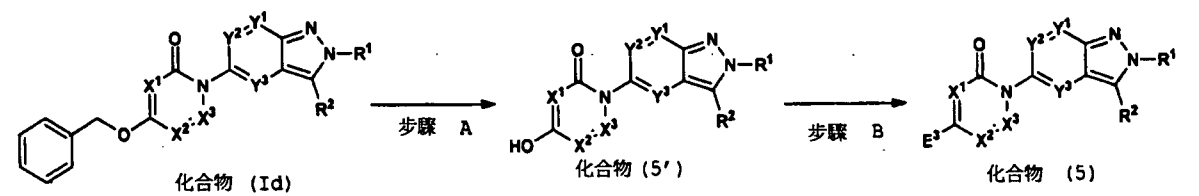
【0162】 <步驟 C>

在步驟 C，化合物(2'')是將化合物(2')依照製造方法 1-3，步驟 B 的方法反應，或與其類似的方法而製造。

【0163】 化合物(5)，係為製造方法 1-2 的起始化合物，可以由下面所示的製造方法 2-3 中的化合物(Id)的脫保護而製造，該化合物(Id)係為化合物(I)中，環 Ar 是苯、L¹ 是 CH₂，及 L² 是 O，並在其後的鹵化作用或磺醯氧化(sulfonyloxylation)而製造。

[製造方法 2-3]

【0164】



【0165】 其中，各代號是如上面所定義。

【0166】 <步驟 A>

在步驟 A，化合物(5')是在氫氣環境下由對 1 mol 的化合物(Id)使用約 0.01 至 5.0 mol，理想是約 0.01 至 2.0 mol 的金屬觸媒還原而得。

做為金屬觸媒，可以提示鈀-碳、氫氧化鈀-碳、氧化鈀、鉑等。

此反應的實施，理想是使用對反應為惰性的溶媒。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，溶媒例如醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等；芳族烴類例如苯、甲苯等；飽和烴類例如環己烷，己烷等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2 二甲氧基乙烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲亞砷等；水等，或該等的混合溶媒等為理想。

反應時間通常是 1 小時至 60 小時，理想是 1 小時至 48 小時。反應溫度是通常是 -50℃ 至 150℃，理想是 0℃ 至 100℃，而壓力是約 1 至 10 atm，理想是約 1 至 5 atm。

所得的化合物(5')可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可依照慣用的方法由反應混合物分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

另一種方法是，步驟 A 也可在酸的存在下實施。即，化合物(5')是由對 1 mol 的化合物(Id)使用約 0.01 至 100 mol，理想是約 0.1 至 50 mol 的酸而得。

酸的實例包括有機酸例如爲乙酸，三氟乙酸、對甲苯磺酸等；礦酸例如鹽酸、硫酸等；路易斯酸例如三氯化硼、三溴化硼等。該等酸也可以當做溶媒使用。

此反應的實施，理想是使用對反應爲惰性的溶媒。溶媒是只要反應會進行即無特別的限定。溶媒的實例包括芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等；等。2 種以上的該等溶媒可以以適當的比例混合而使用。

反應時間通常是 15 分鐘至 60 小時，理想是 15 分鐘至 24 小時。反應溫度是通常是 0℃ 至 200℃，理想是自室溫至 100℃。

所得的化合物(5')可直接做爲反應混合物或做爲粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可依照慣用的方法由反應混合物分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

化合物(Id)可以依照上述的製造方法 1-1，或與其類似的方法製造。

【0167】 <步驟 B>

當 E^3 是羥基時，化合物(5')是化合物(5)。

當 E^3 是鹵原子時，化合物(5)之製造可以對 1 mol 的化合物(5')使用約 1.0 至 20.0 mol，理想是約 1.0 至 5.0 mol 的鹵化劑而製造。

做爲鹵化劑，舉例而言，可以提示三溴一氧化磷

(phosphorus oxybromide)，三溴化磷、三氯一氧化磷、亞硫醯氯(thionyl chloride)，硫醯氯(sulfuryl chloride)等。

此反應的實施，理想是使用對反應為惰性的溶媒。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，可以提示芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；腈類例如為乙腈、丙腈等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等，等。2 種以上的該等溶媒可以以適當的比例混合而使用。

反應時間通常是 15 分鐘至 60 小時，理想是 15 分鐘至 24 小時。反應溫度是通常是 -20°C 至 150°C ，理想是 0°C 至 100°C 。

所得的化合物(5)可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可依照慣用的方法由反應混合物分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

當 E^3 是有取代的磺醯基時，化合物(5)之製造可以由對 1 mol 的化合物(5')使用約 1.0 至 20.0 mol，理想是約 1.0 至 5.0 mol 的有取代的磺醯基氯及 1.0 至 20.0 mol，理想是約 1.0 至 5.0 mol 的鹼而製造。

做為有取代的磺醯基氯，舉例而言，可以提示甲烷磺醯基氯、對甲苯磺醯基氯等。

鹼的實例包括無機鹽例如氫化鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨等；金屬烷氧化合物例如甲氧鈉、乙氧鈉、三級丁

氧鉀等；胺例如吡啶、三乙胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等，等。2種以上的該等鹼可以以適當的比例混合而使用。

此反應的實施，理想是使用對反應為惰性的溶媒。溶媒是只要反應會進行即無特別的限定。溶媒的實例包括芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；酮類例如為丙酮、2-丁酮等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；腈類例如為乙腈、丙腈等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砒類例如二甲基亞砒等；水等。2種以上的該等溶媒可以以適當的比例混合而使用。

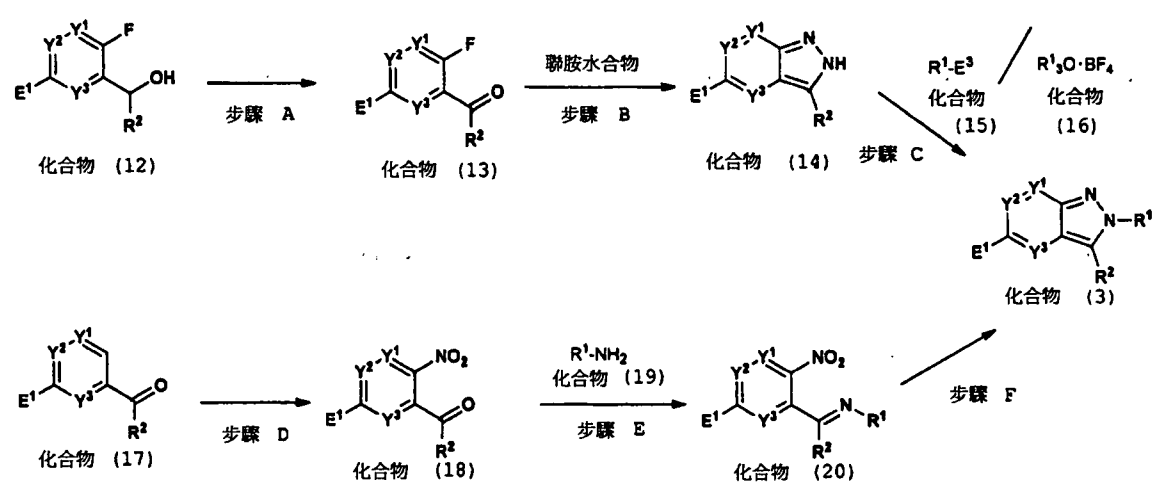
反應時間通常是15分鐘至60小時，理想是15分鐘至3小時。反應溫度是通常是-20℃至200℃，理想是0℃至100℃。

所得的化合物(5)可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可依照慣用的方法由反應混合物分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

【0168】 化合物(3)，係為製造方法1-1及2-1的起始化合物，可以由化合物(12)的氧化反應，繼後的吡啶環形成反應，及所得的化合物(14)的烷化反應而製造。或者，也可由化合物(17)的硝化作用而得化合物(18)，再將其轉變為亞胺中間物(20)並環化而製造。

[製造方法 3-1]

【0169】



【0170】 其中，各代號是如上面所定義。

<步驟 A>

在步驟 A，化合物(13)之製造係由對 1 mol 的化合物(12)使用約 1.0 至 20.0 mol，理想是約 1.0 至 10.0 mol 的氧化劑而得。

做為氧化劑，舉例而言，可以提示二氧化錳、1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯並碘雜噁(benziodoxol)-3-(1H)-酮(戴斯馬汀試劑(Dess-Martin re 劑))、2-碘氧基苄酸、三氧化硫、氯鉻酸吡啶鎘(pyridinium chlorochromate)等。

此反應的實施，理想是使用對反應為惰性的溶媒。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，可以提示芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；酮類例如為丙酮、2-丁酮等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；腈類例如為乙腈、丙腈等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等；有機酸 例如為乙酸，三氟乙酸等，等。2 種

以上的該等溶媒可以以適當的比例混合而使用。

反應時間通常是 15 分鐘至 60 小時，理想是 30 分鐘至 24 小時。反應溫度是通常是 0°C 至 250°C ，理想是自室溫至 100°C 。

所得的化合物(13)可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可依照慣用的方法由反應混合物分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

化合物(12)可以是容易入手的商品試劑，或可以依照本身已知的方法製造。

【0171】 <步驟 B>

在步驟 B，化合物(14)可由對 1 mol 的化合物(13)使用約 1.0 至 10.0 mol 的聯胺水合物而得。

此反應理想是使用對反應為惰性的溶媒而實施。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，可以提示芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；醇例如甲醇，乙醇，丁醇等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等；有機酸 例如為乙酸，三氟乙酸 等，等。2 種以上的該等溶媒可以以適當的比例混合而使用。

反應時間通常是 15 分鐘至 60 小時，理想是 30 分鐘至 26 小時。反應溫度是通常是 0°C 至 250°C ，理想是自室溫至 200°C 。

所得的化合物(14)可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可由反應混合物依照慣用的方法分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

【0172】 <步驟 C>

在步驟 C，化合物(3)可由對 1 mol 的化合物(14) 使用約 1 至 10 mol，理想是約 1 至 5 mol 的化合物(15)及約 1 至 20 mol，理想是約 1 至 10 mol 的鹼而得。

鹼的實例包括無機鹽例如氫化鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨等；金屬烷氧化合物例如甲氧鈉、乙氧鈉、三級丁氧鉀等；胺例如吡啶、三乙胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等，等。2 種以上的該等鹼 可以以適當的比例混合而使用。

此反應理想是使用對反應為惰性的溶媒而實施。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，可以提示芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；酮類例如為丙酮、2-丁酮等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；腈類例如為乙腈、丙腈等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等，等。2 種以上的該等溶媒可以以適當的比例混合而使用。

反應時間通常是 15 分鐘至 60 小時，理想是 15 分鐘至 24 小時。反應溫度是通常是 -20℃ 至 150℃，理想是 0℃ 至 100℃。

所得的化合物(3)可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可由反應混合物依照慣用的方法分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

做為另一種方法，化合物(3)也可由對 1 mol 的化合物(14)使用約 1.0 至 10.0 mol，理想是約 1.0 至 5.0 mol 的化合物(16)反應而得。

此反應理想是使用對反應為惰性的溶媒而實施。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，可以提示芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；酯類例如乙酸乙酯，乙酸甲酯等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；腈類例如為乙腈、丙腈等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等，等。2 種以上的該等溶媒可以以適當的比例混合而使用。

反應時間通常是 15 分鐘至 60 小時，理想是 15 分鐘至 24 小時。反應溫度是通常是 -20°C 至 150°C ，理想是 0°C 至 50°C 。

所得的化合物(3)可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可由反應混合物依照慣用的方法分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

化合物(15)可以是容易入手的商品試劑，或可以依照本身已知的方法製造。

化合物(16)可以是容易入手的商品試劑，或可以依照本身已知的方法製造。

【0173】 <步驟 D>

在步驟 D，化合物(18)是由對 1 mol 的化合物(17)使用約 1.0 至 10.0 mol，理想是約 1.0 至 5.0 mol 的硝化劑反應而得。

做為硝化劑，舉例而言，可以提示礦酸例如混合酸、硝酸等；硝酸鹽例如硝酸鉀、硝酸鈉、硝酸四甲基銨(tetramethylammonium nitrate)，硝酸銀等，等。

此反應理想是使用對反應為惰性的溶媒而實施。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，可以提示芳族烴類例如苯、硝苯、氯苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；醇例如甲醇、乙醇、異丙基醇等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；腈類例如為乙腈、丙腈等；鹽胺類例如 N,N-二甲基甲鹽胺等；有機酸例如為乙酸，三氟乙酸等；礦酸例如硫酸等；水等。2 種以上的該等溶媒可以以適當的比例混合而使用。

反應時間通常是 15 分鐘至 60 小時，理想是 30 分鐘至 24 小時。反應溫度是 -78℃ 至 150℃，理想是 -20℃ 至 100℃。

所得的化合物(18)可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可由反應混合物依照慣用的方法分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

化合物(17)可以是容易入手的商品試劑或可以依照本

身已知的方法製造。

【0174】 <步驟 E>

在步驟 E，化合物(20)是由對 1 mol 的化合物(18)使用約 1.0 至 10.0 mol，理想是 1.0 至 5.0 mol 的化合物(19)反應而得。此反應可以使用酸而加速。

做為酸，舉例而言，可以提示有機酸例如為乙酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸等；礦酸例如鹽酸、硫酸等；路易斯酸例如四異丙氧化鈦(IV)等。所使用的酸的量通常是對 1 mol 的化合物(18)為約 1.0 至 10.0 mol，理想是約 1.0 至 5.0 mol。

此反應理想是使用對反應為惰性的溶媒而實施。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，可以提示芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；腈類例如為乙腈、丙腈等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等、乙酸等。2 種以上的該等溶媒可以以適當的比例混合而使用。

反應時間通常是 15 分鐘至 60 小時，理想是 15 分鐘至 24 小時。反應溫度是通常是 0°C 至 200°C，理想是自室溫至 150°C。

所得的化合物(20)也可在下一反應中做為反應混合物或做為粗產物而使用。

化合物(19)可以是容易入手的商品試劑，或可以依照

本身已知的方法製造。

【0175】 <步驟 F>

在步驟 F，化合物(3)是由對 1 mol 的化合物(20)使用約 1.0 至 10.0 mol，理想是 1.0 至 5.0 mol 的磷酸酯反應而得，這種磷酸酯也可做為溶媒使用。

做為磷酸酯，舉例而言，可以提示亞磷酸三甲酯、亞磷酸三乙酯、亞磷酸三異丙酯等。

此反應理想是使用對反應為惰性的溶媒而實施。只要反應能進行這種溶媒即無特別的限定，舉例而言，可以提示芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚等；酮類例如為丙酮、2-丁酮等；鹵化烴類例如三氯甲烷、二氯甲烷等；腈類例如為乙腈、丙腈等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等，等。2 種以上的該等溶媒可以以適當的比例混合而使用。

反應時間通常是 15 分鐘至 60 小時，理想是 15 分鐘至 24 小時。反應溫度是通常是 0℃ 至 200℃，理想是自室溫至 150℃。

所得的化合物(3)可直接做為反應混合物或做為粗產物，而在下一反應中使用。該化合物也可由反應混合物依照慣用的方法分離，並以分離方法例如清洗、再結晶、蒸餾、層析法等的方法即可容易精製。

【0176】 在前述的各反應方案中，當起始化合物具有羥基、胺基(包括-NH-、-NH₂)、羧基、羰基或巰基做為

取代基時，可以將在胜肽化學等中通常使用的保護基導入於該等基。在反應後視需要除去保護基，而得目標的化合物。

【0177】 羥基-保護基的實例包括 C_{1-6} 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、三級丁基）、苯基、三苯基甲基、 C_{7-10} 芳烷基（例如，苄基）、甲醯基、 C_{1-6} 烷基-羰基（例如，乙醯基、丙醯基）、苄醯基、 C_{7-10} 芳烷基-羰基（例如，苄基羰基）、2-四氫呋喃基、2-四氫呋喃基，矽基（例如，三甲基矽基、三乙基矽基、二甲基苯基矽基、三級丁基二甲基矽基、三級丁基二乙基矽基）、 C_{2-6} 烯基（例如，1-烯丙基）等。該等基可經 1 至 3 個由鹵原子（例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子）、 C_{1-6} 基（例如，甲基、乙基、丙基）、 C_{1-6} 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基）、硝基等選擇的取代基取代。

