



(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 201444821 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：103108298

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 11 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/13 美國

61/780,302

(71)申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)

比利時

(72)發明人：寇特 希瑟 COATE, HEATHER R. (US)；德弗札克 科特 DVORAK, CURT A.

(US)；普雷維爾 凱西 PREVIL, CATHY (CA)；薛爾曼 布羅克 SHIREMAN,

BROCK T. (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：61 項 圖式數：1 共 465 頁

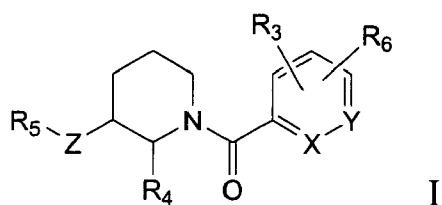
(54)名稱

經取代之哌啶化合物及其作為食慾素受體調節劑之用途

SUBSTITUTED PIPERIDINE COMPOUNDS AND THEIR USE AS OREXIN RECEPTOR MODULATORS

(57)摘要

本發明係關於式 I 化合物：



I

其中 X 為 CR₁ 或 N；Y 為 CR₂ 或 N；Z 為 NH 或 O；R₁ 為烷氧基、三唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基或嘧啶基；R₂ 為 H、烷基或鹵基；R₃ 為 H、烷基、烷氧基、鹵基、三唑基、唑基或嘧啶基；R₄ 為烷基；R₅ 為吡啶基、苯并噁唑基、嘧啶基、噻吩基、噻噁啉基、吡嗪基、或噻唑啉基；其中該吡啶基、苯并噁唑基、嘧啶基、噻吩基、噻噁啉基、吡嗪基、或噻唑啉基選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代；且 R₆ 為 H 或烷基。製造式 I 化合物的方法同樣也被述及。本發明也關於包含式 I 化合物的醫藥組成物。本發明之化合物的使用方法同樣也在本發明的範疇內。

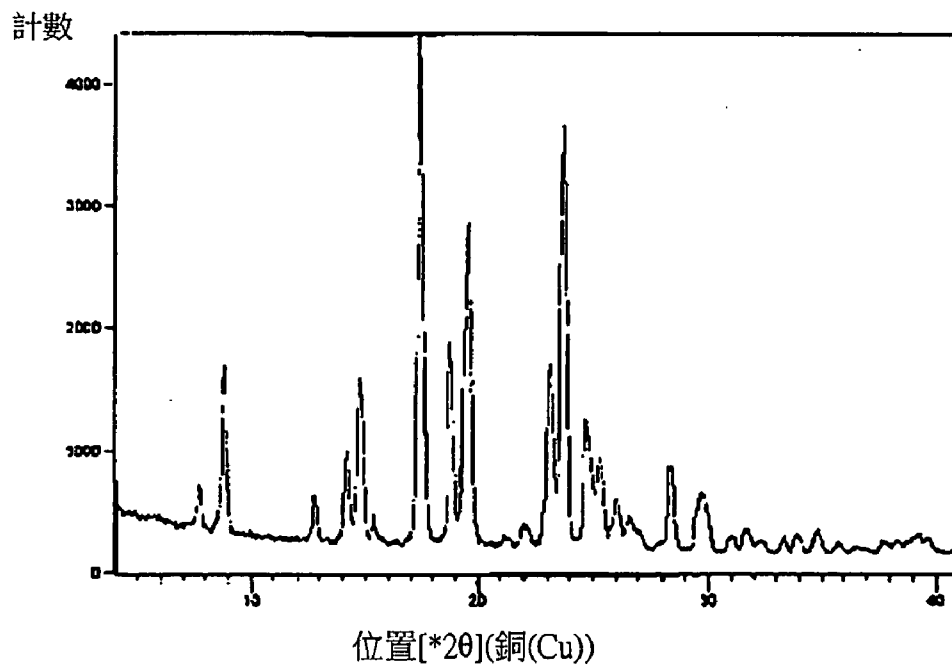


圖1

(21)申請案號：103108298

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 11 日

(51)Int. Cl. :

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/13 美國

61/780,302

(71)申請人：健生藥品公司(比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)

比利時

(72)發明人：寇特 希瑟 COATE, HEATHER R. (US)；德弗札克 科特 DVORAK, CURT A.

(US) ; 普雷維爾 凱西 PREVILLE, CATHY (CA) ; 薛爾曼 布羅克 SHIREMAN,

BROCK T. (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：61 項 圖式數：1 共 465 頁

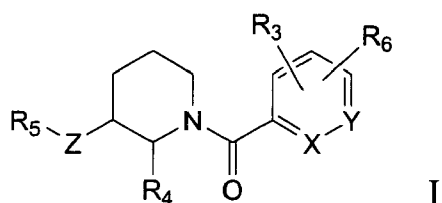
(54)名稱

經取代之嘧啶化合物及其作為食慾素受體調節劑之用途

SUBSTITUTED PIPERIDINE COMPOUNDS AND THEIR USE AS OREXIN RECEPTOR MODULATORS

(57)摘要

本發明係關於式 I 化合物：



其中 X 為 CR₁ 或 N；Y 為 CR₂ 或 N；Z 為 NH 或 O；R₁ 為烷氧基、三唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基或嘧啶基；R₂ 為 H、烷基或鹵基；R₃ 為 H、烷基、烷氧基、鹵基、三唑基、唑基或嘧啶基；R₄ 為烷基；R₅ 為吡啶基、苯并噁唑基、嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡嗪基、或喹唑啉基；其中該吡啶基、苯并噁唑基、嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡嗪基、或喹唑啉基選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代；且 R₆ 為 H 或烷基。製造式 I 化合物的方法同樣也被述及。本發明也關於包含式 I 化合物的醫藥組成物。本發明之化合物的使用方法同樣也在本發明的範疇內。

發明摘要

※ 申請案號：103108298

※ 申請日：103.3.11

※ IPC 分類：

C07D 401/12 (2006.01)
 C07D 401/14 (2006.01)
 C07D 413/12 (2006.01)
 C07D 413/14 (2006.01)
 C07D 417/14 (2006.01)
 A61K 31/454 (2006.01)
 A61K 31/4545 (2006.01)
 A61K 31/497 (2006.01)
 A61K 31/498 (2006.01)
 A61K 31/501 (2006.01)
 A61K 31/506 (2006.01)
 A61K 31/517 (2006.01)
 A6P 25/00 (2006.01)

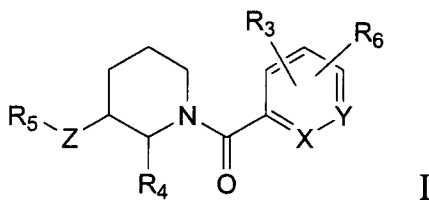
【發明名稱】

經取代之哌啶化合物及其作為食慾素受體調節劑之用途

SUBSTITUTED PIPERIDINE COMPOUNDS AND THEIR USE AS
OREXIN RECEPTOR MODULATORS

【中文】

本發明係關於式 I 化合物：

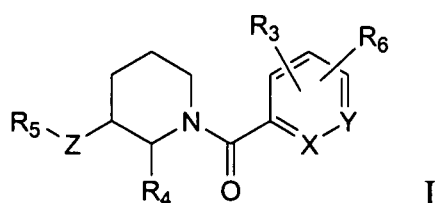


其中 X 為 CR₁ 或 N；Y 為 CR₂ 或 N；Z 為 NH 或 O；R₁ 為烷氧基、三唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基或嘧啶基；R₂ 為 H、烷基或鹵基；R₃ 為 H、烷基、烷氧基、鹵基、三唑基、呋唑基或嘧啶基；R₄ 為烷基；R₅ 為吡啶基、苯并呋唑基、嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡嗪基、或喹啉基；其中該吡啶基、苯并呋唑基、嘧啶基、噻吩基、喹啉基、吡嗪基、或喹啉基選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代；且 R₆ 為 H 或烷基。製造式 I 化合物的方法同樣也被述及。本發明也關於包含

式 I 化合物的醫藥組成物。本發明之化合物的使用方法同樣也在本發明的範疇內。

【英文】

The present invention is directed to compounds of Formula I:



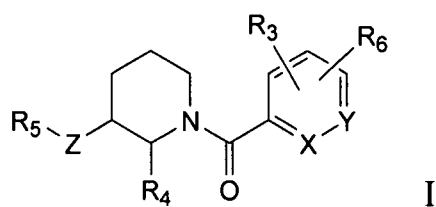
wherein X is CR₁ or N; Y is CR₂ or N; Z is NH or O; R₁ is alkoxy, triazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, or pyrimidinyl; R₂ is H, alkyl, or halo; R₃ is H, alkyl, alkoxy, halo, triazolyl, oxazolyl, or pyrimidinyl; R₄ is alkyl; R₅ is pyridyl; benzoxazolyl; pyrimidinyl; pyridazinyl; quinoxalinyl; pyrazinyl; or quinazolinyl; wherein the pyridyl; benzoxazolyl; pyrimidinyl; pyridazinyl; quinoxalinyl; pyrazinyl; or quinazolinyl is optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of alkyl, halo, or phenyl; and R₆ is H or alkyl. Methods of making the compounds of Formula I are also described. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising compounds of Formula I. Methods of using the compounds of the invention are also within the scope of the invention.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第1圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



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】

經取代之哌啶化合物及其作為食慾素受體調節劑之用途

SUBSTITUTED PIPERIDINE COMPOUNDS AND THEIR USE
AS OREXIN RECEPTOR MODULATORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於經取代之哌啶化合物、包含其之醫藥組成物、製造其之方法以及用其調節食慾素(orexin)受體以治療由食慾素受體活性所媒介的疾病狀態、病症和病狀之方法。