【0178】 胺基-保護基的實例包括甲醯基、 C_{1-6} 烷基-羰基（例如，乙醯基、丙醯基）、 C_{1-6} 烷氧基-羰基（例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、三級丁氧基羰基）、苄醯基、 C_{7-10} 芳烷基-羰基（例如，苄基羰基）、 C_{7-14} 芳烷氧基-羰基（例如，苄氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基）、 C_{7-10} 芳烷基（例如，苄基、4-甲氧基苄基）、三苯基甲基，酞醯基、N,N-二甲胺基亞甲基（N,N-dimethylaminomethylene），矽基（例如，三甲基矽基、三乙基矽基、二甲基苯基矽基、三級丁基二甲基矽基、三級丁基二乙基矽基）、 C_{2-6} 烯基（例如，1-烯丙基）等。該等基可經 1 至 3 個由鹵原子（例如，氟原子、氯原子、溴

原子、碘原子)、 C_{1-6} 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基)、硝基等選擇的取代基所取代。

【0179】 羧基-保護基的實例包括 C_{1-6} 烷基(例如, 甲基、乙基、丙基, 異丙基、丁基、三級丁基)、 C_{7-11} 芳烷基(例如, 苄基)、苯基、三苯基甲基、矽基(例如, 三甲基矽基、三乙基矽基、二甲基苯基矽基、三級丁基二甲基矽基、三級丁基二乙基矽基、三級丁基二苯基矽基)、 C_{2-6} 烯基(例如, 1-烯丙基)等。該等基可經 1 至 3 個由鹵原子(例如, 氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)、 C_{1-6} 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基)、硝基等選擇的取代基所取代。

【0180】 羰基-保護基的實例包括環狀縮醛(cyclic acetal)例如, 1,3-二噁烷)、非環縮醛(例如、二- C_{1-6} 烷基縮醛)等。

【0181】 巯基-保護基的實例包括 C_{1-6} 烷基、苯基、三苯基甲基、 C_{7-10} 芳烷基(例如, 苄基)、 C_{1-6} 烷基-羰基、苄醯基、 C_{7-10} 芳烷基-羰基(例如, 苄基羰基)、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、 C_{6-14} 芳氧基-羰基(例如, 苯氧基羰基)、 C_{7-14} 芳烷氧基-羰基(例如, 苄氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基)、2-四氫吡喃基、 C_{1-6} 烷基-羰基(例如, 甲胺基羰基、乙胺基羰基)等。該等基可經 1 至 3 個由鹵原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及硝基選擇的取代基所取代。

【0182】 上述的保護基可以依照本身已知的方法除去, 舉例而言, 在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 公司(1980)等說明的方法。舉例而言,

使用酸、鹼、紫外光、聯胺、苯基聯胺、N-甲基二硫代胺基甲酸鈉(sodium N-methyldithiocarbamate)，四丁基氟化鉍、乙酸鉍、三烷基鹵矽基(例如，三甲基碘矽基、三甲基溴矽基等)等的方法，還原方法等。

【0183】 因為化合物(I)及前驅藥，該等的(以下簡稱爲本發明化合物)具有優異的 MCH 受體(特別是，MCH 受體 1)拮抗劑作用，該等是有用於做爲 MCH 引起的疾病的預防或治療劑。

【0184】 再者，本發明化合物也顯示低毒性(例如，心臟毒性(例如，hERG 抑制活性)、磷脂症誘發潛力、急毒性、慢性毒性，基因毒性、生殖毒性、藥物相互作用、致癌性、光毒性)。

【0185】 再者，本發明化合物有優異的口服吸收性。

【0186】 再者，本發明化合物有優異的腦傳遞功能(brain transfer function)。

本發明化合物有優異的代謝安定性。

【0187】 因此，本發明化合物可做爲 MCH 引起的疾病等的預防或治療劑而可對哺乳動物(例如，大鼠、小鼠、天竺鼠、兔、羊、馬、豬、牛、猴、人)安全施用。

【0188】 MCH 引起的疾病包括，舉例而言，肥胖症[例如，惡性肥大細胞增生病(malignant mastocytosis)、外因性肥胖症、胰導功能亢進性肥胖症、原生質增生性肥胖症、腦垂體脂肪過多症(hypophyseal adiposity)，原生質減少性肥胖症(hypoplastic obesity)、甲狀腺機能減退性肥胖症、

下視丘(hypothalamic)肥胖症、症狀性肥胖症、嬰兒肥胖症、上體肥胖症、飲食性肥胖症，性腺機能減退性肥胖症，系統性肥大細胞增多症(systemic mastocytosis)，單純性肥胖症、中心性肥胖症等]，過食症(hyperphagia)、情緒障礙、性功能障礙、憂鬱、焦慮等。

本發明化合物是也有用於做為生活方式關聯的疾病例如糖尿病(例如，第一型糖尿病，第二型糖尿病，妊娠期糖尿病，肥胖型糖尿病，臨界性糖尿病)、葡萄糖耐受不良(IGT)、糖尿病併發症(例如，糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變)、高脂血症(例如，高三酸甘油酯血症、高血膽固醇症、高血 LDL-膽固醇症、低血 HDL-膽固醇症、餐後高脂血症)、動脈硬化症、膝關節炎、代謝症候群等的預防或治療藥劑。

【0189】 再者，本發明化合物也有用於做為食慾抑制劑。

【0190】 本發明化合物也可併用食療(例如，糖尿病食療)，或運動治療。

【0191】 本發明化合物可用於預防或治療由於黑色素或黑色素細胞不正常的色素沉著障礙。在這裡，色素沉著障礙可以提示色素增生、色素減少等。關於色素增生，可提示抗腫瘤劑引起的藥物色素沉著等；著色病及與疾病相連的色素機能不全，例如可以提示內分泌代謝障礙(例如，艾迪森氏病(Addison's disease))、基因疾病、慢性肝病、腎衰竭、黑色棘皮症(acanthosis nigricans)，硬皮症

(systemic scleroderma) 等；等。關於色素減少，可以提示苯酮尿症(phenylketonuria)，全身性的或局部性的白化症、葉狀白斑病或與結節性硬化症(tuberous sclerosis)相連的尋常性白斑病(leukoderma vulgaris)；與全身性的硬皮症(scleroderma)相關的脫色等。

【0192】 本發明化合物在美容目的上可用於預防或治療色素沉著異常(dyspigmentation)引起的黃褐斑(chloasma)、雀斑(ephelides)，曬斑(sunburn)等；並再有，色素過度沈著症(hyperpigmentation)或色素沉著不足。

【0193】 本發明化合物本身或做為醫藥組成物(在本說明書中有時簡稱為“本發明藥物”)以本身已知的方法與藥學上可接受的載體共同配合做為製劑，舉例而言，如在日本藥局方所說明的方法。

【0194】 藥學上可接受的載體的實例包括各種慣用的做為製劑材料的有機或無機載體物質，舉例而言，可以提示用於固體製劑的賦形劑、潤滑劑、黏合劑及崩壞劑；用於液體製劑的溶媒、助溶劑、懸浮劑、等張力劑、緩衝劑及舒緩劑等。如需要，在配製製劑時可使用添加劑例如防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑，潤濕劑等。

【0195】 賦形劑的實例包括乳糖、蔗糖，D-甘露糖醇、澱粉、玉米澱粉、結晶性纖維素及輕質無水矽酸。

【0196】 潤滑劑的實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石及膠體氧化矽。

【0197】 黏合劑的實例包括結晶性纖維素、蔗糖、D-甘露糖醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、澱粉、蔗糖、明膠、甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉。

【0198】 崩壞劑的實例包括澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉及低取代羥丙基纖維素(L-HPC)。

【0199】 溶媒的實例包括注射用水、醇類、丙二醇、聚乙二醇(macrogol)、麻油及玉米油。

【0200】 助溶劑的實例包括聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苄酸苄酯、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉及檸檬酸鈉。

【0201】 懸浮劑的實例包括界面活性劑例如硬脂基三乙醇胺、月桂基硫酸鈉、月桂基胺基丙酸、卵磷脂、氯化苄二甲烴銨(benzalkonium chloride)，苄索氯銨(benzethonium chloride)，單硬脂酸甘油酯等；親水性聚合物例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮，羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等。

【0202】 等張力劑的實例包括葡萄糖、D-山梨糖醇、氯化鈉、甘油及D-甘露糖醇。

【0203】 緩衝劑的實例包括緩衝劑例如磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等。

【0204】 舒緩劑的實例包括苄醇。

【0205】 防腐劑的實例包括對羥苄酸酯、氯丁醇、苄醇、苯乙醇、去氫乙酸及山梨酸。

【0206】 抗氧化劑的實例包括亞硫酸鹽及抗壞血酸。

【0207】 著色劑的實例包括水溶性食品焦油色素(例如，食用色素例如食用色素紅色 2 號及 3 號，食用色素黃色 4 號及 5 號、食用色素藍色 1 號及 2 號等)，水-不溶性色澱色素(例如，前述的水溶性食品焦油色素的鋁鹽)，及天然色素(例如， β -胡蘿蔔素、葉綠素、紅色氧化鐵)。

【0208】 甜味劑的實例包括糖精鈉、甘草酸二鉀、阿斯巴甜及甜菊。

【0209】 吸附劑的實例包括多孔性澱粉、矽酸鈣(商品名：Florite RE)，鎂鋁偏矽酸鹽(商品名：Neusilin)及輕質無水矽酸(商品名：Syllysia)。

【0210】 潤濕劑的實例包括單硬脂酸丙二醇酯、單油酸山梨醇酯、單月桂酸二乙二醇酯及聚氧伸乙基月桂基醚。

【0211】 本發明藥物的劑型的實例包括片劑(包括糖衣片劑、薄膜覆蓋片劑、舌下片劑，口腔崩壞片劑、口腔片劑等)、丸劑、粉末、顆粒、膠囊(包括軟膠囊、微膠囊)、錠劑、糖漿劑、液劑、乳劑、懸浮劑、控制釋出製劑(例如，立即釋出製劑，持續釋出製劑、持續釋出微膠囊)、氣霧劑、膜劑(例如，口腔崩壞膜劑、口腔黏膜貼膜劑)、注射劑(例如，皮下注射劑、靜脈注射劑、肌內注射劑、腹膜內

注射劑、點滴式灌注)、經皮吸收型製劑、軟膏、化妝水、貼布製劑、栓劑(例如，直腸栓劑、陰道栓劑)、丸粒、鼻內製劑、肺製劑(吸入劑)、眼藥水等，而該等可以安全經口服用或非經口服用(例如，靜脈、肌內、皮下、器官內、鼻內、皮內、眼內滴入、大腦內、直腸、陰道、腹膜內及腫瘤內施用、在腫瘤附近施用等及直接施用於病灶)。

【0212】 本發明的藥物中的本發明化合物含量是，舉例而言，本發明藥物總量的約 0.1 至 100 重量%。

【0213】 本發明化合物的劑量是視施用對象、施用路徑、疾病等而適當決定。

【0214】 舉例而言，用於成人肥胖症病人(體重約 60 kg)的本發明化合物的每日口服劑量是約 0.1 至約 500 mg，理想是約 1 至 約 100 mg，更理想是約 5 至約 100 mg。這個量可以一天一次或分成數次(例如，1 至 3 個次)服用。

【0215】 在促進本發明化合物作用(對肥胖症、糖尿病、憂鬱、焦慮等的治療效果)及減少所使用的本發明化合物的量等，以及避免或治療併發症及改善預後的嘗試中，舉例而言，本發明化合物可以合併使用對本發明化合物沒有不良影響的藥學活性成分(以下有時稱為“併用藥物”)。這種併用藥物的實例包括“糖尿病治療劑”、“糖尿病併發症治療劑”、“抗肥胖症劑”、“高血壓治療劑”、“高血脂症治療劑”、“抗動脈硬化劑”、“抗血栓劑”、“利尿劑”、“關節炎治療劑”、“抗焦慮劑”、“抗憂鬱劑”、“精神神經症劑”，“睡眠誘導劑”等。

該等併用藥物可以是低分子量化合物，或高分子量蛋白質、多胜肽、抗體、疫苗等。

【0216】 上述的“糖尿病治療劑”的實例包括胰島素製劑(例如，由牛及豬的胰臟萃取的動物胰島素製劑；使用大腸桿菌(*Escherichia coli*)或酵母基因合成的人胰島素製劑；鋅胰島素；魚精蛋白鋅胰島素(protamine zinc insulin)；胰島素片段或衍生物(例如，INS-1)、口服胰島素製劑)，胰島素敏化劑(例如，吡格列酮(pioglitazone)或其鹽(理想是鹽酸鹽)、羅格列酮(rosiglitazone)(商品名：梵帝雅(Avandia))或該等的鹽(理想是順丁烯二酸鹽)，邁特利達森(Metaglidasen)、AMG-131、巴格列酮(Balaglitazone)，MBX-2044、利格列酮(Rivoglitazone)、阿格列扎(Aleglitazar)、西格列他(Chiglitazar)、洛貝格列酮(Lobeglitazone)、PLX-204，PN-2034、GFT-505、THR-0921，在WO2007/013694、WO2007/018314、WO2008/09363或WO2008/099794)說明的化合物、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如，伏格列波糖(voglibose)、阿卡糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate))，雙胍類(biguanides)(例如，每福敏(metformin)、丁福明(buformin)或該等的鹽(例如，鹽酸鹽、反丁烯二酸鹽，琥珀酸鹽)、胰島素促泌素(secretagogues)(例如，磺醯基脲(例如，甲苯磺丁脲(tolbutamide)、糖必鎮(glibenclamide)、格列奇特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、杜拉唑胺(tolazamide)、乙醯苯磺醯環己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopyramide)，格列美脲

(glimepiride)、克吡嘧(glipizide)、格列丁唑(glybuzole))、瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)或其鈣鹽水合物)、二胜肽基胜肽酶(dipeptidyl peptidase) IV 抑制劑(例如,阿洛利停(Alogliptin)或其鹽(理想是苧酸鹽)、維格列汀(Vildagliptin)、西他列汀(Sitagliptin)、沙薩列汀(Saxagliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、曲格列汀(Trelagliptin)或其鹽(理想是,琥珀酸鹽)、 β 3 促效劑(例如、N-5984)、GPR40 促效劑(例如,法西利泛(fasiglifam)或其水合物(理想是,0.5 水合物)、在 WO 2004/041266、WO 2004/106276、WO 2005/063729、WO 2005/063725、WO 2005/087710、WO 2005/095338、WO 2007/013689 或 WO 2008/001931) 說明的化合物, GLP-1 受體促效劑(例如, GLP-1、GLP-1MR 劑、利拉魯肽(Liraglutide)、艾塞那肽(exenatide)、AVE-0010、BIM51077、Aib(8,35)hGLP-1(7, 37)NH₂、CJC-1131、阿必魯泰(Albiglutide))、澱粉素(amylin)促效劑(例如,普蘭林肽(pramlintide))、磷酸酪胺酸磷酸酶(phosphotyrosine phosphatase)抑制劑(例如,鈣酸鈉)、葡萄糖生成作用(gluconeogenesis)抑制劑(例如,肝醣磷酸化酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、升糖素拮抗劑、FBP 酶抑制劑)、SGLT2(鈉-葡萄糖共運輸劑 2)抑制劑(例如,達格列淨(Depagliflozin)、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、瑞格列淨(Remogliflozin)、ASP1941))、SGLT1 抑制劑、11 β -

羥基類固醇脫氫酶(hydroxysteroid dehydrogenase)抑制劑(例如， BVT-3498、INCB-13739)、脂聯素(adiponectin)或其促效劑、IKK 抑制劑(例如， AS-2868)、瘦體素(leptin)抗力增進藥物、生長激素抑制素(somatostatin)受體促效劑、葡萄糖激酶活化劑(例如， Piragliatin、AZD1656、AZD6370、TTP-355、在 WO2006/112549、WO2007/028135、WO2008/047821、WO2008/050821、WO2008/136428 或 WO2008/156757)說明的化合物、GIP(葡萄糖依賴性促胰島素肽)、GPR119 促效劑(例如， PSN821)、FGF21、FGF 同類物等。

【0217】 上述的“糖尿病併發症治療劑”的實例包括醛醣還原酶抑制劑(例如，托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、唑泊司他(zopolrestat)、非達司他(fidarestat)、CT-112、雷尼司他(ranirestat)(AS-3201)、利多司他(lidorestat))、神經營養素(Neurotrophic factor)及其增進藥物(例如、NGF、NT-3、BDNF 及在 WO01/14372 說明的神經營養因子(neurotrophin)製造/分泌促進劑(例如，4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑)、在 WO2004/039365)說明的化合物、PKC 抑制劑(例如，魯伯斯塔甲磺酸鹽(Ruboxistaurin mesylate))、GE 抑制劑(例如，LT946、N-苳醯噻唑溴化物(N-phenacylthiazolium bromide)(ALT766)、EXO-226，鹽酸吡哆胺(Pyridorin)、吡哆胺(pyridoxamine))、GABA 受體促效劑(例如，加巴噴丁(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin))、血清素(serotonin)-正腎上腺素(noradrenaline)再吸收抑制劑(例如，杜洛西汀

(duloxetine)、鈉通道抑制劑(例如，拉科醯胺(lacosamide))、活性氧捕捉劑(例如，硫辛酸(thioctic acid))、大腦血管舒張劑(cerebral vasodilators)(例如，泰必利(tiapride)、美西律(mexiletine))、生長激素抑制素受體促效劑(例如，BIM23190)、細胞凋亡信號調控激酶-1(apoptosis signal-regulating kinase-1)(ASK-1)抑制劑等。

【0218】 上述的“抗肥胖症劑”的實例包括單胺吸收抑制劑(例如，芬他命(phentermine)、西布曲明(sibutramine)、氯苯咪吡啶(mazindol)、氟西汀(floxetine)、特索芬辛(tesofensine))、血清素 2C 受體促效劑(例如，氯卡色林(lorcaserin))、血清素 6 受體拮抗劑、組織胺 H3 受體拮抗劑、GABA-調變劑(例如，妥泰(topiramate))、神經胜肽 Y(Neuropeptide Y)拮抗劑(例如，韋利貝特(velneperit))、大麻素(cannabinoid)受體拮抗劑(例如，利莫那班(rimonabant)、泰倫那班(taranabant))、飢餓素拮抗劑、飢餓素受體拮抗劑、飢餓素醯化酶抑制劑、鴉片類物質(opioid)受體拮抗劑(例如，GSK-1521498)、食慾素(orexin)受體拮抗劑、黑皮質素 4(melanocortin 4)受體促效劑、 11β -羥基類固醇去氫酶(11β -hydroxysteroid dehydrogenase)抑制劑(例如，AZD-4017)、胰脂酶(pancreatic lipase)抑制劑(例如，奧利司他(orlistat)、西替利司他(cetilistat))、 β -3 促效劑(例如，N-5984)、二醯基甘油醯基轉移酶 1(diacylglycerol acyltransferase 1)(DGAT1)抑制劑s、乙醯輔酶 A 羧基酶(acetyl CoA carboxylase)(ACC)抑制劑、硬脂醯基輔酶 A 脫

飽和酶(stearoyl-CoA desaturation enzyme)抑制劑、微粒體三酸甘油酯轉移蛋白質(microsomal triglyceride transfer protein)抑制劑(例如，R-256918)、Na-葡萄糖共同運輸載體抑制劑(例如，JNJ-28431754、瑞格列淨(remogliflozin))、NF- κ B 抑制劑(例如，HE-3286)、PPAR 促效劑(例如，GFT-505、DRF-11605)、磷酸酪胺酸磷酸酶(phosphotyrosine phosphatase)抑制劑(例如，鈆酸鈉、Trodusquemine)、GPR119 促效劑(例如，PSN-821)、葡萄糖激酶活化劑(例如，ZD-1656)、瘦體素(leptin)、瘦體素衍生物(例如，美曲普汀(metreleptin)、CNTF(睫狀節神經細胞營養因子(ciliary neurotrophic factor))、BDNF(大腦衍生神經營養因子)、膽囊收縮素(cholecystokinin)促效劑、類升糖素胜肽-1(glucagon-like peptide-1, (GLP-1))製劑(例如，由牛及豬的胰臟萃取的動物 GLP-1 製劑；使用大腸桿菌、酵母基因合成的人 GLP-1 製劑；GLP-1 的片段或衍生物(例如，艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide))、澱粉素(amylin)製劑(例如，普蘭林肽(pramlintide)、C-2307)、神經胜肽 Y 促效劑(例如，PYY3-36、PYY3-36 的衍生物、奧尼匹肽(obinipitide)、TM-30339、TM-30335)、調酸素(oxyntomodulin)製劑：FGF21 製劑 s(例如，由牛及豬的胰臟萃取的動物 FGF21 製劑；使用大腸桿菌、酵母基因合成的人 FGF21 製劑；FGF21 的片段或衍生物)、食慾抑制劑(例如，P-57)等。

【0219】 上述的“高血壓治療劑”的實例包括血管收縮素轉換酶(angiotensin converting enzyme)抑制劑(例

如，卡托普利(captopril)、伊那拉普利(enalapril)、地拉普利(delapril)、血管收縮素 II(angiotensin II)拮抗劑(例如，坎地沙坦西酯(candesartan cilexetil)、坎地沙坦、洛沙坦(losartan)、洛沙坦鉀(losartan potassium)、依普羅沙坦(eprosartan)、巰沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、艾比沙坦(irbesartan)、他索沙坦(tasosartan)、奧美沙坦(olmesartan)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、阿齊沙坦(azilsartan)、阿齊沙坦酯(azilsartan medoxomil)、鈣拮抗劑(例如，曼尼待平(manidipine)、尼菲得平(nifedipine)、安洛待平(amlodipine)、依福地平(efonidipine)、尼卡地平(nicardipine)、西尼地平(cilnidipine))、 β 阻斷劑(β -blockers)(例如，美托普洛(metoprolol)、阿替洛爾(atenolol)、普潘奈(propranolol)、卡維地洛(carvedilol)、丙洛(pindolol)、克尼汀(clonidine)等。

【0220】 上述的“高血脂症治療劑”的實例包括 HMG-CoA 還原酶抑制劑(例如，普伐他丁(pravastatin)、辛伐他丁(simvastatin)、洛維汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐地汀(fluvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)或其鹽(例如，鈉鹽、鈣鹽))、角鯊烯合成酶(squalene synthase)抑制劑(例如，在 WO97/10224 說明的化合物、舉例而言，N-[[[(3R,5S)-1-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,5-四氫-4,1-苯並氧氮雜環庚三烯-3-基]乙醯基]哌啶-4-乙酸)、貝特(fibrate)化合物(例如，苯紮貝特

(bezafibrate)、氯貝特(clofibrate)、雙貝特(simfibrate)、克利貝特(clinofibrate))、陰離子交換樹脂(例如，消膽胺cholestyramine)、剖巴可(probucol)、菸鹼酸藥物(例如，尼可莫爾(nicomol)、戊四煙酯(niceritrol)、煙酸(Niaspan))、廿六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、植物固醇(phytosterol)(例如，豆固醇(soysterol)、 γ -米糠醇(γ -oryzanol)、膽固醇吸收抑制劑(例如，艾澤庭(Zetia))、CETP抑制劑(例如，達塞曲匹(dalcetrapib)、膽固醇脂轉移蛋白阻滯劑(anacetrapib))、 ω -3 脂肪酸製劑(例如， ω -3-酸乙酯90)等。

【0221】 上述的“抗動脈硬化劑”的實例包括醯基輔酶 A 膽固醇醯基轉移酶(ACAT) 抑制劑(例如，K-604)、LpPLA2 抑制劑(例如，darapladib、利拉地(rilapladib))、FLAP 抑制劑(例如，AM103、AM803 等)、5LO 抑制劑(例如，VIA-2291)、sPLA2 抑制劑 s(例如，A-002)、apoAI 擬似胜肽(mimetic peptides)(例如，D4F)、HDL 製劑(例如，CSL-111)等。

【0222】 上述的“抗血栓劑”的實例包括肝素(例如，肝素鈉、肝素鈣、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、達肝素鈉(dalteparin sodium)、華法林(warfarin)(例如，華法林鉀)、抗凝血酶藥物(例如，阿加曲班(argatroban)、達比加群(dabigatran)、FXa 抑制劑(例如，利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、伊多塞班(edoxaban)、YM150、在 WO02/06234、WO2004/048363、WO2005/030740、WO2005/

058823 或 WO2005/113504)說明的化合物、血栓溶解劑(thrombolytic agent)(例如，尿激酶(urokinase)、替索激酶(tisokinase)、阿太普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、孟替普酶(monteplase)、帕米普酶(pamiteplase))、血小板凝集(platelet aggregation)抑制劑(例如，鹽酸噻氯匹啉(ticlopidine hydrochloride)、氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、E5555、SHC530348、西洛他唑(cilostazol)、二十六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、貝前列素鈉(beraprost sodium)、鹽酸沙格雷酯(sarpogrelate hydrochloride)等。

【0223】 上述的“利尿劑”的實例包括黃嘌呤(xanthine)衍生物(例如，可可鹼水楊酸鈉(theobromine sodium salicylate)、可可鹼水楊酸鈣)、噻嗪類(thiazide)製劑(例如，乙噻嗪(ethiazide)、環戊氯噻嗪(cyclopenthiazide)、三氯噻嗪(trichlormethiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氫氟甲噻嗪(hydroflumethiazide)、苄基氫氯噻嗪(benzyl hydrochlorothiazide)、戊氟噻嗪(penflutizide)、多噻嗪(polythiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide))、抗醛固酮(antialdosterone)製劑(例如，螺環固醇內酮(spironolactone)、氨苯蝶啶氫氯噻嗪(triamterene))、碳酸酐酶(carbonic anhydrase)抑制劑(例如，乙醯偶氮胺(acetazolamide))、氯苯磺醯胺(chlorobenzenesulfonamide)製劑(例如，氯噻酮(chorthalidone)、美夫西特(mefruside)、吲達帕胺(indapamide))、阿左噻米(zosemide)、異山梨糖醇酐酯(isosorbide)、埃洒克林酸(ethacrynic acid)、吡咯他尼

(piretanide)、布美他尼(bumetanide)、呋塞米(furosemide)等。

【0224】 上述的“關節炎治療劑”的實例包括布洛芬(ibuprofen)等。

【0225】 上述的“抗焦慮劑”的實例包括阿普唑侖(alprazolam)、依替唑侖(etizolam)、奧沙唑侖(oxazolam)、坦度螺酮(tandospirone)、氯惡唑侖(cloxazolam)、氯噻西泮(clotiazepam)、氯氮卓二鉀(clurazepate dipotassium)、甲氯二氮卓(chlordiazepoxide)、地西泮(diazepam)、氟地西泮(fludiazepam)、氟他唑侖(flutazolam)、氟硝西泮(flutoprazepam)、普拉西泮(prazepam)、溴西泮(bromazepam)、美沙唑侖(mexazolam)、美達西泮(medazepam)、氯氟卓乙酯(ethyl loflazepate)、勞拉西泮(lorazepam)等。

【0226】 上述的“抗憂鬱劑”的實例包括三環抗憂鬱劑(例如，鹽酸伊米胺(imipramine)、曲米帕明(trimipramine)、氯米帕明(clomipramine)、阿米替林(amitriptyline)、去甲替林(nortriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、洛非帕明(lofepramine)、度琉平(dosulepin)、地昔帕明(desipramine))、四環抗憂鬱劑(例如，馬普替林片(maprotiline)、米塞林(mianserin)、setiptiline)、司普替林(selective))、血清素攝取抑制劑(例如，氟西汀(fluxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、依地普侖(escitalopram))、血清素-正腎上腺攝取抑制劑(例如，米那普侖(milnacipran)、度洛西汀(duloxetine)、文拉法辛(venlafaxine))、曲唑酮(trazodone)、米氮平(mirtazapine)、

嗎氯貝胺(moclobemid)等。

【0227】 上述的“精神神經症劑”的實例包括 典型的抗精神病劑(例如，氯米帕明(clocapramine)、氯丙吡(chlorpromazine)、苯巴比妥(phenobarbital)、舒托必利(sultopride)、硫必利(tiapride)、鹽酸硫代利噻(thioridazine)、醯胺呱啉酮(floropipamide)、莫沙帕明(mosapramine)、莫哌隆(moperone)、奧昔哌汀(oxypertine)、卡比米吡(carpipramine)、螺哌隆(spiperone)、舒必利 sulpiride、佐替平(zotepine)、替米哌隆(timiperone)、奈莫必利(nemonapride)、氟哌啶醇(haloperidol)、呱咪清(pimozide)、丙氯拉吡(prochlorperazine)、哌氯吡(propericiazine)、溴哌醇(bromperidol)、羥呱氯丙吡(perphenazine)、氟非那吡順丁烯酸酯(fluphenazine maleate)、咪唑立賓(mizoribine)、左旋甲丙吡(levomepromazine))、典型的抗精神病劑(例如，哌羅匹隆(perospirone)、奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、理思必妥(risperidone)、氯氮平(clozapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、齊拉西酮(ziprasidone)、布南色林(blonanserin)、魯拉西酮(lurasidone))等。

【0228】 上述的“睡眠誘導劑”的實例包括拉米替隆(Ramelteon)、 γ -氨基丁酸能系催眠劑(GABAergic hypnotics)(例如，伯替唑他(brotizolam)、艾司唑侖(estazolam)、氟西泮(flurazepam)、硝西泮(nitrazepam)、三唑侖(triazolam)、氟耐妥眠(flunitrazepam)、氯甲西泮(lormetazepam)、利馬扎封(rilmazafone)、夸西泮(quazepam)、佐匹克隆(zopiclone)、

艾司佐匹克隆(eszopiclone)、柔皮典(zolpidem)、唑吡坦(zaleplon)、茚地普隆(indiplon)、加波沙朵(gabaxadol)); 非 γ -氨基丁酸能系催眠劑(例如, 依利色林(eplivanserin)、普魯色林(pruvanserin)、苯海拉明(diephenhydramine)、曲唑酮(trazodone)、多塞平(doxepin))等。

【0229】 前述的合併用藥的施用時間沒有限定, 本發明化合物及合併用藥對施用對象可以同時施用, 或可以交錯時間使用。合併用藥的劑量可以依照臨床上使用的劑量, 並可以依照施用對象、施用路徑、疾病、組合等適當選擇而決定。

【0230】 施用合併用藥的型態是沒有特別限定, 本發明化合物及合併用藥只需要在施用時組合。這種施用型態的實例包括下述的型態:

- 1) 施用將本發明化合物及合併用藥同時處理而得到的單一製劑,
- 2) 將本發明化合物及合併用藥兩種製劑, 其係為分別製造, 經由同一施用路徑同時施用,
- 3) 將本發明化合物及合併用藥兩種製劑, 其係為分別製造, 由同一施用路徑以交錯方式施用,
- 4) 將本發明化合物及合併用藥兩種製劑, 其係為分別製造, 經由不同的施用路徑同時施用,
- 5) 將本發明化合物及合併用藥兩種製劑, 其係為分別製造, 經由不同的施用路徑以交錯方式施用(例如, 以本發明化合物及合併用藥的順序, 或以相反的順序施用)等。

【0231】 本發明化合物與合併用藥的組合比率可以視施用對象、施用路徑、疾病等而適當選擇。

(實施例)

【0232】 下面將本發明參照下述的實施例、試驗例及配方例詳細說明，但本發明不受實施例所限制，本發明可以在本發明的適用範圍內修改。

下述的實施例中的“室溫”通常是約 10℃ 至約 35℃。如無另外註明，混合溶媒的比率是表示容積混合比率，如無另外註明，%是表示重量%。

【0233】 在矽膠管柱層析法中，NH 表示使用胺基丙基矽烷結合的矽膠。在 HPLC (高性能液相層析法)，C18 表示使用十八烷基結合的矽膠。如無另外註明，溶媒混合比率是容積混合比率。

【0234】 在下述的實施例中，使用下述的代號。

DMSO： 二甲基亞砷

CDCl₃： 氘化三氯甲烷

DMF： N,N-二甲基甲醯胺

DMA： N,N-二甲基乙醯胺

【0235】 ¹H NMR(正子核磁共振光譜)是以傅立葉變換核磁共振儀測定。分析是使用 CD/SpecManager(商品名)等。非常微小的表示羥基、胺基等正子之波峰並未顯示。

MS (質譜)是以 LC/MS (液相層析/質譜儀)測定。離子化方法是使用 ESI(電噴灑離子化法)方法或 APCI(大氣壓力化學離子化)方法做為離子化方法。數據表示測定值。

【0236】 實施例 1

4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

A) 5-溴-2,3-二甲基-2H-吡啶

在 5-溴-3-甲基-1H-吡啶(4.25 g)在乙酸乙酯(100 ml)之溶液中在室溫下添加三甲基氧鎢四氟硼酸鹽(4.47 g)。並將該混合物在同一溫度下攪拌 5 小時。在所得的反應混合物中添加 1M 氫氧化鈉水溶液，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮而得標題化合物(3.65 g).