【相關申請案之交互引用】

【0002】 本專利申請案主張於 2013 年 3 月 13 日申請之美國臨時專利申請案第 61/780,302 號之權益，其以引用方式完整併入本說明書中。

【先前技術】

【0003】 食慾素/下視丘分泌素(hypocretin)的訊息傳遞係由兩種受體以及兩種胜肽促效劑所媒介。這些胜肽（食慾素 A 和食慾素 B）是相同基因（即食慾素前體蛋白，pre-pro orexin）的分裂產物。在中樞神經系統中，製造食慾素前體蛋白的神經元僅在圍穹窿區(perifornical nucleus)、下視丘背側以及下視丘外側被發現(Peyron et al., 1998, *J. Neurosci.* 18:

9996-10015)。^o位於這些區域內的食慾促進(orexigenic)細胞投射至腦的許多區域，其往前側延伸至嗅球，並往後側延伸至脊髓(Van den Pol, 1999, *J. Neurosci.* 19: 3171-3182)。

【0004】 食慾素可結合至兩種高親和力受體，其被稱為食慾素 1 與食慾素 2 受體。食慾素 1 與食慾素 2 受體為 G 蛋白偶聯之七次跨膜的受體，彼此具有超過 64%的胺基酸序列同一性。這兩種受體大致上都為興奮性者，其對食慾素誘發的受體活化作用之共同細胞反應為細胞內鈣離子的增加。不同物種之異種同源物之間的同源性高，且沒有已知的藥理學差異。一般認為食慾素 A 和 B 對食慾素 2 受體而言為相等的配體，但有報告指出對於食慾素 1 受體而言，食慾素 B 是比食慾素 A 弱 5 至 100 倍的配體(Sakurai et al., 1998, *Cell* 92: 573-585; Ammoun et al., 2003, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 305: 507-514)。

【0005】 腦的許多區域對食慾素 1 或食慾素 2 受體的表現相當具有選擇性(Marcus et al., 2001, *J. Comp Neurology* 435, 6-25; Trivedi et al., 1998, *FEBS Letters*, 438, 71-75)。^o食慾素 1 受體相對選擇性表現於邊緣系統（終紋和杏仁核的床核）、扣帶皮質以及藍斑核內的正腎上腺素神經元。相反地，食慾素 2 受體在結節乳突神經核內的組胺能神經元（其在促醒上扮演了關鍵的角色）、室旁神經元以及臂旁核內則幾乎是唯一的

食慾素受體。而在其他腦區域，例如背側縫、腹側蓋區或前額葉皮質，則是兩種受體共同表現。

【0006】 產生食慾素的細胞以及表現食慾素受體的細胞在 CNS 的廣泛分佈，顯示食慾素涉及許多生理功能，包含進食、新陳代謝、醒覺與睡眠的調節、交感神經活化以及壓力反應(de Lecea, 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 15-24; Kukkonen, 2013, *Am J. Physiol. Cell Physiol.*, 304, C2-C32)。食慾素在調節有關食物攝取以及藥物濫用的激勵與獎賞方面亦起了關鍵的作用(Mahler et al., 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 79-121)。

【0007】 有一些證據指出食慾素系統是醒覺的一種重要調節劑。腦室內投予食慾素的齧齒類動物的清醒時間較長(Piper et al., 2000, *J. Neurosci.* 12: 726-730)。食慾素對醒覺的媒介作用已被發現與結節乳突神經核中的組胺能神經元之食慾素神經元投射相關連(Yamanaka et al., 2002, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 290: 1237-1245)。食慾素初前蛋白基因被剔除或者食慾促進神經元死亡的齧齒類動物會顯現出與嗜睡病相似的睡眠/清醒週期改變(Chemelli et al., 1999, *Cell* 98: 437-451; Hara et al., 2001, *Neuron* 30: 345-354)。在嗜睡病的狗類模型中則顯示其具有突變或無功能的食慾素 2 受體(Lin et al., 1999, *Cell* 98: 365-376)。針對食慾素的訊息傳遞作為睡眠促進的療法已進一步於臨床上藉由在人類的嗜

睡病患者中觀察到食慾素含量的減少以及食慾促進神經元的耗損而證實(Mignot et al., 2001, *Am. J. Hum. Genet.* 68: 686-699; Minot & Thorsby, 2001, *New England J. Med.* 344: 692) (Peyron et al., 2000, *Nature Med.* 6: 991-997)。因此，睡眠-清醒週期的病症很可能是食慾素 2 受體調節劑活性之標的。可由促效劑或其他可調升食慾素 2 受體媒介程序之調節劑所治療的睡眠-清醒病症之實例包含嗜睡病、時差（嗜眠）以及繼發於神經性病症（例如憂鬱症）的睡眠病症。可由拮抗劑或其他可調降食慾素 2 受體媒介程序之調節劑所治療的病症之實例則包含失眠、不寧腿症候群、時差（難眠）以及繼發於神經性病症例如狂躁症、精神分裂症、疼痛症候群及類似的病症的睡眠病症。

【0008】 越來越多證據顯示食慾素的訊息傳遞在有關藥物依賴的獎賞路徑中有明顯的關連(Mahler et al., 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 79-121)。食慾促進神經元發出投射到腹側蓋區以及涉及獎賞處理的其他腦區域。食慾素配體媒介獎賞行為，而在成癮之各種臨床前模型中以具有選擇性的食慾素 1 受體拮抗劑來拮抗這些影響，顯示這些作用是經由食慾素 1 受體所媒介的。具體來說，一種具有選擇性的食慾素 1 拮抗劑會減弱嗎啡制約的場域偏好反應與復癮(Harris et al., 2005, *Nature*, 437, 556-5599; Narita et al., 2006, *J Neurosci.*, 26, 398-405; Harris et al., 2007, *Behav Brain Res*,

183, 43-51)、壓力誘發的古柯鹼復癮行為、古柯鹼誘發的行為與突觸可塑性(Borgland et al., 2006, *Neuron*, 49, 589-601)以及乙醇的攝取和線索與壓力誘發之復癮(Lawrence et al., 2006, *Br J Pharmacol*, 148, 752-759), 此外還減弱催促嗎啡戒斷症狀(Sharf et al., 2008, *Biol Psychiatry*, 64, 175-183)和尼古丁自我施用行為(Hollander et al., 2008, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 105, 19480-19485)。另外一項最近的研究也說明了食慾素 2 受體的作用 (Shoblock et al., 2011, *Psychopharmacology*, 215, 191-203)。

【0009】 食慾素在更加複雜的情緒行為之作用亦逐漸浮現

(Johnson et al., 2012, *Progress in Brain Research*, 198, 133-161)。在具有恐慌以及創傷後壓力障礙的患者身上已發現食慾素含量改變(Johnson et al., 2010, *Nature Medicine*, 16, 111-115; Fortuyn et al., 2010, *General Hospital Psychiatry*, 32, 49-56; Strawn et al., 2010, *Psychoneuroendocrinology*, 35, 1001-1007)。乳酸灌注或急性高碳酸血症會導致人類恐慌，並且被用作恐慌症的動物模型，其活化在圍穹窿下視丘內的食慾素神經元。這種活化作用與在社會互動能力實驗或曠場實驗中的焦慮有關。以 siRNA 或具有選擇性的食慾素 1 受體拮抗劑阻斷食慾素的訊息傳遞會減弱對乳酸的類恐慌症反應(Johnson et al., 2010, *Nature Medicine*, 16, 111-115;

Johnson et al., 2012, *Neuropsychopharmacology*, 37, 1911, 1922)。

【0010】 腦脊髓液(CSF)的食慾素含量在有憂鬱症或自殺傾向的患者身上較低，且食慾素含量與患病的嚴重程度呈反向關連(Brundin et al., 2007, *European Neuropsychopharmacology*, 17, 573-579; Salomon et al., 2003, *Biol Psychiatry*, 54, 96-104)。有報告指出，在小鼠強迫游泳實驗中，憂鬱行為與在杏仁核中的食慾素 1 受體 mRNA 兩者間呈正向關連(Arendt, 2013, *Behavioral Neuroscience*, 127, 86-94)。

【0011】 食慾素系統也與腦部多巴胺系統交互作用。腦室內注射食慾素至小鼠中會提升運動活性、理毛行為與重複行為(stereotypy)；這些行為效果可藉由施予 D2 多巴胺受體拮抗劑而逆轉(Nakamura et al., 2000, *Brain Res.* 873: 181-187)。因此，食慾素受體調控劑可用於治療各種神經性病徵；例如以促效劑或調升劑來治療緊張症，以拮抗劑或調降劑來治療帕金森氏症、妥瑞氏症候群、焦慮、妄想及癡呆。

【0012】 在腸道神經系統之腸肌神經叢以及黏膜下神經叢皆發現食慾素及其受體，而此處的食慾素已顯示可在體外試驗中增加運動性(Kirchgessner & Liu, 1999, *Neuron* 24: 941-951)，並能在體外試驗中刺激胃酸的分泌(Takahashi et al., 1999, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 254: 623-627)。食慾素對腸管的影響可能是經由迷走神經投射所致(van den Pol,

1999，見前文)，因為迷走神經切斷術或阿托平會阻礙在腦室內注射食慾素對胃酸分泌的影響(Takahashi et al., 1999，見前文)。因此，食慾素受體拮抗劑或其他食慾素受體媒介系統之調降劑對於潰瘍、大腸激躁症、腹瀉及胃食道逆流是有潛力的治療方法。