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 2.58 (3H, s), 4.04 (3H, s), 7.25 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.94 (1H, s).

【0237】 B) 4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

將 5-溴-2,3-二甲基-2H-吡啶(287 mg)，4-[(4-氯苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮(300 mg)、碳酸鉀(528 mg)、碘化銅(I) (242 mg) 及 N,N' -二甲基乙二胺(112 mg)在 DMSO(10 ml)的懸液於 150°C 攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫、加入於 28%氨水，並以 1:1 的乙酸乙酯與四氫呋喃的混合溶媒萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)精製而得標題化合物(150 mg).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (3H, s), 4.07 (3H, s),

5.15 (2H, s), 5.97 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.09 (1H, dd, $J = 7.6, 2.3$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.47-7.55 (5H, m), 7.60 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.65 (1H, s).

【0238】 實施例 2

4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

A) 5-溴-2-乙基-3-甲基-2H-吡啶

在 5-溴-3-甲基-1H-吡啶(8.44 g)在乙酸乙酯(100 ml)之溶液中，在室溫下滴入三乙基氧鎢四氟硼酸鹽 (1M 二氯甲烷溶液，60 ml)，並將該混合物在同一溫度下攪拌過夜。在該反應混合物中添加 1 M 氫氧化鈉水溶液，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(NH，己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(1.3 g)。MS (ESI⁺): $[M+H]^+$ 240.0.

【0239】 B) 4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 5-溴-2-乙基-3-甲基-2H-吡啶(200 mg)，4-[(4-氯苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮(158 mg)及碳酸鉀(347 mg)在 1,4-二噁烷(10 ml)之溶液中添加碘化銅(I)(64 mg)及反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(47 mg)，並將該混合物在 110°C 下攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並在減壓下濃縮。在殘渣中添加二氯甲烷及水，並將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣

以矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇)精製而得標題化合物 (36 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 394.2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.62 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.15 (2H, s), 5.96 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.08 (1H, dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 9.1, 1.9$ Hz), 7.50 (4H, s), 7.55 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

【0240】 實施例 3

4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(3-甲基-2-丙基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

A) 5-溴-3-甲基-2-丙基-2H-吡啶

在 60% 氫化鈉 (85 mg) 在 N,N -二甲基甲醯胺 (10 ml) 的懸液中，在 0°C 下添加 5-溴-3-甲基-1H-吡啶 (500 mg) 在 N,N -二甲基甲醯胺 (1 ml) 的溶液，並將該混合物在同一溫度下攪拌 30 分鐘。在所得的反應混合物中添加碘丙烷 (0.35 ml)，並將該混合物在室溫下攪拌 3 小時。在反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物 (100 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.83-0.87 (3H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.59 (3H, s), 4.29 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 1.6$

Hz).

【0241】 B) 4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(3-甲基-2-丙基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 5-溴-3-甲基-2-丙基-2H-吡啶(110 mg), 4-[(4-氯苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮(82 mg)及碳酸鉀(179 mg)在 1,4-二噁烷(5 ml)的溶液中, 添加碘化銅(I)(32 mg)及反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(24 mg), 並將該混合物在 110°C 攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 並在減壓下濃縮。在殘渣中添加二氯甲烷及水, 並將有機層以飽和食鹽水清洗, 以無水硫酸鈉乾燥, 並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇)精製而得標題化合物(60 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 408.0.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.86 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.86-1.92 (2H, m), 2.62 (3H, s), 4.32 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.15 (2H, s), 5.96 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.08 (1H, dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz), 7.50 (4H, s), 7.55 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 1.4$ Hz).

【0242】 實施例 4

1-[(5-{4-[(4-氯苄基)氧基]-2-側氧基吡啶-1(2H)-基}-3-甲基-2H-吡啶-2-基)甲基]環丙烷甲腈

A) (1-氰基環丙基)甲基 4-甲基苯磺酸酯

在 1-(羥甲基)環丙烷甲腈(1.0 g)在二氯甲烷(15 ml)的溶液中, 在 0°C 下添加吡啶(4.1 ml), 並將該混合物在同一

溫度下攪拌 15 分鐘。在所得的反應混合物滴入對甲苯硫醯基氯(3.9 g)，並將該混合物在室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，添加水，並將該混合物以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(1 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (2H, dd, $J = 7.6, 5.7$ Hz), 1.33-1.37 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.98 (2H, s), 7.36 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

【0243】 B) 1-[(5-溴-3-甲基-2H-吡啶-2-基)甲基]環丙烷甲腈

在 60%氫化鈉(143 mg)在 N,N -二甲基甲醯胺(3 ml)的懸液中，在 0°C 下添加 5-溴-3-甲基-1H-吡啶(500 mg)在 N,N -二甲基甲醯胺(1 ml)的溶液，並將該混合物在同一溫度下攪拌 30 分鐘。在所得的反應混合物中添加 4-甲基苯磺酸(1-氰基環丙基)甲基酯(420 mg)，並將該混合物在室溫下攪拌 16 小時。在反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，並將該混合物以二氯甲烷萃取。並將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(60 mg).

MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290.4.

【0244】 C) 1-[(5-{4-[(4-氯苄基)氧基]-2-側氧基吡啶-1(2H)-基}-3-甲基-2H-吡啶-2-基)甲基]環丙烷甲腈

依照實施例 2，步驟 B 並使用 1-[(5-溴-3-甲基-2H-吡啶-2-基)甲基]環丙烷甲腈而得到標題化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 445.2.

【0245】 實施例 5

4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

A) 5-溴-2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶

在 1-(5-溴-2-硝苄基)乙酮(4.0 g)在甲苯(41 ml)的溶液中在室溫下添加環丙胺(2.3 ml)及四異丙基氧化鈦(IV)(14.4 ml)，並將該混合物於 60°C 下攪拌 17 小時。將反應混合物濃縮，在殘渣中添加亞磷酸三乙基酯(8.4 ml)，並將該混合物在 150°C 下攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻，並以乙酸乙酯稀釋，並添加 1 M 氫氧化鈉水溶液。將所得的不溶性固體過濾除去，並將濾液以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(2.6 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13 (2H, d, J = 5.3 Hz), 1.25 (2H, brs), 2.67 (3H, s), 3.87-3.97 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.94 (1H, s).

【0246】 B) 4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 5-溴-2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶(320 mg)，4-[(4-氯苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮(200 mg)及碳酸鉀(352 mg)在 DMSO

(20 ml)的懸液中，添加碘化銅(I) (162 mg)及 N,N' -二甲基乙二胺(112 mg)，並將該混合物在微波照射下於 150℃ 下反應 1 小時。將反應混合物加入於 28%氨水，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)精製並由乙酸乙酯再結晶而得標題化合物(134 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 406.3.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09-1.18 (2H, m), 1.22-1.30 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.96 (1H, dt, $J = 7.4, 3.6$ Hz), 5.15 (2H, s), 5.97 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.09 (1H, dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 9.1, 2.0$ Hz), 7.49-7.55 (5H, m), 7.58 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 2.0, 0.7$ Hz).

【0247】 實施例 6

1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[(4-氟苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮

在 5-溴-2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶(2.0 g)，4-[(4-氟苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮(1.7 g)及碳酸鉀(3.3 g)在 DMSO (20 ml)的懸液中，添加碘化銅(I)(1.5 g)及 N,N' -二甲基乙二胺(0.7 g)，並將該混合物於 150℃ 下攪拌 3 小時。將反應混合物加入於 28%氨水，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)精製並由乙酸乙酯再結晶而得標題化合物(2.17 g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 390.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.14 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 1.27 (2H, brs), 2.70 (3H, s), 3.95 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 5.13 (2H, s), 5.98 (1H, brs), 6.08 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.26 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.49-7.61 (4H, m), 7.65 (1H, s).

【0248】 實施例 7

4-(苄氧基)-1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 5-溴-2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶 (187 mg), 4-(苄氧基)吡啶-2(1H)-酮 (100 mg) 及碳酸鉀 (206 mg) 在 DMSO (20 ml) 的懸液中, 添加碘化銅(I) (95 mg) 及 N,N' -二甲基乙二胺 (65.7 mg), 並將該混合物在 150°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物加入於 28% 氨水, 並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗, 以無水硫酸鎂乾燥, 並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)精製並由乙酸乙酯再結晶而得標題化合物 (25 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 372.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10-1.19 (2H, m), 1.26 (2H, d, $J = 3.5$ Hz), 2.70 (3H, s), 3.96 (1H, dt, $J = 7.1, 3.5$ Hz), 5.15 (2H, s), 5.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.09 (1H, dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 9.1, 1.8$ Hz), 7.33 - 7.50 (5H, m), 7.52 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.65 (1H, s).

【0249】 實施例 8

4-[(5-氯噻吩-2-基)甲氧基]-1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

A) 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮

在 4-(苄氧基)-1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮 (256 mg) 在甲醇 (5 ml) 的溶液中，在室溫下添加 10% 鈹碳 (100 mg)，並將該混合物在同一溫度於氫氣環境下攪拌 1 小時。通過矽藻土過濾除去不溶性物質，並將濾液在減壓下濃縮。將所得的殘渣由乙酸乙酯再結晶而得標題化合物 (182 mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 282.3.

【0250】 B) 4-[(5-氯噻吩-2-基)甲氧基]-1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮 (70 mg) 在四氫呋喃 (5 ml) 的溶液中，在室溫下添加 (5-氯噻吩-2-基) 甲醇 (74 mg)，1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (188 mg) 及三丁基膦 (151 mg)，將該混合物在同一溫度下攪拌 3 小時。將反應混合物以矽膠管柱層析法 (甲醇/乙酸乙酯) 精製而得標題化合物 (21 mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 412.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.09-1.18 (2H, m), 1.26 (2H, d, J = 3.0 Hz), 2.70 (3H, s), 3.96 (1H, dt, J = 7.1, 3.4 Hz), 5.29 (2H, s), 5.99-6.07 (2H, m), 7.03-7.13 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.65 (1H, s).

【0251】 實施例 9

4-(苄氧基)-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

將 5-溴-2,3-二甲基-2H-吡啶 (1.85 g), 4-(苄氧基)吡啶-2(1H)-酮 (1.65 g), 碳酸鉀 (3.41 g)、碘化銅(I) (1.57 g) 及 N,N'-二甲基乙二胺 (0.73 g) 在 DMSO (30 ml) 的懸液在 150 °C 下攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並加到 28% 氨水中，並將所得的沉澱過濾收集。將所得的固體以水及二異丙基醚清洗，並在減壓下乾燥而得標題化合物 (1.85 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 346.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.15 (2H, s), 5.98 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.09 (1H, dd, $J = 7.5$, 2.2 Hz), 7.11 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.32-7.50 (5H, m), 7.53 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.65 (1H, s).

【0252】 實施例 10

1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

A) 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮

在 4-(苄氧基)-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮 (1.8 g) 在乙醇 (40 ml) 的溶液中添加 10% 鈹碳 (0.56 g)，並將該混合物在室溫於氫氣環境下攪拌 3 小時。將不溶性物質過濾除去，並將所得的濾液在減壓下濃縮而得標題化合物 (1.04 g)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.60 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.64 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 5.94 (1H, dd, $J = 7.5$, 2.1 Hz), 7.09

(1H, dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.62 (1H, s), 10.80 (1H, brs).

【0253】 B) 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮 (100 mg), [5-(三氟甲基)噻吩-2-基]甲醇 (143 mg)及三苯基膦(308 mg)在四氫呋喃(5 ml)的懸液中, 在 60°C 下添加偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙酯)(275 mg), 並將該混合物在同一溫度下攪拌 3 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水及飽和食鹽水清洗, 以無水硫酸鎂乾燥, 在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)精製而得標題化合物(71 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.03-6.14 (2H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.59-7.71 (3H, m).

【0254】 實施例 11

4-[(4-氯苄基)氧基]-1-{3-甲基-2-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基]-2H-吡啶-5-基}吡啶-2(1H)-酮

A) 5-溴-3-甲基-2-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基]-2H-吡啶

依照實施例 4, 步驟 B 及使用 4-甲基苯磺酸(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基酯而得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 295.2.

【0255】 B) 4-[(4-氯苄基)氧基]-1-{3-甲基-2-[(3-甲基氧雜

環丁烷-3-基)甲基]-2H-吡啶-5-基}吡啶-2(1H)-酮

依照實施例 2，步驟 B 及使用 5-溴-3-甲基-2-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基]-2H-吡啶而得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 450.0.

【0256】 實施例 12

4-[(3-氯苄基)氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮 (50 mg)，(3-氯苄基)甲醇 (56 mg) 及三苯基磷 (154 mg) 在四氫呋喃 (5 ml) 的懸液中，在室溫下添加偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙酯) (138 mg)，並將該混合物在同一溫度下攪拌 3 小時。將反應混合物乙酸乙酯以稀釋，以水及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)精製而得標題化合物 (36 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.1.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.97 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.12 (1H, dd, $J = 7.5$, 2.3 Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.40-7.50 (3H, m), 7.54 (2H, d, $J = 11.3$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.66 (1H, s).

【0257】 實施例 13

4-[[5-(二氟甲基)噻吩-2-基]甲氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

A) 5-(二氟甲基)噻吩-2-甲酸甲酯

在 5-甲醯基噻吩-2-甲酸甲酯 (4.15 g) 在甲苯 (100 ml) 的溶液中，在 0°C 下滴入 N,N-二乙胺基硫三氟化物 (4.83 ml)，並將該混合物在室溫下攪拌過夜。在該反應混合物中添加飽和氫碳酸鈉溶液，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物 (2.23 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (3H, s), 6.83 (1H, t, $J = 55.8$ Hz), 7.27 (1H, brs), 7.69-7.77 (1H, m).

【0258】 B) [5-(二氟甲基)噻吩-2-基]甲醇

在 5-(二氟甲基)噻吩-2-甲酸甲酯 (2.23 g) 在四氫呋喃 (60 ml) 及甲醇 (15 ml) 的混合溶液中，在室溫下添加硼氫化鈉 (2.2 g)，並將該混合物在 60°C 下攪拌 1 小時。反應混合物冷卻至室溫，添加飽和氯化銨水溶液，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物 (1.94 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.85 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.62-6.99 (2H, m), 7.16 (1H, brs).

【0259】 C) 4-{[5-(二氟甲基)噻吩-2-基]甲氧基}-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

依照實施例 10，步驟 B 及使用 [5-(二氟甲基)噻吩-2-基]甲醇而得到標題化合物。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.3.

【0260】 實施例 14

4-[(2-氯苄基)氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

依照實施例 10，步驟 B 及使用(2-氯苄基)甲醇而得到標題化合物。

MS (ESI+)： $[M+H]^+$ 380.3.

【0261】 實施例 15

4-[(3,4-二氯苄基)氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

依照實施例 10，步驟 B 及使用(3,4-二氯苄基)甲醇而得到標題化合物。

MS (ESI+)： $[M+H]^+$ 414.3.

【0262】 實施例 16

4-(1-苯並呋喃-2-基甲氧基)-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮 (50 mg)，1-苯並呋喃-2-基甲醇(58 mg)及三苯基磷(154 mg)在四氫呋喃(5 ml)的懸液中，在室溫下添加偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙酯)(138 mg)，並將該混合物在同一溫度下攪拌 3 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)精製而得標題化合物(16 mg)。

MS (ESI+)： $[M+H]^+$ 386.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.05-6.18 (2H, m), 7.06-7.18 (2H, m), 7.23-7.42 (2H, m), 7.50-7.75 (5H, m).

【0263】 實施例 17

4-(1-苯並噻吩-2-基甲氧基)-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

依照實施例 10，步驟 B 及使用 1-苯並噻吩-2-基甲醇而得到標題化合物。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.1.

【0264】 實施例 18

4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮 (30 mg) 在四氫呋喃 (2 ml) 的溶液中，在室溫下添加 (5-氯吡啶-2-基) 甲醇 (31 mg)，偶氮二甲酸雙 (2-甲氧基乙酯) (55 mg) 及三甲基磷 (1 M 四氫呋喃溶液、235 μ l)，並將該混合物在同一溫度下攪拌 2 小時。將該混合物以乙酸乙酯稀釋，以水及 1 M 氫氧化鈉水溶液及飽和食鹽水清洗，將有機層以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法 (NH, 己烷/乙酸乙酯) 精製並由乙酸乙酯再結晶而得標題化合物 (22 mg)。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.09-1.18 (2H, m), 1.26 (2H, d, $J = 3.4$ Hz), 2.70 (3H, s), 3.92-4.00 (1H, m), 5.23 (2H, s),

5.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.13 (1H, dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 9.1, 1.7$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.03 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.67 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

【0265】 實施例 19

1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-2(1H)-酮

依照實施例 18 及使用(5-氟吡啶-2-基)甲醇而得到標題化合物。

MS (ESI⁺): $[M+H]^+$ 391.3.

【0266】 實施例 20

4-[(4-氯苄基)氧基]-1-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-3-甲基-2H-吡啶-5-基}吡啶-2(1H)-酮

A) 5-溴-2-(2-{[三級丁基(二甲基)sil 基]氧基}乙基)-3-甲基-2H-吡啶

在 5-溴-3-甲基-1H-吡啶(2.0 g)在 N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)的溶液中，在 0°C 下添加(2-溴乙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷(2.5 g)及 60%氫化鈉(682 mg)，並將該混合物在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物加到水中，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(492 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (9H, s), 1.72 (6H, s), 2.77 (3H, s), 4.26 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.60 (2H, t, $J = 5.2$ Hz),

7.44-7.48 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.87 (1H, s).

【0267】 B) 1-[2-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-3-甲基-2H-吡啶-5-基]-4-[(4-氯苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮

依照實施例 5, 步驟 B, 及使用 5-溴-2-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-3-甲基-2H-吡啶及 4-[(4-氯苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮而得到標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -0.04-0.02 (6H, m), 0.90 (9H, s), 2.77 (3H, s), 4.18 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.59 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 5.29 (2H, s), 6.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.22 (1H, dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.63 (4H, s), 7.68 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.79 (1H, s).

【0268】 C) 4-[(4-氯苄基)氧基]-1-[2-(2-羥乙基)-3-甲基-2H-吡啶-5-基]吡啶-2(1H)-酮

在 1-[2-(2-{[三級丁基(二甲基)矽基]氧基}乙基)-3-甲基-2H-吡啶-5-基]-4-[(4-氯苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮 (295 mg) 在四氫呋喃 (5 ml) 的溶液中, 在 0°C 下添加四正丁基氟化銨 (1M 四氫呋喃溶液, 1.13 ml), 並將該混合物在室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物加到水中, 並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水清洗, 以無水硫酸鎂乾燥, 並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法 (NH, 乙酸乙酯/甲醇) 精製而得標題化合物 (221 mg)。
MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.3.

【0269】 D) 4-[(4-氯苄基)氧基]-1-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)]

乙基]-3-甲基-2H-吡啶-5-基]吡啶-2(1H)-酮

在 4-[(4-氯苄基)氧基]-1-[2-(2-羥乙基)-3-甲基-2H-吡啶-5-基]吡啶-2(1H)-酮 (30 mg) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (2 ml) 的溶液中，在 0°C 添加 60% 氫化鈉 (3.51 mg)，並將該混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。在所得的反應混合物中添加 (2-溴乙基) 甲基醚 (15.3 mg)，並將該混合物在室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物加到水中，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法 (NH₄ 己烷/乙酸乙酯) 精製而得標題化合物 (28.1 mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 468.4.

【0270】 實施例 21

4-[(4-氯苄基)氧基]-1-[2-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2H-吡啶-5-基]吡啶-2(1H)-酮

依照實施例 20，步驟 D，及使用碘甲烷而得到標題化合物。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 424.4.

【0271】 實施例 22

1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

A) 5-(三氟甲基)噻吩-3-甲酸甲酯

在 5-碘噻吩-3-甲酸甲酯 (97 g)、碘化銅(I) (137 g) 及六甲基磷酸三醯胺 (251 ml) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (1 L) 的懸液中，在室溫下添加二氟(氟磺醯基)乙酸甲酯 (182 ml)，並將

該混合物在 80°C 於氮環境下攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並將不溶性物質過濾除去。將所得的濾液以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和。將產生的不溶性物質以矽藻土濾去，並將濾液以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/甲苯)精製而得黃色油狀的標題化合物(71.2 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (3H, s) 7.86 (1H, s) 8.23 (1H, d, $J = 1.3$ Hz).

【0272】 B) [5-(三氟甲基)噻吩-3-基]甲醇

在硼氫化鋰 (15.9 g)在四氫呋喃(550 ml)的懸液中，在 0°C 滴入 5-(三氟甲基)噻吩-3-甲酸甲酯(55.1 g)在四氫呋喃(50 ml)的溶液，並將所得的混合物在 50°C 下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至 0°C，倒入於 2 M 鹽酸，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(37.3 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.70 (2H, s), 7.39 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 7.44 (1H, s).

【0273】 C) 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮(50 mg)，[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]甲醇(71 mg)及三苯基膦(154 mg)在四氫呋喃(5 ml)的懸液中，在室溫下添加偶氮二甲酸

雙(2-甲氧基乙酯)(138 mg)，並將該混合物在同一溫度下攪拌 3 小時。在該反應混合物中添加水，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯/甲醇)精製並由乙醇-己烷再結晶而得標題化合物(35 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 420.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (3H, s) 4.07 (3H, s) 5.16 (2H, s) 6.01 (1H, s) 6.09 (1H, d, $J = 7.7$ Hz) 7.11 (1H, d, $J = 9.3$ Hz) 7.54 (1H, d, $J = 8.9$ Hz) 7.60 (1H, d, $J = 7.5$ Hz) 7.65 (1H, s) 7.81 (1H, s) 8.06 (1H, s).

【0274】 實施例 23

4-[(5-溴吡啶-2-基)甲氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮(50 mg)，(5-溴吡啶-2-基)甲醇(74 mg)及三苯基膦(154 mg)在四氫呋喃(5 ml)的懸液中，在室溫下添加偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙酯)(138 mg)，並將該混合物在同一溫度下攪拌 3 小時。在該反應混合物中添加水，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以乙酸乙酯清洗，並由乙醇-己烷再結晶而得標題化合物(51 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 425.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (3H, s), 4.07 (3H, s),

5.21 (2H, s), 5.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.13 (1H, dd, $J = 7.7$, 2.3 Hz), 7.02-7.16 (1H, m), 7.54 (2H, dd, $J = 8.5$, 5.1 Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.15 (1H, dd, $J = 8.3$, 2.3 Hz), 8.75 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)

【0275】 實施例 24

4-[(4-三級丁基苄基)氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮 (100 mg) 在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (2 ml) 的溶液中，在室溫下添加 1-(溴甲基)-4-(三級丁基)苯 (98 mg) 及碳酸鉀 (108 mg)，並將該混合物在同一溫度下攪拌 18 小時。將該反應混合物加到水中，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法 (NH, 乙酸乙酯/甲醇) 精製並由乙酸乙酯再結晶而得標題化合物 (40 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 402.4.

【0276】 實施例 25

4-[(4-溴苄基)氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮 (150 mg) 在四氫呋喃 (3 ml) 的溶液中，在室溫下添加 (4-溴苄基) 甲醇 (110 mg)，偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙酯) (179 mg) 及三苯基膦 (200 mg)，並將該混合物在同一溫度下攪拌 17 小時。在反應混合物中添加水，並將該混合物以乙酸乙酯

萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製並由乙酸乙酯再結晶而得標題化合物(98 mg)。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 424.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.09 (1H, dd, $J = 7.5$, 2.5 Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 9.1$, 1.7 Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.57-7.69 (4H, m).

【0277】 實施例 26

1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[(4-異丙基苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮

依照實施例 24，及使用 1-(溴甲基)-4-(異丙基)苯而得到標題化合物。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 388.3.

【0278】 實施例 27

4-[(5-溴噻吩-2-基)甲氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮(50 mg)，(5-溴噻吩-2-基)甲醇(76 mg)及三苯基膦(154 mg)在四氫呋喃(5 ml)的懸液中，在室溫下添加偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙酯)(138 mg)，並將該混合物在同一溫度下攪拌 3 小時。將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得

的殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)精製而得標題化合物(13 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 430.2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.31 (2H, s), 6.00-6.09 (2H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.66 (1H, s).

【0279】 實施例 28

4-[(5-溴吡啶-2-基)甲氧基]-1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮(50 mg), (5-溴吡啶-2-基)甲醇(67 mg)及三苯基膦(140 mg)在四氫呋喃(6 ml)的懸液中, 在室溫下添加雙(2-甲氧基乙基)偶氮二甲酸酯(125 mg), 並將該混合物在同一溫度下攪拌 3 小時。在該反應混合物中添加水, 並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗, 以無水硫酸鎂乾燥, 並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯/甲醇)精製並由乙醇-己烷再結晶而得標題化合物(34 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 452.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.14 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 1.27 (2H, brs), 2.70 (3H, s), 3.96 (1H, brs), 5.21 (2H, s), 5.95 (1H, s), 6.13 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.14

(1H, d, J = 8.3 Hz), 8.75 (1H, s).

【0280】 實施例 29

4-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

A) 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲酸甲酯

依照實施例 2，步驟 B，及使用 5-溴-2,3-二甲基-2H-吡啶及 2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲酸甲酯而得到標題化合物。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 298.2.

【0281】 B) 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-(羥甲基)吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲酸甲酯(450 mg)在二氯甲烷(40 ml)的溶液中，在 -78 °C 下添加二異丁基氫化鋁(1 M 甲苯溶液，7.5 ml)，並將該混合物在同一溫度下攪拌 2 小時。在同一溫度下在該反應混合物中添加甲醇及水，並將該混合物通過矽藻土過濾，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇)精製而得標題化合物(220 mg)。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 270.0.

【0282】 C) 甲烷磺酸[1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基]甲酯

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-(羥甲基)吡啶-2(1H)-酮(100 mg)在二氯甲烷(5 ml)的溶液中，在 0°C 下添

加三乙胺(0.153 ml)，並將該混合物在同一溫度下攪拌 30 分鐘。在所得的反應混合物中，在 0°C 下添加甲烷磺醯基氯(0.057 ml)，並將該混合物在室溫下攪拌 4 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，添加水，並將該混合物以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(120 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 348.4.

● **【0283】** D) 4-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在室溫下，在甲烷磺酸[1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基]甲酯(140 mg)及 4-氯酚(77 mg)在 N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)的溶液中，添加碳酸鉀(120 mg)，並將該混合物在 80°C 下攪拌 4 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，並將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇)精製。將所得的殘渣以 HPLC 精製而得標題化合物(20 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 380.2.

● **【0284】** 實施例 30

4-[(4-溴-1,3-噻唑-2-基)甲氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮(50 mg)，(4-溴-1,3-噻唑-2-基)甲醇(76 mg)及三苯基膦(154 mg)在四氫呋喃(6 ml)的懸液中，在室溫下添加偶氮二甲酸雙

(2-甲氧基乙酯) (138 mg)，並將該混合物在同一溫度下攪拌 3 小時。在該反應混合物中添加水，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯/甲醇)精製，並由乙醇-己烷再結晶而得標題化合物(45 mg)。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 432.2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.05 (1H, brs), 6.14 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.60-7.71 (2H, m), 7.95 (1H, s).

【0285】 實施例 31

4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(6-氟-2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

A) 5-溴-6-氟-3-甲基-1H-吡啶

在 1-(5-溴-2,4-二氟苯基)乙酮(4.9 g)在乙二醇(15 ml)的溶液中，在室溫下添加聯胺單水合物(1.2 g)，並將該混合物在 160°C 下攪拌 26 小時。反應混合物冷卻至室溫，並將不溶性物質除去。將濾液加到水中，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和氯化銨水溶液，飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(3.2 g)。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 229.9.

【0286】 B) 5-溴-6-氟-2,3-二甲基-2H-吡啶

依照實施例 1，步驟 A，及使用 5-溴-6-氟-3-甲基-1H-吡啶而得到標題化合物。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 243.0.

【0287】 C) 4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(6-氟-2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

依照實施例 5，步驟 B，及使用 5-溴-6-氟-2,3-二甲基-2H-吡啶而得到標題化合物。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 398.3.

【0288】 實施例 32

4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(4-氟-2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

A) 1-(3-溴-2,6-二氟苯基)乙醇

在 3-溴-2,6-二氟苄醛 (5 g) 在四氫呋喃 (50 ml) 的溶液中在 0°C 下滴入溴化甲鎂 (1 M 四氫呋喃溶液，24.9 ml)，並將該混合物攪拌 30 分鐘。將反應混合物添加到水中，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和氯化銨水溶液及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷/乙酸乙酯) 精製而得標題化合物 (4.91 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.64 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.19 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.26 (1H, quin, $J = 7.1$ Hz), 6.81 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.37-7.50 (1H, m).

【0289】 B) 1-(3-溴-2,6-二氟苯基)乙酮

在 1-(3-溴-2,6-二氟苯基)乙醇(3.91 g)在乙腈(50 ml)的溶液中，在室溫下添加二氧化錳(2.87 g)，並將該混合物在回流下加熱 20 小時。將反應混合物冷卻，將不溶性物質過濾除去，並將所得的濾液在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(3.48 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.61 (3H, s), 6.90 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.53-7.66 (1H, m).

【0290】 C) 5-溴-4-氟-2,3-二甲基-2H-吡啶

在 1-(3-溴-2,6-二氟苯基)乙酮(4.25 g)在正丁醇(50 ml)的溶液中，在室溫下添加聯胺單水合物(1.06 ml)，並將該混合物在回流下加熱 20 小時。將該反應混合物冷卻，並加到水中，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製。將殘渣溶解於乙酸乙酯(50 ml)，在室溫下添加三甲基氧鎢四氟硼酸鹽(4.01 g)，並將該混合物在同一溫度下攪拌 3 小時。將反應混合物滴入水中，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(224 mg)。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243.0.

【0291】 D) 4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(4-氟-2,3-二甲基-2H-吡

唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 5-溴-4-氟-2,3-二甲基-2H-吡唑(142 mg), 4-[(4-氯苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮(138 mg)及碳酸鉀(242 mg)在 DMSO(3 ml)的懸液中, 在室溫下添加碘化銅(I)(111 mg)及 N,N'-二甲基乙二胺(103 mg), 並將該混合物在微波照射下於 150°C 下反應 1 小時。將該反應混合物加到 28% 氨水中, 並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗, 以無水硫酸鎂乾燥, 並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)精製並由乙酸乙酯再結晶而得標題化合物(6.8 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 398.3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.72 (3H, s), 4.09 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.02-6.09 (2H, m), 7.08 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.32-7.48 (5H, m).