【0013】 食慾素媒介之食慾和新陳代謝的調節也可能影響體重。食慾素對新陳代謝與食慾的某些影響可能在腸管中被媒介，如前所述，食慾素於該處改變了胃部運動及胃酸分泌。因此，食慾素拮抗劑可能可用於治療體重過重或肥胖，以及與體重過重或肥胖相關之病狀，例如胰島素抗性/第二型糖尿病、高血脂症、膽石、心絞痛、高血壓、呼吸困難、心搏過速、不孕症、睡眠呼吸中止症、背及關節痛、靜脈曲張以及骨關節炎。反過來說，食慾素促效劑可能可用於治療體重過輕和相關病狀，例如低血壓、心搏過緩、停經及相關不孕症，以及例如厭食症和暴食症之飲食病症。

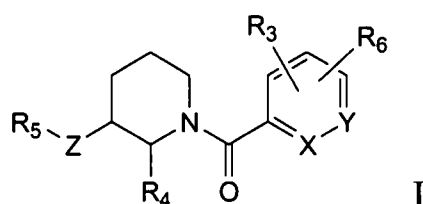
【0014】 腦室內投予食慾素已顯示能在自由活動（清醒）的動物中增加平均動脈血壓及心率(Samson et al., 1999, *Brain Res.* 831: 248-253; Shirasaka et al., 1999, *Am. J. Physiol.* 277: R1780-R1785)，且在以胺甲酸乙酯麻醉的動物中有類似的結果(Chen et al., 2000, *Am. J. Physiol.* 278: R692-R697)。因此，食慾素受體促效劑可作為治療低血壓、心搏過緩以及與其相

關的心衰竭之候選藥物，而食慾素受體拮抗劑則可用於治療高血壓、心搏過速以及其他心律不整、狹心症和急性心衰竭。

【0015】 由前述討論可以看出，食慾素受體調節劑的確認，在發展用於治療經由這些受體系統所媒介之諸多不同病症的治療劑上將具有極佳的優勢。

【發明內容】

【0016】 本發明係關於式 I 化合物：



其中 X 為 CR₁ 或 N；Y 為 CR₂ 或 N；Z 為 NH、N-CH₃ 或 O；R₁ 為 H、烷氧基、三唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基或嘧啶基，其中三唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基或嘧啶基選擇性地由至多兩個選自鹵基和烷基之取代基所取代；R₂ 為 H、烷基或鹵基；R₃ 為 H、烷基、烷氧基、鹵基、三唑基、呋唑基或嘧啶基，其中三唑基、呋唑基或嘧啶基選擇性地由至多兩個選自鹵基和烷基之取代基所取代；R₄ 為烷基；R₅ 為吡啶基、苯并呋唑基、嘧啶基、嗒咭基、喹啉基、吡咭基、噻二唑基或喹啉基；其中該吡啶基、苯并呋唑基、嘧啶基、嗒咭基、噻二唑基、喹啉基、吡咭基、或喹啉基選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基及苯基所組成之群組的取

代基所取代；且 R_6 為 H 或烷基。式 I 化合物之鏡像異構物和非鏡像異構物以及醫藥上可接受之鹽類亦被述及。

【0017】 製造式 I 化合物的方法同樣也被述及。本發明亦關於包含治療有效量之式 I 化合物的醫藥組成物。使用本發明之化合物的方法亦屬於本發明之範疇。

【圖式簡單說明】

【0018】

圖 1 描述本發明一實施例（實例 108）的粉末 X 光繞射(PXRD)圖。

【實施方式】

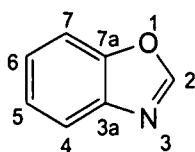
【0019】 藉由參照下列說明包含下列術語彙編以及最後的實例可更為充分地領會本發明。

【0020】 術語「烷基」表示在鏈中具有 1 至 12 個碳原子的直鏈或支鏈烷基基團。在某些實施例中，烷基基團為 C_1 - C_6 烷基基團。在某些實施例中，烷基基團為 C_1 - C_4 烷基基團。烷基基團之實例包含甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基(tBu)、戊基、異戊基、三級戊基、己基、異己基以及根據通常知識與本文所提供之教示而可視為等同於任一前述實例之基團。本發明之烷基基團可由例如鹵素原子所取代。一例示性的取代基為氟基。本發明較佳之經取代的烷基基團包含三鹵代烷基基團，例如三氟甲基基團。

【0021】 本發明之烷基基團亦可指「環烷基」部分。環烷基指單環且具有 3 至 7 個碳原子的非芳族烴基團。環烷基基團的實例包含例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊基及其類似物。

【0022】 術語「烷氧基」包含直鏈或支鏈的烷基基團，其具有一末端氧原子將烷基基團連接至分子的其他部分。在某些實施例中，烷氧基基團為 C_1 - C_6 烷氧基基團。在某些實施例中，烷氧基基團為 C_1 - C_4 烷氧基基團。烷氧基包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、三級丁氧基以及戊氧基等等。

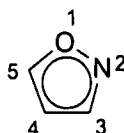
【0023】 術語「苯并呋唑基」表示以下部分：



苯并呋唑基部分可經由任一位於 2-、4-、5-、6-或 7-位置的碳原子作連接。

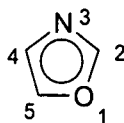
【0024】 術語「鹵素」表示氯、氟、溴或碘。術語「鹵基」表示氯基、氟基、溴基或碘基。

【0025】 術語「異呋唑基」表示以下部分：



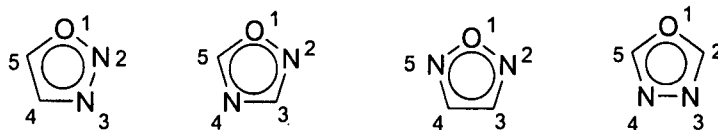
異呔唑基部分可經由任一位於 3-、4-或 5-位置的碳原子作連接。本發明之異呔唑基基團可選擇性地經例如一或兩個烷基基團所取代，例如一或兩個甲基基團。

【0026】 術語「呔唑基」表示以下部分：



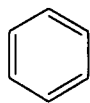
呔唑基部分可經由任一碳原子作連接。

【0027】 術語「呔二唑基」表示 1,2,3-呔二唑、1,2,4-呔二唑、1,2,5-呔二唑或 1,3,4-呔二唑部分：



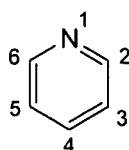
呔二唑基部分可經由任一碳或氮原子作連接。在本發明之範疇中，「呔二唑基」基團可經一烷基基團所取代，而較佳者為甲基基團。

【0028】 術語「苯基」表示以下部分：



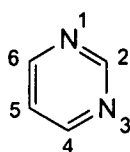
並可經例如烷基或鹵基基團所取代。

【0029】 術語「吡啶基」表示以下部分：



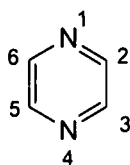
吡啶基部分可經由任一位於 2-、3-、4-、5-或 6-位置的碳原子作連接，並可經例如烷基或鹵基基團所取代，例如甲基或三氟甲基或氟。

【0030】 術語「嘧啶基」表示以下部分：



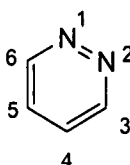
嘧啶基部分可經由任一位於 2-、4-、5-或 6-位置的碳原子作連接。在本發明之範疇中，本發明之「嘧啶基」基團可經鹵素所取代，例如氟基。

【0031】 術語「吡嗪基」表示以下部分：



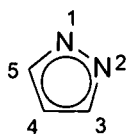
吡嗪基部分可經由任一位於 2-、3-、5-或 6-位置的碳原子作連接，並可經例如烷基或鹵基基團所取代，例如甲基或三氟甲基或氟。

【0032】 術語「嗒嗪基」表示以下部分：



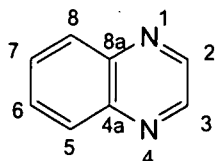
嗒嗪基部分可經由任一位於 3-、4-、5-或 6-位置的碳原子作連接，並可經例如烷基或鹵基基團所取代，例如甲基或三氟甲基或氟。

【0033】 術語「吡唑基」表示以下部分：



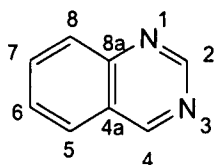
吡唑基部分可經由任一位於 1-、2-、3-、4-或 5-位置的碳原子作連接。本發明之吡唑基基團可選擇性地經例如一或兩個烷基基團所取代，例如一或兩個甲基基團。

【0034】 術語「喹啉基」表示以下部分：



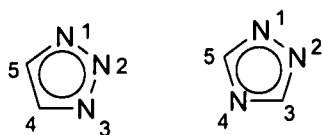
喹啉基部分可經由任一位於 2-、3-、5-、6-、7-或 8-位置的碳原子作連接，並可經例如烷基或鹵基基團所取代，例如甲基或三氟甲基或氟。

【0035】 術語「喹啉基」表示以下部分：



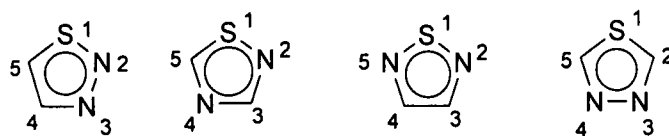
喹啉基部分可經由任一位於 2-、4-、5-、6-、7-或 8-位置的碳原子作連接，並可經例如烷基或鹵基基團所取代，例如甲基或三氟甲基或氟。

【0036】 術語「三唑基」表示 1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑部分：



三唑基部分可經由其任一原子作連接。

【0037】 術語「噻二唑基」表示 1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、1,2,5-噻二唑或 1,3,4-噻二唑部分：