【0292】實施例 33

1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-[[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲氧基]吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡唑-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮(50 mg), [4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲醇(65 mg)及三苯基磷(140 mg)在四氫呋喃(6 ml)的懸液中, 在室溫下添加偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙酯)(125 mg), 並將該混合物在同一溫度下攪拌 3 小時。

將反應混合物加到水中, 並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗, 以無水硫酸鎂乾燥, 並

在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯/甲醇)精製，並由 2-丙醇-二異丙基醚再結晶而得標題化合物(18 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 447.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.15 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 1.27 (2H, brs), 2.70 (3H, s), 3.96 (1H, brs), 5.56 (2H, s), 6.07 (1H, brs), 6.16 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.58-7.73 (2H, m), 8.61 (1H, s)..

【0293】 實施例 34

4-(苄氧基)-1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

依照實施例 1，步驟 B，及使用 5-溴-2-乙基-3-甲基-2H-吡啶及 4-(苄氧基)吡啶-2(1H)-酮而得到標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 360.2.

【0294】 實施例 35

1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[4-(五氟- λ^6 -硫基)苄基]氧基}吡啶-2(1H)-酮

在 4-溴-1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮(200 mg)在甲苯(10 ml)的溶液中，在 80°C 下添加三級丁氧鉀(203 mg)及[4-(五氟- λ^6 -硫基)苄基]甲醇(211 mg)，並將該混合物在同一溫度下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加水，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(NH，己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(82 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 486.3.

【0295】 實施例 36

1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

A) 1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮

4-(苄氧基)-1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮 (1.5 g) 及 10% 鈹碳 (444 mg) 在甲醇 (30 ml) 的懸液中，在室溫於氫氣環境下攪拌 3 小時。將不溶性物質過濾除去，並將所得的濾液在減壓下濃縮而得標題化合物 (1.07 g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 270.1.

【0296】 B) 4-溴-1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮 (1.07 g) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (20 ml) 的溶液中，在室溫下添加三溴一氧化磷 (1.37 g)，並將該混合物在 50 °C 攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣由乙醇-己烷再結晶而得標題化合物 (680 mg)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 333.1.

【0297】 C) 4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲酸乙酯

將胺基(硫基)乙酸乙酯 (4 g) 及 3-溴-1,1,1-三氟丙酮 (3.1 ml) 在乙醇 (150 ml) 的溶液在回流下加熱過夜。將反應混合物在減壓下濃縮，並將殘渣以水稀釋並以乙酸乙酯萃取。

將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(NH, 己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(3.56 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.52 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 8.03 (1H, s).

【0298】 D) [4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲醇

將四氫硼酸鈉(840 mg)在 0°C 下添加於 4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲酸乙酯(2.5 g)在甲醇(15 ml)的溶液中，並將混合物在同一溫度下攪拌 2 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，並將殘渣以水稀釋並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(NH, 己烷/乙酸乙酯)而得標題化合物(1.7 g)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.78 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.28 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 8.41 (1H, s).

【0299】 E) 1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

在 4-溴-1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮(350 mg)及[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲醇(289 mg)在甲苯(5 ml)的溶液中，在室溫下添加三級丁氧鉀(355 mg)，並將混合物在 100°C 下攪拌 2 小時。反應混合物冷卻至室溫，添加水，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(NH, 己烷/乙酸乙酯)精製並由

乙醇-水再結晶而得標題化合物(75 mg)。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 435.1.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.44 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.63 (3H, s), 4.29-4.46 (2H, m), 5.56 (2H, s), 6.08 (1H, s), 6.16 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.61-7.71 (2H, m), 8.61 (1H, s).

【0300】 實施例 37

1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[(4-氟苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮

依照實施例 36，步驟 E，及使用 4-氟苄醇而得到標題化合物。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 378.1.

【0301】 實施例 38

1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮(65 mg)，[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]甲醇(73 mg)及三苯基膦(156 mg)在四氫呋喃(6 ml)的懸液中，在室溫下添加偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙酯)(140 mg)，並將混合物在同一溫度下攪拌 3 小時。在反應混合物中添加水，並將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯/甲醇)精製並由 2-丙醇-二異丙基醚再結晶而得標題化合物(42 mg)。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 421.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.56 (2H, s), 6.08 (1H, s), 6.16 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 11.7$ Hz), 8.61 (1H, s).

【0302】 實施例 39

1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮 (63 mg), [2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲醇 (90 mg) 及三苯基膦 (193 mg) 在四氫呋喃 (6 ml) 的懸液中, 在室溫下添加偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙酯) (173 mg), 並將混合物在同一溫度下攪拌 3 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水及飽和食鹽水清洗, 以無水硫酸鎂乾燥, 並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)精製而得標題化合物 (13 mg)。

MS (ESI+) : $[M+H]^+$ 421.3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.05-6.14 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.33 (1H, s).

【0303】 實施例 40

1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

A) 2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)吡啶

在 2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(1 g)在三氟甲基苯(10 ml)的溶液中，在室溫下添加 N-溴琥珀醯亞胺(1.21 g)，並將混合物在 90℃ 下攪拌 30 分鐘。在所得的反應混合物中添加偶氮雙異丁腈(0.051 g)，並將混合物在同一溫度下攪拌 7 小時。將反應混合物冷卻並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(404 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.88 (2H, s), 9.03 (1H, s), 9.20 (1H, s).

【0304】 B) 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲氧基]吡啶-2(1H)-酮

依照實施例 24 及使用 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮及 2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)吡啶而得到標題化合物。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.1.

【0305】 實施例 41

1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[[4-(三氟甲基)噻吩-2-基]甲氧基]吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮(70 mg)，[4-(三氟甲基)噻吩-2-基]甲醇(50 mg)及三苯基膦 (144 mg)在四氫呋喃(3 ml)的懸液中，在室溫下添加雙(2-甲氧基乙基)偶氮二甲酸酯(129 mg)，並將混合物在同一溫度下攪拌 3 小時。將該反應混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以

水及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)精製而得標題化合物(15 mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 420.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.61 (3H, s), 4.07 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.04-6.11 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 9.1, 2.0 Hz), 7.50-7.63 (3H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 8.29-8.37 (1H, m).

【0306】 實施例 42

1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[(4-氟苄基)氧基]吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮(500 mg)，(4-氟苄基)甲醇(494 mg)及三苯基膦(1.54 g)在四氫呋喃(40 ml)的懸液中，在室溫下添加偶氮二甲酸雙(2-甲氧基乙酯)(1.38 g)，並將混合物在同一溫度下攪拌過夜。將反應混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/甲醇)精製而得標題化合物(712 mg)。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 364.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.62 (3H, s), 4.14 (3H, s), 5.03 (2H, s), 6.06 (1H, dd, J = 7.5, 2.6 Hz), 6.09 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 9.1, 1.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 8.2, 5.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 9.0 Hz).

【0307】 實施例 43

1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[4-(三氟甲基)噻吩-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

A) 2-(氯甲基)-4-(三氟甲基)噻吩

將亞硫醯氯(4.89 g)在室溫下添加於[4-(三氟甲基)噻吩-2-基]甲醇(500 mg)，並將混合物攪拌 3 小時。將反應混合物濃縮，並將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(275 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.76(2H, s), 7.22(1H, s), 7.69(1H, s).

【0308】 B) 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[4-(三氟甲基)噻吩-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮(200 mg)及 2-(氯甲基)-4-(三氟甲基)噻吩(171 mg)在 DMF (4 ml)的混合物中，在室溫下添加碳酸鉀(118 mg)，並將混合物在同一溫度下攪拌過夜。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將殘渣以 HPLC (C18，移動相：水/乙腈(含有 0.1% NH_4HCO_3))區分，並在所得的區分添加飽和碳酸氫鈉水溶液。將混合物以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。將殘渣由甲醇-水再結晶而得標題化合物(152 mg)。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.3.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.11-1.19 (2H, m), 1.23-1.30

(2H, m), 2.70 (3H, s), 3.88-4.02 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.02-6.11 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.56-7.62 (2H, m), 7.66 (1H, s), 8.33 (1H, s).

【0309】 實施例 44

1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]甲氧基]吡啶-2(1H)-酮

A) 4-氯-1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮(118 g)在 DMF(2 L)的懸液中，在室溫下添加三氯一氧化磷(46.9 ml)，並將混合物在 45°C 溫度於氬氣環境下攪拌 22 小時。將反應混合物倒入於乙酸乙酯(3L)，並以飽和碳酸氫鈉(1.5L)水溶液清洗。將所得的水相以乙酸乙酯萃取兩次(2L 及 1L)。將有機層以亞硫酸鈉水溶液及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。將殘渣在加熱下溶解於乙酸乙酯及四氫呋喃的 1:1 混合溶媒(1.1 L)，並將混合物通過 NH 矽膠(750 g)過濾。將洗出液在減壓下濃縮，並將所得的殘渣以二異丙基醚固體化而得標題化合物(73.2 g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 300.2.

【0310】 B) 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]甲氧基]吡啶-2(1H)-酮

在[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]甲醇(100 g)在 DMA (1363 ml) 溶液中在 5°C 下添加三級丁氧化鉀(61.3 g)，並將混合物在同一溫度下攪拌 30 分鐘。在所得的混合物中添加 4-

氯-1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮(136.5 g)，並將混合物在 70°C 內部溫度下攪拌 1.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加水(1.4 L)，並將所得的懸液攪拌過夜。過濾收集沉澱的固體，並以水(2.8 L)，乙醇(540 ml)及二異丙基醚(500 ml)清洗而得標題化合物(168.6 g)。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 446.0.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10-1.19 (2H, m), 1.22-1.31 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.96 (1H, tt, $J = 7.4, 3.7$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.01 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.09 (1H, dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 9.1, 1.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

【0311】 實施例 45

1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]甲氧基]吡啶-2(1H)-酮

A) 2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)噻吩

將亞硫醯氯(4.89 g)在室溫下添加於[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]甲醇(500 mg)中，並將混合物攪拌 3 小時。將反應混合物濃縮，並將所得的殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯)精製而得標題化合物(289 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.77 (2H, s), 7.02-7.06 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m).

【0312】 B) 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[[5-(三氟甲基)噻吩-2-基]甲氧基]吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮(200 mg)及 2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)噻吩(171 mg)在 DMF (4 ml)的混合物中，在室溫下添加碳酸鉀(118 mg)，並將混合物在同一溫度下攪拌過夜。將該混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將殘渣以 HPLC (C18，移動相：水/乙腈(含有 0.1% NH_4HCO_3))區分，並將飽和碳酸氫鈉水溶液添加於所得的區分。將混合物以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將殘渣由甲醇-水再結晶而得標題化合物(138 mg)。

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.2.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.11-1.18 (2H, m), 1.25-1.30 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.96 (1H, tt, $J = 7.3, 3.8$ Hz), 5.44 (2H, s), 6.04-6.11 (2H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 3.4$ Hz).

【0313】 實施例 46

1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

A) 4-(氯甲基)-2-(三氟甲基)噻唑

將亞硫醯氯(4.89 g)在室溫下添加於[2-(三氟甲基)噻唑-4-基]甲醇(512 mg)，並將混合物攪拌 3 小時。將反應混合物濃縮而得標題化合物(342 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.75 (2H, s), 7.59 (1H, s).

【0314】 B) 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{{2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基}甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

在 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-羥吡啶-2(1H)-酮(200 mg)及 4-(氯甲基)-2-(三氟甲基)噻唑(172 mg)在 DMF (4 ml)的混合物中，在室溫下添加碳酸鉀(118 mg)，並將混合物在同一溫度下攪拌過夜。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水及飽和食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將殘渣以 HPLC (C18，移動相：水/乙腈(含有 0.1% NH_4HCO_3))區分，並將飽和碳酸氫鈉水溶液添加於所得的區分。將混合物以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將殘渣由甲醇-水再結晶而得標題化合物(141 mg)。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.2.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.10-1.19 (2H, m), 1.21-1.30 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.97 (1H, td, $J = 7.4, 3.4$ Hz), 5.32 (2H, s), 6.04-6.16 (2H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.33 (1H, s).

【0315】 實施例 47

1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{{5-(三氟甲基)噻吩-3-基}甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

將在實施例 44 所示的方法而得到的 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{{5-(三氟甲基)噻吩-3-基}甲氧基}吡啶-2(1H)-酮(337.3 g)在內部溫度 70 至 75°C 下溶解於 DMSO

(1690ml)及乙醇(840 ml)，並在同一溫度下添加水(840 ml)。將所得的懸液冷卻至 35℃，並將所得的固體過濾。將所得的固體在同一內部溫度 70℃ 下溶解於甲基乙基酮(5323 ml)，在同一溫度下添加庚烷(2500 ml)，並將混合物冷卻至室溫。過濾收集所得的固體，並在減壓下濃縮而得標題化合物(268 g)。

將所得的固體(266.2 g)通過篩目 1 mm 的網篩，並以 JET MILL 70AS (Powrex)粉末化而得 236 g 的標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 446.0.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10-1.19 (2H, m), 1.22-1.31 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.96 (1H, tt, $J = 7.4, 3.7$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.01 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.09 (1H, dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 9.1, 1.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 分析計算值：C, 59.32; H, 4.07; N, 9.43.

實測值：C, 59.39; H, 4.22; N, 9.52.

X-射線粉末繞射圖樣特性尖峰的 d 值(或 d -間隙) = 19.62 ± 0.5 , 5.86 ± 0.1 , 5.68 ± 0.1 , 5.39 ± 0.1 , 5.26 ± 0.1 , 4.88 ± 0.1 , 4.34 ± 0.1 , 4.16 ± 0.1 , 3.89 ± 0.1 , 3.78 ± 0.1 , 3.41 ± 0.1 , 2.94 ± 0.1 及 2.78 ± 0.1 Å.

熔點：216-219℃ (DSC，升溫速度：5℃/分鐘)

【0316】實施例 48

1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[5-(三氟甲基)噻吩

-3-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮

在[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]甲醇(158 g)在 DMA (1500 ml)的溶液中在內部溫度 10°C 下添加三級丁氧鉀(97 g)，並將混合物在同一溫度下攪拌 15 分鐘。在所得的混合物中添加 4-氯-1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮(216 g)及 DMA (0.5 ml)，並將混合物在內部溫度 70°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫並於其中滴入水(2.0 L)。將所得的懸液攪拌過夜。過濾收集沉澱的固體，並以水(1.5 L)，乙醇(800 ml)及二異丙基醚(1000 ml)清洗而得粗產物(282 g)。將所得的粗產物在內部溫度 70°C 下溶解於 DMSO(1400ml)及乙醇(700 ml)，並在同一溫度下添加水(700 ml)。將所得的懸液冷卻至 35°C，過濾收集所得的固體並依序以 DMSO/水混合溶媒(2:8)，水，乙醇及二異丙基醚清洗而得白色固體(264 g)。

將上述的方法得到的固體(358.8 g)在內部溫度 75°C 下溶解於甲基乙基酮(7894 ml)，並攪拌過夜而冷卻至室溫。將所得的懸液在冰冷卻下攪拌 1 小時，過濾收集所得的固體。將所得的固體依序以甲基乙基酮(300 ml)及庚烷(500 ml)清洗，並在減壓下濃縮而得標題化合物(311 g)。

將所得的固體(310.7 g)通過篩目 1 mm 的網篩，並以 JET MILL 70AS (Powrex) 粉末化而得 290.3 g 的標題化合物。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 446.0.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.12-1.19 (2H, m), 1.27 (2H,

brs), 2.70 (3H, s), 3.96 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.09 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.06 (1H, s).

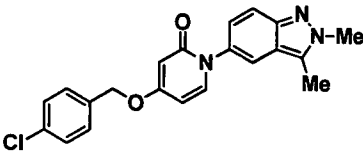
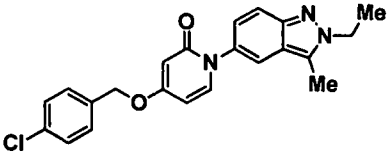
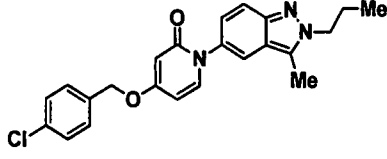
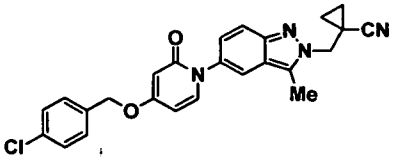
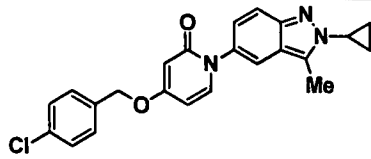
$C_{22}H_{18}F_3N_3O_2S$ 分析計算值 : C, 59.32; H, 4.07; N, 9.43.

實測值 : C, 59.36; H, 4.05; N, 9.46.

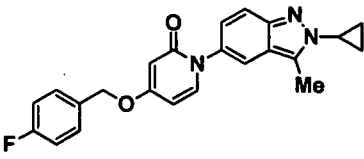
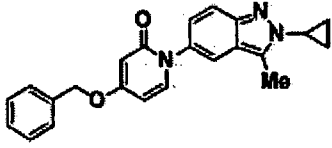
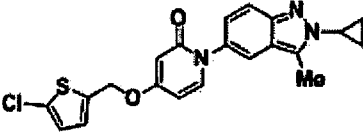
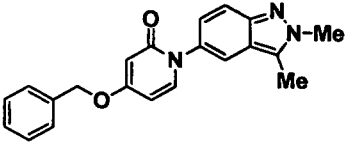
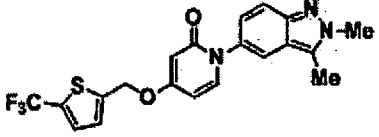
X-射線粉末繞射圖樣特性尖峰的 d 值(或 d -間隙) = 20.34 ± 0.5 , 12.51 ± 0.1 , 11.41 ± 0.1 , 8.52 ± 0.1 , 6.86 ± 0.1 , 6.28 ± 0.1 , 5.15 ± 0.1 , 4.94 ± 0.1 , 4.29 ± 0.1 , 4.21 ± 0.1 , 4.12 ± 0.1 , 4.08 ± 0.1 , 3.72 ± 0.1 , 3.43 ± 0.1 and 2.57 ± 0.1 Å.

熔點 : 216-219°C (DSC, 升溫速度 : 5°C /分鐘)

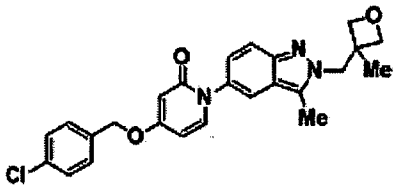
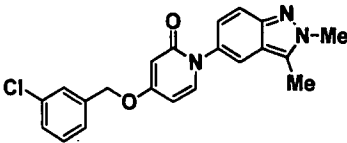
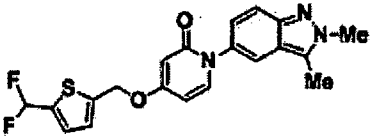
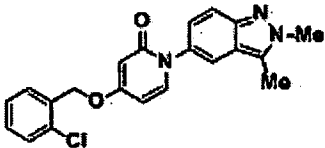
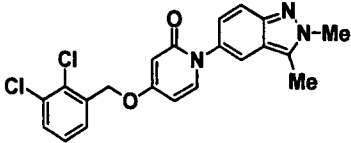
【0317】 [第 1-A 表]

實施 例	IUPAC 名稱	構造	質量
1	4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(2,3- 二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶 -2(1H)-酮		380.3
2	4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(2-乙 基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡 啶-2(1H)-酮		394.2
3	4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(3-甲 基-2-丙基-2H-吡啶-5-基)吡 啶-2(1H)-酮		408.0
4	1-[(5-{4-[(4-氯苄基)氧 基]-2-側氧基吡啶-1(2H)- 基}-3-甲基-2H-吡啶-2-基) 甲基]環丙烷甲腈		445.2
5	4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(2-環 丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基) 吡啶-2(1H)-酮		406.3

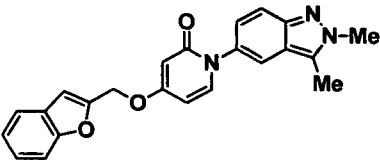
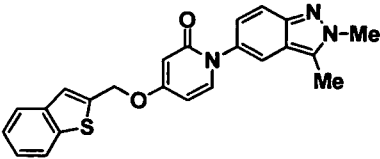
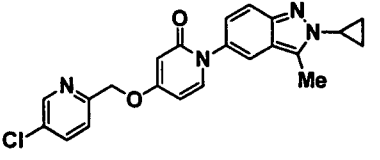
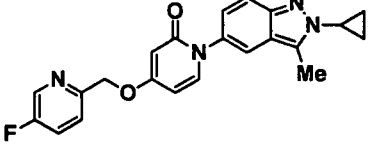
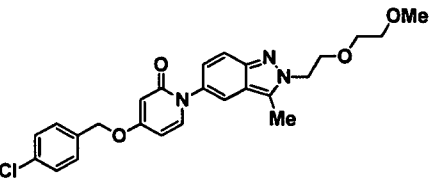
【0318】 [第 1-B 表]

實施 例	IUPAC 名稱	構造	質量
6	1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡 啶-5-基)-4-[(4-氟苄基)氧 基]-吡啶-2(1H)-酮		390.3
7	4-(苄氧基)-1-(2-環丙基-3- 甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶 -2(1H)-酮		372.3
8	4-[(5-氯噻吩-2-基)甲氧 基]-1-(2-環丙基-3-甲基-2H- 吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		412.3
9	4-(苄氧基)-1-(2,3-二甲基 -2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)- 酮		346.3
10	1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5- 基)-4-{[5-(三氟甲基)-噻吩 -2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)- 酮		420.3

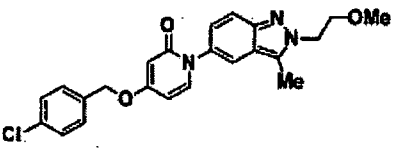
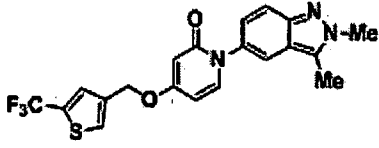
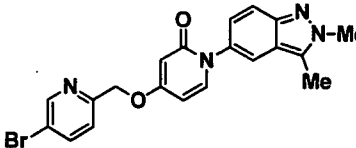
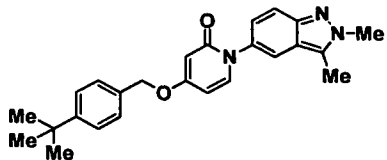
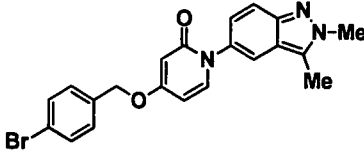
【 0319】 [第 1-C 表]

實施例	IUPAC 名稱	構造	質量
11	4-[(4-氯苄基)氧基]-1-{3- 甲基-2-[(3-甲基氧雜環丁 烷-3-基)甲基]-2H-吡啶-5- 基}吡啶-2(1H)-酮		450.0
12	4-[(3-氯苄基)氧 基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡 啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		380.1
13	4-{[5-(二氟甲基)-噻吩-2- 基]甲氧基}-1-(2,3-二甲基 -2H-吡啶-5-基)吡啶 -2(1H)-酮		402.3
14	4-[(2-氯苄基)氧 基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡 啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		380.3
15	4-[(3,4-二氯苄基)氧 基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡 啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		414.3

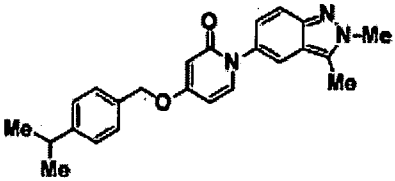
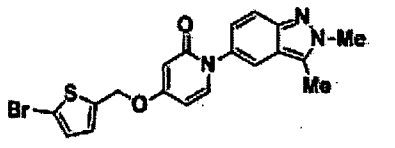
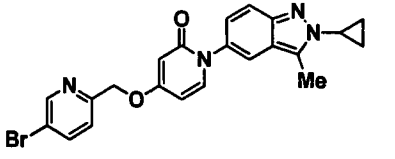
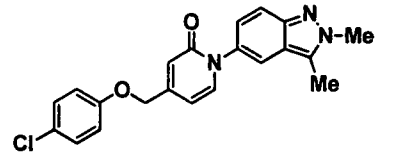
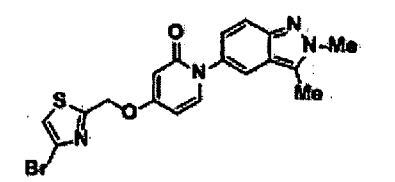
【0320】 [第 1-D 表]

實施例	IUPAC 名稱	構造	質量
16	4-(1-苯並呋喃-2-基甲氧基)-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		386.3
17	4-(1-苯並噻吩-2-基甲氧基)-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		402.1
18	4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		407.3
19	1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[(5-氟吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-2(1H)-酮		391.3
20	4-[(4-氯苄基)氧基]-1-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-3-甲基-2H-吡啶-5-基}吡啶-2(1H)-酮		468.4

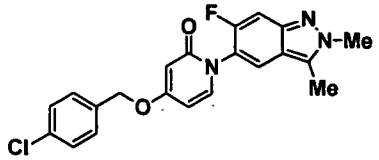
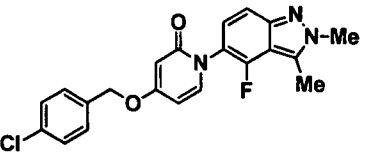
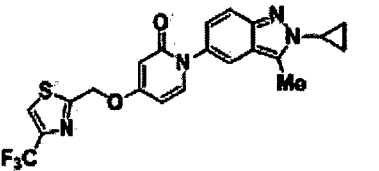
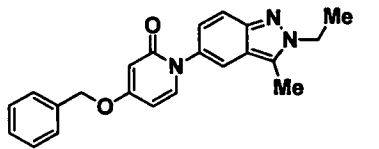
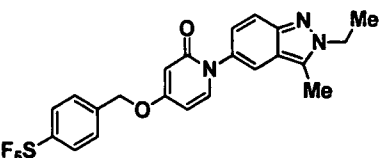
【0321】 [第 1-E 表]

實施例	IUPAC 名稱	構造	質量
21	4-[(4-氯苄基)氧基]-1-[2-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-2H-吡啶-5-基]吡啶-2(1H)-酮		424.4
22	1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[[5-(三氟甲基)-噻吩-3-基]甲氧基]吡啶-2(1H)-酮		420.3
23	4-[(5-溴吡啶-2-基)甲氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		425.3
24	4-[(4-三級丁基苄基)氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		402.4
25	4-[(4-溴苄基)氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		424.3

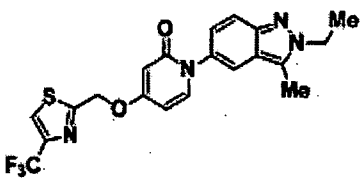
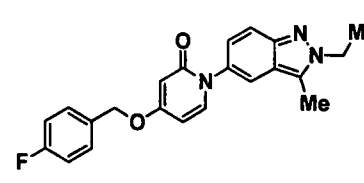
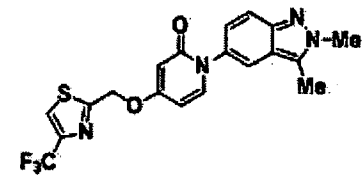
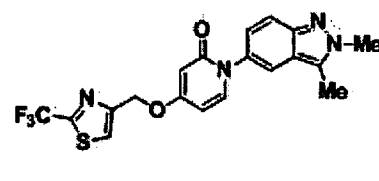
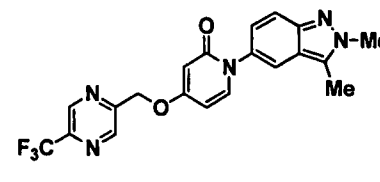
【 0322】 [第 1-F 表]

實施 例	IUPAC 名稱	構造	質量
26	1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[(4-異丙基苄基)氧基]-吡啶-2(1H)-酮		388.3
27	4-[(5-溴噻吩-2-基)甲氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		430.2
28	4-[(5-溴吡啶-2-基)甲氧基]-1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		452.3
29	4-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		380.2
30	4-[(4-溴-1,3-噻唑-2-基)甲氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		432.2

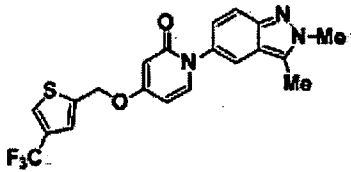
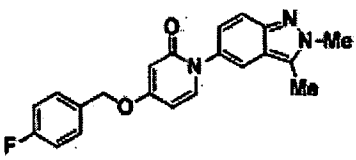
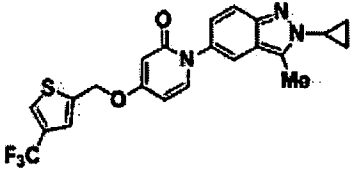
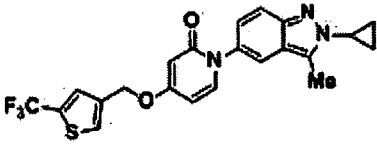
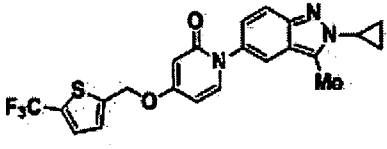
【 0323 】 [第 1-G 表]

實施 例	IUPAC 名稱	構造	質量
31	4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(6-氟-2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		398.3
32	4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(4-氟-2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		398.3
33	1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮		447.3
34	4-(苄氧基)-1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮		360.2
35	1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{[4-(五氟-λ-硫基)苄基]氧基}-吡啶-2(1H)-酮		486.3

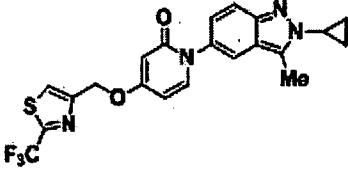
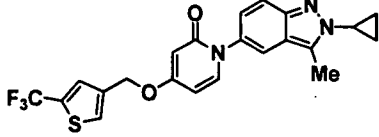
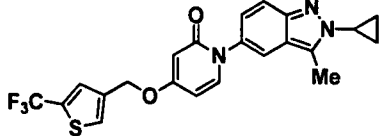
【 0324 】 [第 1-H 表]

實施例	IUPAC 名稱	構造	質量
36	1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮		435.1
37	1-(2-乙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[(4-氟苄基)氧基]-吡啶-2(1H)-酮		378.1
38	1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮		421.3
39	1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮		421.3
40	1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{{[5-(三氟甲基)-吡啶-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮		416.1

【0325】 [第 1-I 表]

實施例	IUPAC 名稱	構造	質量
41	1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{{[4-(三氟甲基)-噻吩-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮		420.3
42	1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[(4-氟苄基)氧基]-吡啶-2(1H)-酮		364.1
43	1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{{[4-(三氟甲基)-噻吩-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮		446.3
44	1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{{[5-(三氟甲基)-噻吩-3-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮		446.0
45	1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-{{[5-(三氟甲基)-噻吩-2-基]甲氧基}吡啶-2(1H)-酮		446.2

【0326】 [第 1-J 表]

實施 例	IUPAC 名稱	構造	質量
46	1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡 啶-5-基)-4-{[2-(三氟甲基)- 1,3-噻唑-4-基]甲氧基}吡啶 -2(1H)-酮		447.2
47	1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡 啶-5-基)-4-{[5-(三氟甲基)- 噻吩-3-基]甲氧基}吡啶 -2(1H)-酮		446.0
48	1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡 啶-5-基)-4-{[5-(三氟甲基)- 噻吩-3-基]甲氧基}吡啶 -2(1H)-酮		446.0

【0327】 試驗例 1

使用結合實驗測定供試化合物的人 MCH 受體 1 (MCHR1)
競爭性抑制活性

1.膜區分(membrane fraction)的配製

使用在 WO01/82925 說明的人 MCHR1(=SLC-1 受體)-
表現 CHO 細胞選殖 57，以下述的方法配製 MCHR1-表現
CHO 細胞膜區分。