【0038】 噻二唑基部分可經由任一碳或氮原子作連接。在本發明之範疇中，「噻二唑基」基團可經烷基基團所取代，而較佳為甲基基團。

【0039】 「醫藥上可接受」係指由美國聯邦或州政府的主管機構或美國以外其他國家的對應機構所批准或可批准者，或為列在美國藥典(U.S. Pharmacopoeia)或其它公認藥典中可用於動物（特別是人類）中者。

【0040】 「醫藥上可接受之鹽」係指本發明之化合物的鹽，其為醫藥上可接受者並且具有母化合物所欲的藥理活性。具體而言，所述鹽類是無毒的，並可為無機或有機的酸加成鹽和鹼加成鹽。具體而言，所述鹽類包含：(1)酸加成鹽，包括以無機酸所形成，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物；或以有機酸所形成，例如乙酸、丙酸、己酸、環戊基丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、

馬來酸、延胡索酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡萄庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及其類似物；或(2)當母化合物中的酸性質子經金屬離子置換時所形成的鹽，例如鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子；或該酸性質子與有機鹼配位所形成的鹽，例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺及其類似物。僅用於舉例說明，鹽類可進一步包含鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨及其類似物；且當化合物包含鹼性官能性時，包含無毒的有機或無機酸的鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、草酸鹽及其類似物。

【0041】 「醫藥上可接受的媒劑」是指與本發明之化合物一起投藥的稀釋劑、佐劑、賦形劑或載劑。「醫藥上可接受的賦形劑」是指一種無毒、生物可耐受且在生物學上可適合施予至個體的物質，例如惰性物質，其被加入至藥用組成物中或者作為媒劑、載劑或稀釋劑以幫助藥劑的施用並與其相容。賦形劑的實例包含碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖類以及各種類型的澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油以及聚乙二醇。

【0042】 「個體」包含人。術語「人」、「患者」和「個體」在本文中可互換使用。

【0043】 在一實施例中，任何疾病或病症的「治療」係指改善疾病或病症（即阻止或減緩疾病或其至少一種臨床症狀的發展）。在另一實施例中，「治療」係指改善至少一種身體參數，其可能是由個體無法辨別的。在又另一實施例中，「治療」係指調節疾病或病症，不論是在身體上（例如可辨別症狀之穩定）、生理上（例如身體參數的穩定）或者兩者兼有。在又另一實施例中，「治療」是指延緩疾病或病症的發作。

【0044】 在根據本發明的治療方法中，將根據本發明之藥劑的治療有效量投予至患有或經診斷患有這種疾病、病症或病狀的個體。「治療有效量」係指一量或劑量，其足以在需要此種用於特定疾病、病症或症狀的治療之患者身上大致上得到所欲治療或預防效益。本發明之化合物的有效量或劑量可通過常規方法而確認，例如模型實驗、劑量遞增研究或臨床試驗，以及通過考量常規因素而確認，例如投藥或藥物傳遞的模式或途徑、化合物的藥物動力學、疾病、病症或病狀的嚴重程度和病程、個體先前或進行中的療法、個體的健康狀況和對藥物的反應以及治療醫師的判斷。劑量的一個實例為每天每公斤個體體重約 0.001 至約 200 mg 化合物之範圍，而較佳為約 0.05 至 100 mg/kg/天，或約 1 至 35 mg/kg/天，以單次劑量或分次劑量單位投予（例如 BID、TID、QID）。對

於 70 公斤的人而言，合適劑量的例示範圍為約 0.05 至約 7 g/天，或約 0.2 至 2.5 g/天。

【0045】 「本發明的化合物」和等同表述係意旨涵蓋本文所述之式 I 化合物，此種表述包含醫藥上可接受之鹽類以及溶劑合物（若由上下文可推知），例如水合物。同樣地，關於中間體，無論其是否聲明，係指包含其鹽及溶劑合物（若由上下文可推知）。

【0046】 如本文中所使用，術語「同位素變體」係指一種化合物，其在構成此化合物的一或多個原子上包含非天然比例的同位素。例如，化合物的「同位素變體」可以被放射性標記，也就是含有一或多種非放射性同位素，舉例而言，例如氕(^2H 或 D)、碳 13 (^{13}C)、氮 15 (^{15}N) 或其類似物。可以理解的是，在發生此種同位素取代的化合物中，以下原子若存在時可能會發生改變，因此，舉例來說，任何氫可以是 $^2\text{H}/\text{D}$ ，任何碳可以是 ^{13}C ，或任何氮可以是 ^{15}N ，而且在本領域的技術範圍內可以測定這類原子的存在及位置。同樣地，本發明可包含具有放射性同位素的同位素變體之製備，例如在所得到的化合物可用於藥物及/或受質組織分布研究的情形中。本發明之放射性標記的化合物可以在診斷方法中使用，例如單光子發射電腦斷層掃描(SPECT)。放射性同位素氚(即 ^3H)與碳 14 (即 ^{14}C) 為特別適用者，因其容易併入，且具有現成的偵測方法。此外，可製備經正子發射的同位素（例如

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N) 取代的化合物，其並可用於正子斷層掃描(PET)研究，以檢查受質受體的佔有情形。

【0047】 本發明之化合物的所有同位素變體，無論其是否具有放射性，均包含在本發明之範疇內。

【0048】 同樣可以理解的是，具有相同分子式，但是在其原子鍵結的本質或順序上或其原子在空間中的排列有所不同的化合物被稱為「異構物」。原子在空間中排列有所不同的異構物被稱為「立體異構物」。

【0049】 彼此非為鏡像的立體異構物稱為「非鏡像異構物」，而彼此為不重疊鏡像的立體異構物則稱為「鏡像異構物」。當化合物具有一個不對稱中心時，例如其與四個不同的基團鍵結，就可能有一對鏡像異構物。鏡像異構物可利用其不對稱中心的絕對組態來定義，並係藉由 Cahn 和 Prelog 的 R-及 S-順序規則而描述，或者藉由分子旋轉偏振光平面這樣的方式而命名為右旋或左旋（即分別為(+)或(-)異構物）。掌性化合物可以其單獨的鏡像異構物或以其混合物的形式存在。包含相同比例的鏡像異構物之混合物被稱作「消旋混合物」。

【0050】 「互變異構物」係指其係為特定化合物結構之可互換形式的化合物，且其氫原子與電子的位置發生變化。因此，兩種結構可經由 π 電子與原子（通常是 H）的移動而處於平衡的狀態。例如，烯醇與酮是互變異構物，因為它們可迅速

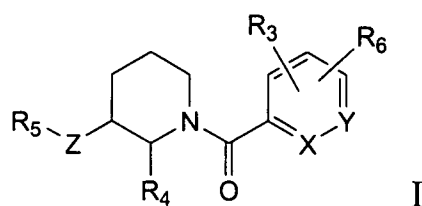
地藉由酸或鹼的處理而交互轉換。互變異構現象的另一實例則為苯基硝甲烷的酸和硝基形式，其亦同樣藉由酸或鹼的處理而形成。

【0051】 互變異構形式可能與達成所欲化合物的最佳化學反應性與生物活性有關。

【0052】 本發明之化合物可具有一或多個不對稱中心；這類化合物可因而被生產為單獨的(*R*)或(*S*)立體異構物或其混合物。

【0053】 除非另有指明，否則在說明書與申請專利範圍中針對特定化合物之描述或命名意指包含其單獨的鏡像異構物與混合物兩者，且混合物為消旋混合物或其他混合物。立體化學的測定方法以及立體異構物的分離方法係為本領域所公知。

【0054】 本發明係關於式 I 化合物：



其中

X 為 CR₁ 或 N；

Y 為 CR₂ 或 N；

Z 為 NH、N-CH₃ 或 O；

R₁ 為 H、烷氧基、三唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基或噁
啉基，其中三唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基或噁
啉基選擇性地由至多兩個選自鹵基和烷基之取代基所取
代；

R₂ 為 H、烷基或鹵基；

R₃ 為 H、烷基、烷氧基、鹵基、三唑基、呋唑基或噁啉基，其
中三唑基、呋唑基或噁啉基選擇性地由至多兩個選自鹵
基和烷基之取代基所取代；

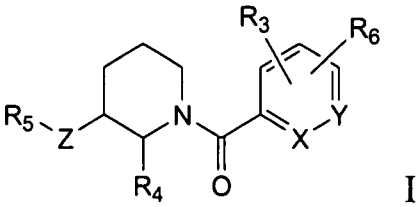
R₄ 為烷基；

R₅ 為吡啶基、苯并呋唑基、噁啉基、噻吩基、喹啉基、吡
嗪基、噻二唑基或噻唑啉基；

其中該吡啶基、苯并呋唑基、噁啉基、噻吩基、喹
啉基、吡嗪基、或噻唑啉基選擇性地經一
或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組
成之群組的取代基所取代；以及

R₆ 為 H 或烷基。

【0055】 在一態樣中，本發明係關於式 I 化合物：



其中

X 為 CR_1 或 N；

Y 為 CR_2 或 N；

Z 為 NH 或 O；

R_1 為烷氧基、三唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基或嘧啶基；

R_2 為 H、烷基或鹵基；

R_3 為 H、烷基、烷氧基、鹵基、三唑基、呋唑基或嘧啶基；

R_4 為烷基；

R_5 為吡啶基、苯并呋唑基、嘧啶基、嗒咭基、喹啉基、吡咭基、或喹啉基；

其中該吡啶基、苯并呋唑基、嘧啶基、嗒咭基、喹啉基、吡咭基、或喹啉基選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代；以及

R_6 為 H 或烷基。

【0056】 式 I 化合物之鏡像異構物與非鏡像異構物亦在本發明之範疇中。而同樣在本發明之範疇中的是式 I 化合物之醫藥上可接受之鹽類，以及式 I 化合物之鏡像異構物與非鏡像異構物的醫藥上可接受之鹽類。而同樣在本發明之範疇中的是式 I 化合物之同位素變體，舉例而言，如式 I 的氘化化合物。

【0057】 在本發明較佳實施例中，Z 為 NH。在本發明其他較佳實施例中，Z 為 O。在某些實施例中，Z 為 N-CH_3 。

- 【0058】 在本發明之化合物中， R_4 較佳為含有 1 至 6 個碳原子的烷基基團（ C_{1-6} 烷基）。 R_4 較佳之烷基基團的實例包含甲基、乙基及丙基。在本發明例示性實施例中， R_4 為甲基。
- 【0059】 在本發明某些實施例中， X 為 CR_1 ，且 Y 為 CR_2 。
- 【0060】 在本發明其他實施例中， X 為 N ，且 Y 為 CR_2 。
- 【0061】 在又其他實施例中， X 為 CR_1 ，且 Y 為 N 。
- 【0062】 在又其他實施例中， X 和 Y 各自為 N 。
- 【0063】 在 X 為 CR_1 之本發明所述實施例中，例如其中 X 為 CR_1 且 Y 為 CR_2 ，或者 X 為 CR_1 且 Y 為 N 之實施例中， R_1 為烷氧基，且較佳為甲氧基、乙氧基或丙氧基。
- 【0064】 在 X 為 CR_1 之本發明所述實施例中，例如其中 X 為 CR_1 且 Y 為 CR_2 ，或者 X 為 CR_1 且 Y 為 N 之實施例中， R_1 為三唑基，並以 1,2,3-三唑基為較佳。在較佳實施例中，該 1,2,3-三唑基係經由 2-位置的氮原子作連接。在其他實施例中，該 1,2,3-三唑基係經由 1-位置的氮原子作連接。在某些實施例中， R_1 為三唑基，其選擇性地由至多兩個選自鹵基和烷基之取代基所取代。
- 【0065】 在其中 X 為 CR_1 之本發明所述實施例中，例如其中 X 為 CR_1 且 Y 為 CR_2 ，或者 X 為 CR_1 且 Y 為 N 之實施例中， R_1 為呋唑基，其可經由任何可用的原子作連接，且較佳經由 2-位置的碳作連接。在某些實施例中， R_1 為呋唑基，其選擇性地由至多兩個選自鹵基和烷基之取代基所取代。

【0066】 在 X 為 CR_1 之本發明所述實施例中，例如其中 X 為 CR_1 且 Y 為 CR_2 ，或者 X 為 CR_1 且 Y 為 N 之實施例中， R_1 為異噁唑基，其可經由任何可用的原子作連接。在某些實施例中， R_1 為異噁唑基，其選擇性地由至多兩個選自鹵基和烷基之取代基所取代。

【0067】 在 X 為 CR_1 之本發明所述實施例中，例如其中 X 為 CR_1 且 Y 為 CR_2 ，或者 X 為 CR_1 且 Y 為 N 之實施例中， R_1 為噁二唑基，且較佳為經由 5-位置的碳作連接之 1,2,4-噁二唑基，然而經由任何可用的碳作連接之任何噁二唑基均在本發明之範疇中。在某些實施例中， R_1 為噁二唑基，其選擇性地由至多兩個選自鹵基和烷基之取代基所取代。該噁二唑基基團可選擇性地經 C_{1-6} 烷基所取代，例如甲基。在例示性實施例中，經取代的噁二唑基部分為經甲基取代之 1,2,4-噁二唑基。

【0068】 在 X 為 CR_1 之本發明所述實施例中，例如其中 X 為 CR_1 且 Y 為 CR_2 ，或者 X 為 CR_1 且 Y 為 N 之實施例中， R_1 為嘧啶基，其可經由任何可用的原子作連接。在某些實施例中， R_1 為嘧啶基，其選擇性地由至多兩個選自鹵基和烷基之取代基所取代。該嘧啶基可選擇性地由例如鹵素所取代，例如氟基。該嘧啶基部分較佳係經由 2-位置的碳作連接。

【0069】 在 Y 為 CR_2 之本發明所述較佳實施例中，例如其中 X 為 CR_1 且 Y 為 CR_2 ，或者 X 為 N 且 Y 為 CR_2 之實施例中， R_2 為 H。

【0070】 在 Y 為 CR_2 之某些本發明所述實施例中，例如其中 X 為 CR_1 且 Y 為 CR_2 ，或者 X 為 N 且 Y 為 CR_2 之實施例中， R_2 為鹵基，且較佳為 F、Cl 或 Br，並以 F 為更佳。

【0071】 在 Y 為 CR_2 之本發明所述實施例中，例如其中 X 為 CR_1 且 Y 為 CR_2 ，或者 X 為 N 且 Y 為 CR_2 之實施例中， R_2 為烷基。該烷基基團較佳具有一至六個碳原子（ C_{1-6} 烷基）。在例示性實施例中， R_2 為甲基。

【0072】 在本發明某些實施例中， R_3 為 H。在其他實施例中， R_3 為烷基，且較佳為甲基。在某些實施例中，該烷基基團可由例如一個或更多的鹵素原子所取代。一例示性之經取代的烷基基團為三氟甲基。

【0073】 在又其他實施例中， R_3 為烷氧基，而較佳為甲氧基或乙氧基。在又其他實施例中， R_3 為鹵基，而較佳為 F、Br 或 Cl，並以 F 和 Br 更佳。

【0074】 在本發明其他例示性實施例中， R_3 為三唑基，且較佳為 1,2,3-三唑基。在某些實施例中，該 1,2,3-三唑基係經由 2-位置的氮原子作連接。在其他實施例中，該 1,2,3-三唑基係經由 1-位置的氮原子作連接。

【0075】 在本發明又其他實施例中， R_3 為嘮唑基，其可經由任何可用的原子作連接，且較佳為經由 2-位置的碳作連接。

【0076】 在又其他實施例中， R_3 為嘧啶基，其可經由任何可用的原子作連接。該嘧啶基可選擇性地由例如鹵素所取代，例如氟基。該嘧啶基部分較佳係經由 2-位置的碳作連接。

【0077】 在本發明某些實施例中， R_5 為吡啶基，其選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代。該吡啶基可經由任一 2-、3-或 4-位置的碳原子作連接。在吡啶基經取代的實施例中，該取代基係獨立地選自烷基（例如甲基）、經取代之烷基（如三鹵烷基，例如三氟甲基）和鹵基（例如 F、Br 及 Cl）。

【0078】 在本發明某些實施例中， R_5 為苯并嘮唑基，其可經由任何可用的原子作連接，且其可選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代。在苯并嘮唑基經取代的實施例中，該取代基係獨立地選自烷基（例如甲基）、經取代之烷基（如三鹵烷基，例如三氟甲基）和鹵基（例如 F、Br 及 Cl）。

【0079】 在本發明某些實施例中， R_5 為嘧啶基，其選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代。該嘧啶基可經由任一 2-、4-或 5-位置的碳原子作連接。在嘧啶基經取代的實施例中，該取代基係獨立地選

自烷基（例如甲基）、經取代之烷基（如三鹵烷基，例如三氟甲基）和鹵基（例如 F、Br 及 Cl）。

【0080】 在本發明某些實施例中， R_5 為嗒呷基，其選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代。該嗒呷基可經由任一 3-或 4-位置的碳原子作連接。在嗒呷基經取代的實施例中，該取代基係獨立地選自烷基（例如甲基）、經取代之烷基（如三鹵烷基，例如三氟甲基）和鹵基（例如 F、Br 及 Cl）。

【0081】 在本發明某些實施例中， R_5 為喹啉基，其選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代。該喹啉基可經由任一 2-、3-、5-或 6-位置的碳原子作連接。在喹啉基經取代的實施例中，該取代基係獨立地選自烷基（例如甲基）、經取代之烷基（如三鹵烷基，例如三氟甲基）和鹵基（例如 F、Br 及 Cl）。

【0082】 在本發明某些實施例中， R_5 為吡呷基，其選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代。該吡呷基可經由任一 2-或 3-位置的碳原子作連接。在吡呷基經取代的實施例中，該取代基係獨立地選自烷基（例如甲基）、經取代之烷基（如三鹵烷基，例如三氟甲基）和鹵基（例如 F、Br 及 Cl）。

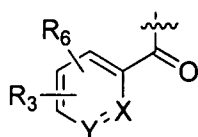
【0083】 在本發明某些實施例中， R_5 為喹啉基，其選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的

取代基所取代。該喹啉基可經由任一 2-、4-、5-、6-、7-或 8-位置的碳原子作連接。在喹啉基經取代的實施例中，該取代基係獨立地選自烷基（例如甲基）、經取代之烷基（如三鹵烷基，例如三氟甲基）和鹵基（例如 F、Br 及 Cl）。

【0084】 在本發明較佳實施例中， R_6 為 H。在本發明其他實施例中， R_6 為烷基，且較佳為甲基。

【0085】 在式 I 的某些實施例中， R_1 為 H，而 R_3 則如上述式 I 所定義，且 R_3 較佳為三唑基、呋唑基、吡啶基或嘧啶基。在式 I 的其他實施例中， R_3 為 H，而 R_1 則如上述式 I 所定義，且 R_1 較佳為三唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基、吡啶基或嘧啶基。