在以 5 mM EDTA(乙二胺四乙酸)補充的磷酸鹽緩衝食

鹽水(pH 7.4)中分別懸浮人 MCHR1-表現 CHO 細胞(1×10^8 細胞)並離心。將均質緩衝劑(10 mL, 10 mM NaHCO_3 , 5 mM EDTA, pH 7.5, 0.5 mM PMSF(苯基甲磺醯氟)、20 mg/L : 亮肽素(leupeptin), 4 mg/L E-64, 1 mg/L 抑肽素(pepstatin A)添加於細胞丸粒, 並使用 Polytron 均質機, 將混合物均質化。將在 $400 \times g$ 離心 10 分鐘所得的上澄液再以 $100,000 \times g$ 離心 1 小時而得膜區分的沉澱。將沉澱懸浮於 2 mL 的分析緩衝劑[20 mM Tris-HCl(pH 7.5), 5 mM EDTA, 0.5 mM PMSF、20 mg/L 亮肽素, 4 mg/L E-64, 1 mg/L 抑肽素]。將膜區分懸浮於分析緩衝劑達蛋白質濃度 2 mg/mL, 並在調製後, 在 -80°C 保存, 並在每次使用時解凍而使用。

【0328】 2. 結合實驗

將供試化合物的 MCHR1 配位子結合抑制活性以下述方法測定。

將 MCHR1-表現 CHO 細胞膜區分($173 \mu\text{L}$)以分析緩衝劑稀釋並分注於 96 孔聚丙烯盤(3363, Coning)。添加 DMSO 溶液($2 \mu\text{L}$), $33 \mu\text{M}$ 冷 MCH(1-19)以 DMSO 溶液稀釋($2 \mu\text{L}$), 或供試化合物溶液以 DMSO 溶液稀釋至各種濃度($2 \mu\text{L}$), 最後, 將 [^{125}I]-MCH(4-19)以分析緩衝劑(下文, 有時簡稱為“熱 MCH” $25 \mu\text{L}$)稀釋並添加於每一孔。將混合物在室溫下攪拌反應 1 小時, 並將盤設置於 FilterMate Harver(PerkinElmer)。使用經聚乙炔亞胺(polyethyleneimine)處理的玻璃過濾盤(GF/C, PerkinElmer), 其係於先前設置, 將盤吸引過濾並以清洗緩衝劑(50 mM Tris-HCl 緩衝劑 pH

7.5)清洗三次。將玻璃過濾盤乾燥，添加 MicroScint 0 (PerkinElmer)25 μ L/孔，並將所得的放射活性以 TopCount 液體閃爍計數器(PerkinElmer)測定。以下述的公式計算供試化合物的結合抑制率。

結合抑制率(%) = $100 - (\text{添加供試化合物及熱 MCH 的放射活性} - \text{添加冷 MCH 及熱 MCH 溶液的放射活性}) / (\text{添加 DMSO 溶液及熱 MCH 的放射活性} - \text{添加冷 MCH 及熱 MCH 溶液的放射活性}) \times 100$

將使用人 MCHR1-表現 CHO 細胞測定的供試化合物 (0.1 μ M)的結合抑制率(%)示於第 2 表。

【 0329】 [第 2 表]

化合物編號	結合抑制率(%) (0.1 μ M)
實施例 1	72
實施例 2	43
實施例 3	37
實施例 5	78
實施例 6	72
實施例 7	44
實施例 8	68
實施例 9	36
實施例 10	39
實施例 12	42
實施例 16	47
實施例 18	45
實施例 22	51
實施例 23	57
實施例 25	57
實施例 27	60
實施例 28	68
實施例 30	34
實施例 32	54
實施例 33	76
實施例 36	37
實施例 38	45
實施例 39	33
實施例 41	55
實施例 42	46

實施例 43	71
實施例 44	77
實施例 45	49
實施例 46	50

【0330】 由可第 2 表明白，本發明化合物具有優異的 MCH 受體 1 競爭性抑制活性。

【0331】 試驗例 2

使用 Ca^{2+} 移動化分析測定供試化合物的 MCH 受體 1 拮抗活性

使用導入人 MCHR1 基因的表現載體質體以於動物細胞表現，人 MCHR1 基因係以脂質體載體(Lipofectamine) LTX(Invitrogen)導入於 CHO 細胞(CHO dhfr^-)。將細胞以篩選 MEM α 培養基[445 mL 的不含核酸的 MEM 培養基並添加 5 mL 盤尼西林-鏈黴素(Invitrogen)及 50 mL 的透析過的胎牛血清]培養。選取生長在篩選培養基中的聚落 24 純株(clone)，其係人 MCHR1 基因-表現 CHO 細胞候選者。由該等純株中，以 Ca^{2+} 移動化分析選取純株 #4，該純株係對添加 25nM 配位子 MCH(4-19)的刺激表示最高的 Ca^{2+} 濃度變化反應。在下述的測試，是使用該人 MCHR1-表現 CHO 細胞(純株 #4)。使用綜合配劑功能螢光光度計(integrated dispensing function fluorometer) (CellLux，PerkinElmer) 於 Ca^{2+} 移動化分析。將 CHO 細胞以 20000 細胞/孔的密度注入於有黑壁及透明孔底的 96 孔盤(type 3904、Corning)，並

在 5% CO₂，37°C 的培育箱中培養約 24 小時。除去培養基，並將細胞以磷酸鹽緩衝食鹽水(PBS)清洗。以 100 μ L/孔添加 Ca²⁺ 指示劑染料試劑(DOJINDO LABORATORIES、Ca screening no-wash kit Fluo4)，並在 5% CO₂，37°C 培育箱 30 分鐘，讓染料滲入於細胞。將盤設置於讀盤器。首先，以 50 μ L/孔添加以分析緩衝劑[10 mM HEPES (pH 7.4)，1×含有 0.1%BSA 的分析緩衝劑(DOJINDO LABORATORIES、Ca screening no-wash kit Fluo4 附件)]或 DMSO 溶液稀釋的測試化合物溶液，然後以 50 μ L/孔添加以分析緩衝劑或 DMSO 稀釋的配位子 MCH (4-19)胜肽(最後濃度 2nM)，在其間每 2 秒間隔測定細胞內螢光變化。由下述式計算供試化合物的拮抗活性並以抑制率(%)表示，其中以源自添加配位子 MCH(4-19)胜肽的刺激之細胞內螢光活性設定為 100%而只添加 DMSO 溶液的孔之細胞內螢光活性設定為 0%。

抑制率(%) = 100 - [添加供試化合物及 MCH(4-19)胜肽溶液的螢光活性 - 只添加 DMSO 溶液的螢光活性] / [添加 DMSO 溶液及 MCH(4-19)胜肽溶液的螢光活性 - 只添加 DMSO 溶液的螢光活性] × 100

使用人 MCHR1-表現 CHO 細胞(純株#4)測定供試化合物(0.1 μ M)的拮抗活性作為抑制率(%)示於下述的第 3 表。

【0332】 [第 3 表]

化合物編號	抑制率 % (0.1 μ M)
實施例 1	83
實施例 2	73
實施例 5	86
實施例 6	70
實施例 7	66
實施例 8	55
實施例 10	51
實施例 12	38
實施例 16	57
實施例 18	63
實施例 22	69
實施例 23	77
實施例 25	84
實施例 27	92
實施例 28	93
實施例 30	89
實施例 33	96
實施例 36	83
實施例 38	78
實施例 39	71
實施例 41	70
實施例 42	65
實施例 43	72
實施例 44	55
實施例 45	43
實施例 46	78

【0333】 由第 3 表可明白，本發明化合物具有優異的 MCH 受體 1 拮抗活性。

【0334】 試驗例 3

使用飲食誘導肥胖 F344/Jc1 雄性大鼠的厭食效果評估

使用自 5 週餵食高脂肪飲食(D12451： Research D)的飲食誘導肥胖 F344/Jc1 雄性大鼠(41-52 週齡)。自實驗開始前，大鼠是單獨飼養，給予粉末狀高脂肪飲食(D12451M：Research Diets)，並馴服於經口施用自來水。自從實驗開始前一天傍晚至隔天早上測定食物攝取量，並將大鼠依據其前一天的食物攝取量及體重分組。在實驗開始日的傍晚及隔日，對照組經口施用 0.5%甲基纖維素溶液，而對化合物施用組則經口施用供試化合物(5 mg/mL)的 0.5%甲基纖維素懸液 2 mL/kg (對照組及化合物施用組二者都是每組 6 隻)。從第一次施用起測定食物攝取量 2 日。計算各化合物施用組相對於對照組的食物攝取抑制率。結果示於第 4 表。

【0335】 [第 4 表]

化合物編號	食物攝取抑制率(%)
實施例 1	32.1
實施例 6	26.4
實施例 22	50.7
實施例 25	59.8
實施例 44	30.6
實施例 46	13.3

【0336】 由第 4 表可明白，本發明化合物顯示具有優異的厭食效果。

【0337】 試驗例 4

以全自動膜片鉗 IonWoks Quattro 的 hERG 活性測定

由 Millipore LIMITED 購買在 CHO 細胞有 hERG 穩定表現的細胞株 CYK3038。使用含有 10%FBS 及 500 μ g/mL 遺傳黴素(Geneticin)的 Ham' s F-12 培養基，在 32°C，5% CO₂ 存在下配製 CYL3038 的繼代培養，以 PPC 型態的 IonWorks Quattro (Molecular Devices 公司)測定 hERG 電流抑制。細胞外液是使用 PBS (+)。細胞內液是使用含有 140 mM KCl、2 mM MgCl₂ 及 1 mM EGTA 的 20 mM HEPES 緩衝液(pH 7.3)，並將細胞以兩性黴素(amphotericin)穿孔。電壓條件是(voltage protocol)，設定保持電位(holding potential)為 -80 mV，前脈衝電壓為(prepulse voltage)為 40 mV(2 秒)及測試脈衝電壓(pulse voltage)為 -50 mV (2 秒)。化合物添加前及後的電流值各自分別記錄為前-化合物 hERG 電流及後-化合物 hERG 電流。將化合物暴露時間設定為 5 分鐘。hERG 電流抑制率(%)係依據下述方程式計算。結果示於第 5 表。

$$\% \text{ hERG 抑制率} = 100 - (\text{後-化合物 hERG 電流} / \text{前-化合物 hERG 電流}) \times 100$$

【0338】 [第 5 表]

化合物 No.	% hERG 抑制 (10 μ M)
實施例 1	22.1
實施例 44	5.7
實施例 46	16.8

【0339】 由第 5 表可明白，在此測定中化合物表現 hERG 抑制活性低於 25%，而確定為低毒性。

● 【0340】 配方例 1

(1) 實施例 1 的化合物	50 mg
(2) 乳糖	34 mg
(3) 玉米澱粉	10.6 mg
(4) 玉米澱粉 (糊)	5 mg
(5) 硬脂酸鎂	0.4 mg
(6) 羧甲基纖維素鈣	20 mg
總量	120 mg

● 上述的(1)至(6)是依照慣用的方法混合並將混合物以製錠機製錠。

【0341】 配方例 2

(1) 實施例 1 的化合物	30 mg
(2) 結晶性纖維素	10 mg
(3) 乳糖	19 mg
(4) 硬脂酸鎂	1 mg
總量	60 mg

將(1)，(2)，(3)及(4)混合並裝填於明膠膠囊而得膠囊劑。

工業上應用的可能性

【0342】 化合物(I)具有黑色素聚集荷爾蒙(MCH)受體拮抗劑作用，並且是低毒性。因此，該化合物做為食慾抑制劑及預防或治療肥胖症等的藥劑的有用性很高。

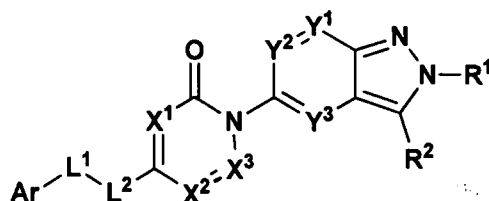
【0343】 本申請案是根據在日本提出的專利申請案No. 2013-143940，其內容經由參照完全併入於本案中。

● 【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種下式(I)代表的化合物或其鹽：



其中，環 Ar 是可以再經取代的芳族環；

L^1 是 O、 $S(O)_{m1}$ 、 NR^{3A} 或 $CR^{3B}R^{3C}$ ；

L^2 是 O、 $S(O)_{m2}$ 、 NR^{4A} 或 $CR^{4B}R^{4C}$ ；

(排除 L^1 不是 $CR^{3B}R^{3C}$ 及 L^2 不是 $CR^{4B}R^{4C}$ 的組合)

$m1$ 及 $m2$ 是各自獨立為 0 至 2 的整數；

R^{3A} 及 R^{4A} 是各自獨立為氫原子或可經取代的烴基；

R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4B} 及 R^{4C} 是各自獨立為氫原子或取代基；

當 L^1 是 $CR^{3B}R^{3C}$ 及環 Ar 有取代基時， R^{3B} 及該取代基可以互相結合而形成可經取代的環；

X^1 、 X^2 及 X^3 是各自獨立為 CR^5 或 N；

R^5 是氫原子、鹵原子、氰基、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基或可經取代的 C_{3-10} 環烷基；

R^1 是可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的環基；

R^2 是鹵原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基或可經取代的環基；

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 是各自獨立為 CR^6 或 N；及

R^6 是氫原子、鹵原子、可經取代的 C_{1-6} 烷基、可經取代的 C_{1-6} 烷氧基或可經取代的 C_{3-10} 環烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽，其中，環

Ar 是 C₆₋₁₄ 芳族烴環或 5-至 10-員芳族雜環，各別可以再經由下列者選擇的 1 至 3 個取代基取代：

- (a) 鹵原子，
- (b) 可經 1 至 3 個鹵原子取代的 C₁₋₆ 烷基，
- (c) 可經 1 至 3 個鹵原子取代的 C₁₋₆ 烷氧基，及
- (d) 五氟硫基。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽，其中，
L¹ 是 CH₂；及 L² 是 O。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽，其中，
X¹、X² 及 X³ 是 CH。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽，其中，
R¹ 是 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₁₀ 環烷基。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽，其中，
R² 是 C₁₋₆ 烷基。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽，其中，
Y¹、Y² 及 Y³ 是 CH。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽，其中，環
Ar 是 C₆₋₁₄ 芳族烴環或 5-至 10-員芳族雜環，各別可以再經由下列者選擇的 1 至 3 個取代基取代：

- (a) 鹵原子，
- (b) 可經 1 至 3 個鹵原子取代的 C₁₋₆ 烷基，
- (c) 可經 1 至 3 個鹵原子取代的 C₁₋₆ 烷氧基，及
- (d) 五氟硫基，

L¹ 是 CH₂，L² 是 O，

X^1 、 X^2 及 X^3 是 CH，

R^1 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 環烷基，

R^2 是 C_{1-6} 烷基，及

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 是 CH。

9. 4-[(4-氯苄基)氧基]-1-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮或其鹽。
10. 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[[5-(三氟甲基)噻吩-3-基]甲氧基]吡啶-2(1H)-酮或其鹽。
11. 1-(2-環丙基-3-甲基-2H-吡啶-5-基)-4-[[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲氧基]吡啶-2(1H)-酮或其鹽。
12. 一種醫藥，係含有如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽。
13. 如申請專利範圍第 12 項所述的醫藥，其係黑色素聚集荷爾蒙受體拮抗劑。
14. 如申請專利範圍第 12 項所述的醫藥，其係食慾抑制劑。
15. 如申請專利範圍第 12 項所述的醫藥，其係肥胖症預防或治療劑。
16. 一種預防或治療哺乳動物的肥胖症的方法，其係包含對哺乳動物投予有效量的如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽。
17. 一種在哺乳動物拮抗黑色素聚集荷爾蒙受體的方法，其係包含對哺乳動物投予有效量的如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽。
18. 一種抑制哺乳動物食物攝取的方法，其係包含對哺乳動

物投予有效量的如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽。

19. 一種申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽的用途，其係用於製造肥胖症的預防或治療劑。
20. 一種申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽的用途，其係用於製造食慾抑制劑。
21. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽，其係用於預防或治療肥胖症。
22. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其鹽，係用於抑制食物攝取。