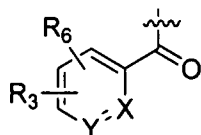
【0086】 在式 I 的某些實施例中，基團



為吡啶基基團，X 較佳為 N，而 R_3 為選自三唑基、呋唑基或嘧啶基之環，且較佳為三唑基，並較佳位於鄰位的位置； R_6 為 H 或烷基，較佳為甲基；Z 為 NH 或 O，較佳為 O； R_5 為雜芳基，較佳為吡啶基或吡嗪基。在某些上述實施例中， R_3 為位在相對於式 I 之羰基基團的鄰位位置之環，而 R_6 則位在相對於式 I 之羰基基團的鄰位、間位或對位位置，且 R_6 較佳位於鄰接 R_3 之間位位置。在某些其他上述實施例中， R_3 為位在相對於式 I 之羰基基團的鄰位位置之環，而

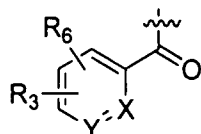
R_6 則位在相對於式 I 之羰基基團的鄰位、間位或對位位置，且 R_6 較佳位於非鄰接 R_3 之間位位置。 R_3 及 R_5 可選擇性地如前述般被取代。

【0087】 在式 I 的某些實施例中，基團



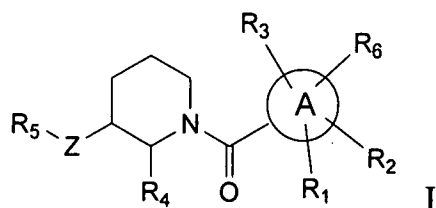
為吡啶基基團， Y 較佳為 N ， R_3 為 H ，而 R_1 為選自三唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基或噻啶基之環，且較佳為三唑基； R_6 為 H 或烷基，較佳為甲基； Z 為 NH 或 O ，較佳為 O ； R_5 為雜芳基，較佳為吡啶基或吡嗪基。在某些上述實施例中， R_3 為位在相對於式 I 之羰基基團的鄰位位置之環，而 R_6 則位在相對於式 I 之羰基基團的鄰位、間位或對位位置，且 R_6 較佳位於鄰接 R_1 之間位位置。在某些其他上述實施例中， R_1 為位在相對於式 I 之羰基基團的鄰位位置之環，而 R_6 則位在相對於式 I 之羰基基團的鄰位、間位或對位位置，且 R_6 較佳位於非鄰接 R_1 之間位位置。 R_1 、 R_3 及 R_5 可選擇性地如前述般被取代。

【0088】 在式 I 的某些實施例中，基團



為苯基基團， R_1 為 H，而 R_3 為選自三唑基、呋唑基或嘧啶基之環，且較佳為三唑基； R_6 為 H 或烷基，較佳為甲基；Z 為 NH 或 O，較佳為 O； R_5 為雜芳基，較佳為吡啶基或吡嗪基。在某些上述實施例中， R_3 為位在相對於式 I 之羰基基團的鄰位位置之環，而 R_6 則位在相對於式 I 之羰基基團的鄰位、間位或對位位置，且 R_6 較佳位於鄰接 R_3 之間位位置。在某些其他上述實施例中， R_3 為位在相對於式 I 之羰基基團的鄰位位置之環，而 R_6 則位在相對於式 I 之羰基基團的鄰位、間位或對位位置，且 R_6 較佳位於非鄰接 R_3 之間位位置。 R_3 及 R_5 可選擇性地如前述般被取代。

【0089】 在另一態樣中，此處提供一種式 IA 化合物：



其中

環 A 為一雜芳基環；

Z 為 NH、N-CH₃ 或 O；

R_1 為 H、烷氧基、苯基、三唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基或嘧啶基，其中三唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基或嘧啶基選擇性地由至多兩個選自鹵基和烷基之取代基所取代；

R_2 為 H、烷基或鹵基；

R_3 為 H、烷基、烷氧基、鹵基、三唑基、呋唑基或嘧啶基，其中三唑基、呋唑基或嘧啶基選擇性地由至多兩個選自鹵基和烷基之取代基所取代；

R_4 為烷基；

R_5 為吡啶基、苯并呋唑基、嘧啶基、嗒咭基、喹啉基、吡咭基、噻二唑基或喹啉基；

其中該吡啶基、苯并呋唑基、嘧啶基、嗒咭基、喹啉基、吡咭基、或喹啉基選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代；以及

R_6 為 H 或烷基。

【0090】 在式 IA 之某些實施例中，環 A 為 5 員雜芳基環。在式 IA 之其他實施例中，環 A 為吡咭基環。所有上述式 I 中關於變數 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 Z 的實施例亦適用於式 IA 化合物，且是本文所明確預想的。

【0091】 本發明係關於使用本文所述之化合物以治療經診斷患有或患有由食慾素受體活性所媒介的疾病、病症或病狀的個體之方法。這些方法係藉由將本發明之化合物投予至該個體而達成。在某些實施例中，本文所述之化合物對食慾素 1 受體活性具有選擇性。在某些實施例中，本文所述之化合物對食慾素 1 受體活性比食慾素 2 受體活性更具選擇性。

【0092】 由食慾素受體活性所媒介的疾病、病症和病狀包含睡眠-清醒週期的病症、失眠、不寧腿症候群、時差、睡眠障礙、繼發於神經性病症的睡眠病症、狂躁症、憂鬱症、躁鬱症、精神分裂症、疼痛症候群、纖維肌痛、神經性病變疼痛、緊張症、帕金森氏症、妥瑞氏症候群、焦慮、妄想、癡呆、體重過重、肥胖或與體重過重或肥胖相關之病狀、胰島素抗性、第二型糖尿病、高血脂症、膽石、絞痛症、高血壓、呼吸困難、心搏過速、不孕症、睡眠呼吸中止症、背及關節痛、靜脈曲張、骨關節炎、高血壓、心搏過速、心律不整、狹心症、急性心衰竭、潰瘍、大腸激躁症、腹瀉、胃食道逆流、情感疾患、創傷後壓力障礙、恐慌症、注意力缺陷障礙、認知缺陷或物質濫用。

【0093】 在一態樣中，本發明之化合物特別適於治療情感疾患。情感疾患之非限制實例包含與焦慮相關之情感疾患、憂鬱症、與恐慌相關之情感疾患、與壓力相關之情感疾患及其類似者。在另一態樣中，本發明之化合物可適於治療創傷後壓力障礙、恐慌症、注意力缺陷障礙、認知缺陷或物質濫用（如嗎啡濫用、古柯鹼濫用、酒精濫用及其類似者）。可以理解的是，某些病症（如憂鬱症及/或精神分裂症及/或物質濫用及/或認知損傷）亦具有與其相關的焦慮及/或恐慌及/或壓力之元素，且治療這類的病狀及/或病狀之組合亦屬於本文所示之實施例的範疇中。在某些實施例中，用本發明之

化合物治療情感疾患（如焦慮）時係有利地具有較弱的伴隨鎮靜作用及/或對睡眠影響減低（如減弱的醒覺作用）。在一實施例中，本發明之化合物特別適於治療焦慮性憂鬱症。在另一實施例中，本發明之化合物特別適於治療恐慌、精神分裂症及物質濫用。

【0094】 睡眠病症包含但不限於睡眠-清醒轉換障礙、失眠、不寧腿症候群、時差、睡眠障礙以及繼發於神經性病症（如狂躁症、憂鬱症、躁鬱症、精神分裂症及疼痛症候群（如纖維肌痛、神經性病變疼痛））的睡眠病症。

【0095】 新陳代謝的病症包含但不限於體重過重或肥胖，以及與體重過重或肥胖相關之病狀，例如胰島素抗性、第二型糖尿病、高血脂症、膽石、心絞痛、高血壓、呼吸困難、心搏過速、不孕症、睡眠呼吸中止症、背及關節痛、靜脈曲張以及骨關節炎。

【0096】 神經性病症包含但不限於帕金森氏症、阿茲海默症、妥瑞氏症候群、緊張症、焦慮、妄想及癡呆。

【0097】 在根據本發明的治療方法中，將根據本發明之藥劑的治療有效量投予至患有或經診斷患有這種疾病、病症或病狀的個體。「治療有效量」係指一量或劑量，其足以在需要此種用於特定疾病、病症或症狀的治療之患者身上大致上得到所欲治療或預防效益。本發明之化合物的有效量或劑量可通過常規方法而確認，例如模型實驗、劑量遞增研究或臨床試

驗，以及通過考量常規因素而確認，例如投藥或藥物傳遞的模式或途徑、化合物的藥物動力學、疾病、病症或病狀的嚴重程度和病程、個體先前或進行中的療法、個體的健康狀況和對藥物的反應以及治療醫師的判斷。劑量的一個實例為每天每公斤個體體重約 0.001 至約 200 mg 化合物之範圍，而較佳為約 0.05 至 100 mg/kg/天，或約 1 至 35 mg/kg/天，以單次劑量或分次劑量單位投予（例如 BID、TID、QID）。對於 70 公斤的人而言，合適劑量的例示範圍為約 0.05 至約 7 g/天，或約 0.2 至 2.5 g/天。

【0098】 一旦患者的疾病、病症或病狀獲得改善，則可將劑量調整為預防性或維持性的治療。舉例來說，投藥的劑量或頻率或兩者可隨著症狀變化而減低至可維持所欲治療或預防效果之程度。當然，假使症狀已減輕至適當的程度，則可停止治療。然而，若有任何症狀的復發，則患者可能需要長期的間歇性治療。

【0099】 此外，本發明之化合物可和其他活性成分組合使用以治療上述病狀。所述其他活性成分可分別與本發明之化合物共同投藥，或將該藥劑包含在根據本發明之醫藥組成物中。在一例示性實施例中，其他活性成分為已知或經發現能有效治療由食慾素活性所媒介之病狀、病症或疾病者，例如另一種食慾素調節劑或能有效對抗與此特定之病狀、病症或疾病相關的另一標的之化合物。上述組合可用於增進功效（例如

藉由包含在此組合中的化合物來增強根據本發明之活性劑的效力或有效性)、減少一或多種副作用或減少根據本發明之活性劑的所需劑量。

【00100】 本發明之化合物係單獨使用或與一或多種其他活性成分組合使用，以配製本發明之醫藥組成物。本發明之一種醫藥組成物包含：(a)有效量之至少一種根據本發明的化合物；以及(b)醫藥上可接受的賦形劑。

【0100】 包含一或多種劑量單位的活性劑之醫藥組成物的傳遞形式之製備，係可使用本領域具有通常知識者已知曉或可利用之合適的醫藥賦形劑及調配技術進行。所述組成物在本發明之方法中可經由適當的傳遞途徑而投藥，例如口服、非經口、直腸、局部或眼部途徑，或經由吸入。

【0101】 所述製劑可為錠劑、膠囊、沖劑、糖衣錠、粉劑、顆粒、口含錠、用於重組之粉末、液體製劑或栓劑的形式。所述組成物較佳配製為用於靜脈內灌注、局部投藥或口服投藥。

【0102】 針對口服投藥，本發明之化合物可以錠劑或膠囊的形式提供，或是溶液、乳液或懸浮液。欲製備口服組成物，所述化合物可經由配製以得到例如每天約 0.05 至約 100 mg/kg 的劑量，或每天約 0.05 至約 35 mg/kg，或每天約 0.1 至約 10 mg/kg。舉例來說，每天約 5 mg 至 5 g 的每日總劑量可由每天服藥一次、兩次、三次或四次來完成。

【0103】 口服錠劑可包括一與醫藥上可接受的賦形劑（例如惰性稀釋劑、崩解劑、黏結劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、著色劑及保存劑）混合之本發明化合物。合適惰性填充劑包括碳酸鈉及碳酸鈣、磷酸鈉及磷酸鈣、乳糖、澱粉、糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露糖醇、山梨醇與類似者。例示性的液態口服賦形劑包括乙醇、甘油、水等等。澱粉、聚乙烯吡咯啉酮（PVP）、羧甲基澱粉鈉、微晶型纖維素及藻酸係合適的崩解劑。黏結劑可包括澱粉及明膠。潤滑劑（若存在）可為硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。若有需要，該等錠劑可塗覆有一材料如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，以延緩胃腸道中之吸收，或者可塗覆有一腸溶膜。

【0104】 用於經口投予之膠囊包括硬質及軟質明膠膠囊。為製備硬質明膠膠囊，本發明之化合物可與一固體、半固體或液體稀釋劑混合。藉由將本發明化合物與水、油（例如花生油或橄欖油）、液體石蠟、短鏈脂肪酸之單甘油酯及雙甘油酯之混合物、聚乙二醇 400 或丙二醇混合，可製備出軟質明膠膠囊。

【0105】 用於經口投予之液體可為懸浮液、溶液、乳液或糖漿之形式或者可經凍乾，或存在為一用於在使用前與水或其他合適媒劑重組之乾產物。此類液體組成物可選擇地可含有：醫藥上可接受賦形劑，例如懸浮劑（例如山梨醇、甲基纖維素、藻酸鈉、明膠、羥基乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠與類似者）；非水性媒劑，例如油（例如杏仁油或分餾椰子油）、丙二醇、乙醇或水；防

腐劑（例如對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯或山梨酸）；潤濕劑如卵磷脂；以及若有需要，風味或著色劑。

【0106】 本發明之活性劑亦可由非口服途徑投予。例如，該些組成物可經配製以作為一用於直腸投予之栓劑。針對非口服的使用，包括靜脈內、肌內、腹膜內或皮下途徑，本發明化合物可被提供於一無菌水溶液或懸浮液中並被緩衝至一適當 pH 值及等滲性，或被提供於一腸胃外可接受的油中。合適水性媒劑包括林格氏溶液及等滲氯化鈉。這些形式將呈現為單位劑量形式（例如安瓿或一次性注射裝置）、多劑量形式（例如可抽取適當劑量之小玻璃瓶）或可被用來製備一注射用製劑之固體形式或預濃縮形式。化合物之例示性灌注劑量範圍可為約 1 至 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分鐘}$ ，並與醫藥載劑混合數分鐘至數天。

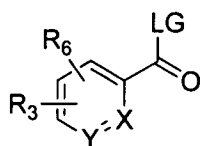
【0107】 針對局部投藥，該化合物可與一醫藥載劑混合，藥物對媒劑的濃度為約 0.1%至約 10%。另一投予本發明化合物之模式可利用貼片製劑來達成經皮傳遞。

【0108】 本發明化合物於本發明之方法中另外亦可經由通過鼻腔或口腔途徑吸入，例如在亦含有一合適載體的噴霧製劑中。

【0109】 現在將參考說明性的合成方案來描述可用於本發明方法之例示性化合物，以說明其在下面的一般製備方法及後面的具體實例。該領域之熟習技藝者將能夠瞭解，為獲得本文之各種化合物，可適當地選擇起始材料，使得最終所欲取代基（在有或沒有適當的保護下）將可完成反應方案以產生所欲產物。或者，必要或理

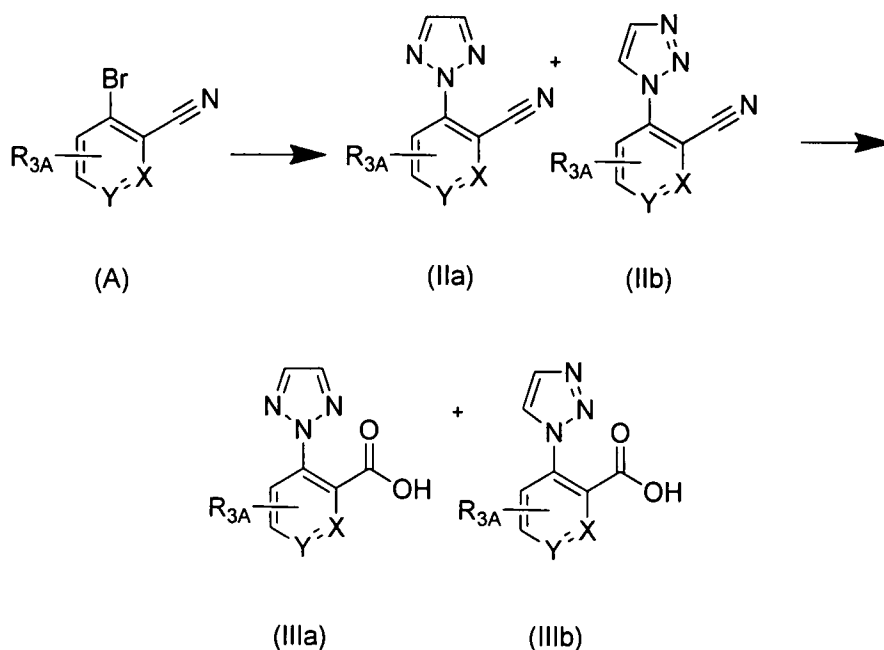
想者可能是利用（在該最終所欲取代基之處）一可完成該反應方案之合適基團，然後視情況將其用該所欲取代基來置換。除非另有指明，該變量係參考如上述式(I)之定義。反應可在介於熔點及溶劑之回流溫度間進行，較佳係介於 0°C 至溶劑之回流溫度間。可使用傳統加熱法或微波加熱來加熱反應。反應亦可在高於溶劑之正常回流溫度下於密封的壓力容器內進行。

【0110】 以下方案 1-6 及以下實例部分（中間體 A1 – A-39）提供具有所示結構

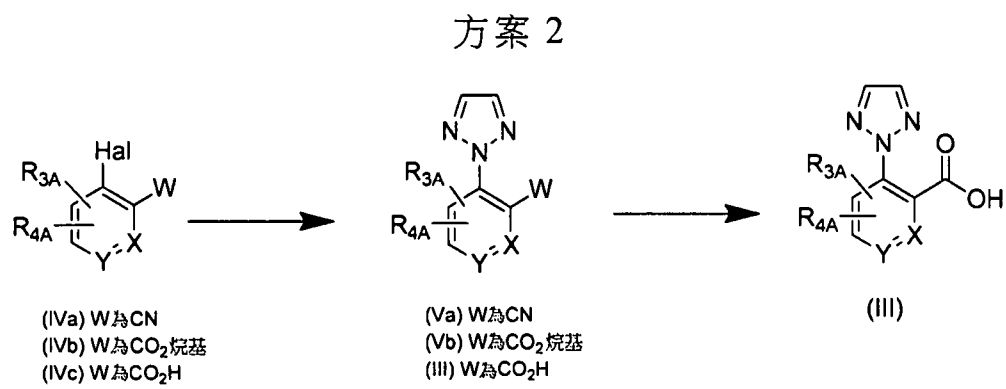


之某些例示性中間體之合成方法，其中 LG 為 Cl、OH 或 OC(O)Alk。

方案 1



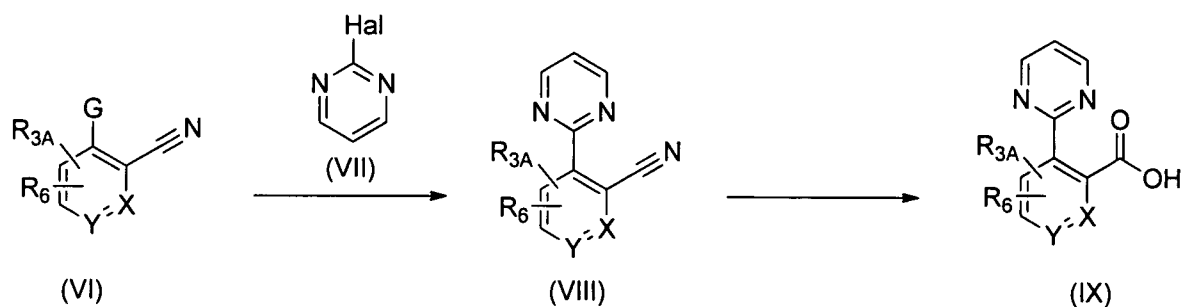
【0111】 式(IIIa)及(IIIb)的中間體化合物係如方案 1 所示，經由市售或合成可得之式(A)化合物製備而成。X 及 Y 如上述式 I 中所定義。式(IIa)及(IIb)化合物係經由式(A)化合物（其中 R_{3A} 為 H、烷基或烷氧基）與市售之 1,2,3-三唑，於例如 K₂CO₃ 的 DMF 或二噁烷溶液存在下，於溫度範圍約 60℃ 至約 100℃ 之條件下進行反應而得。式(IIIa)及(IIIb)化合物係經由式(II)化合物，於鹼（如 NaOH，使用溶劑如 EtOH）存在下，於溫度範圍約 80℃ 至約 100℃ 之條件下進行反應而得。本領域具有通常知識者可明白 1,2,3-三唑可以定義為 2H-[1,2,3]三唑及 1H-[1,2,3]三唑之兩種互變異構形式存在，並可從而解釋(IIIa)及(IIIb)的形成。



【0112】 式(III)的中間體化合物可如方案 2 所示，經由市售或合成可得之式(IV_{a-c}) 化合物製備而成。式(Va)、(Vb)及(III)化合物係經由式(IVa)、(IVb)及(IVc)化合物(其中 Hal 為 Br 或 I; W 為 CO₂H、CO₂ 烷基或 CN；且 R_{3A} 及 R_{4A} 為 H、鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基，或 R_{3A} 及 R_{4A} 與其所連接之原子一同形成 6 員芳基或 6 員雜芳基環)與市售之 1,2,3-三唑，於例如碘化亞銅、Cs₂CO₃ 及反-N,N'-二甲基

-1,2-環己二胺之例如 DMF 或 1,4-二噁烷溶液存在下，於溫度範圍約 60°C 至約 120°C 之條件下進行反應而得。式(IVc)化合物可經由例如碘烷的處理，於鹼（如 K_2CO_3 ，使用溶劑如 DMF）存在下而轉化成對應的酯(Vb)。式(III)化合物亦可經由式(Va)及(Vb)化合物，於鹼（如 NaOH，使用溶劑如 EtOH）存在下，於溫度範圍約 80°C 至約 100°C 之條件下進行反應而得。可以理解的是，在(Va)及(Vb)中的雜環並不限於三唑，且可以是任何其他合適的雜環。

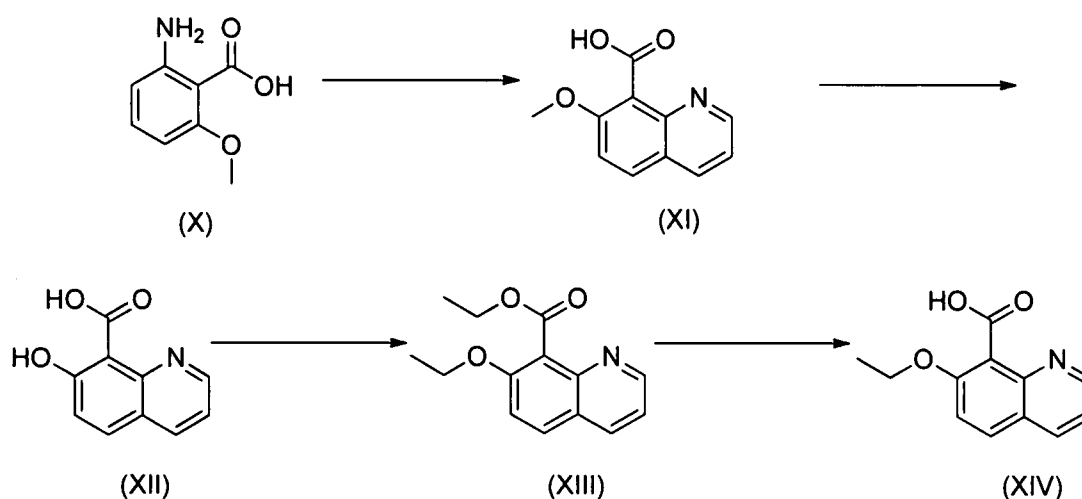
方案 3



【0113】 式(IX)的中間體化合物係如方案 3 所示，經由市售或合成可得之式(VI)化合物製備而成，其中 X 為 CR_1 或 N，Y 為 CR_2 或 N， R_1 及 R_2 為 H、烷基、鹵基或烷氧基， R_{3A} 為 H、鹵基、烷基、烷氧基且 R_6 為 H 或烷基，G 為 $SnBu_3$ 或 4,4,5,5 四甲基-1,二氧硼戊烷(4,4,5,5 tetramethyl-1,dioxaboralane)，且 Hal 為 Cl 或 Br（在此例中較佳為 Br）。式(VIII)化合物係經由式(VI)化合物與市售之(VII)，於觸媒（如 1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵二氯化鈮）及鹼（如 Na_2CO_3 ，使用溶劑如 2-MeTHF 或 THF）存在下，於溫度範圍約 60°C 至約 90°C 之條件下進行反應而得。式(IX)化合物係經由式(VIII)化合

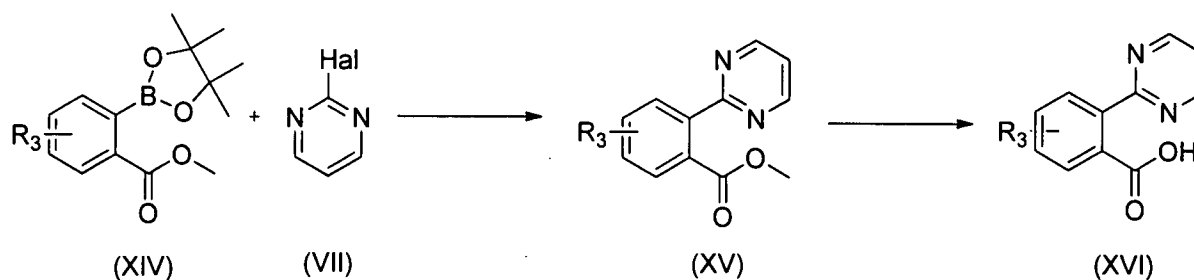
物，於鹼（如 NaOH，使用溶劑如 MeOH）存在下，於溫度範圍約 80°C 至約 100°C 之條件下，或於酸（如 H₂SO₄，使用溶劑如 H₂O）存在下，於溫度範圍約 80°C 至約 100°C 之條件下進行反應而得。可以理解的是，在(VII)中的雜環並不限於嘧啶，且可以是任何其他合適的雜環。

方案 4



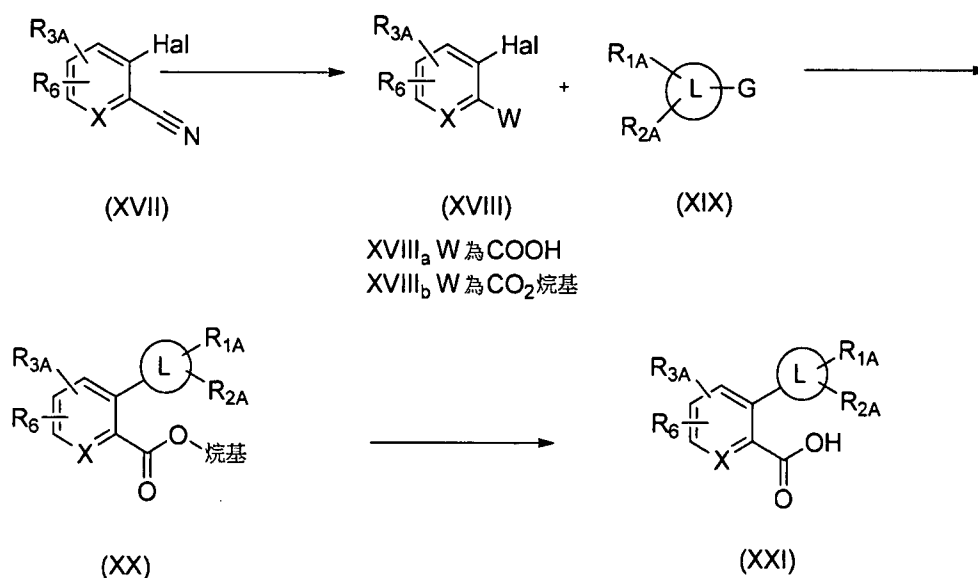
【0114】 中間體化合物(XIV)係如方案 4 所示，經由市售的化合物(X)而製備。化合物(XI)係經由化合物(X)與市售之丙烯醛（使用溶劑如 1,4-二噁烷），於溫度約 200°C 的例如微波反應器中進行反應而得。化合物(XII)可由化合物(XI)經酸（如 HBr，溶於溶劑如甲苯中），於溫度約 90°C 之條件下處理而製備。化合物(XIII)可經由化合物(XII)經例如市售之碘乙烷及鹼（如 K₂CO₃ 使用溶劑如 DMF），於溫度範圍約 45°C 至約 65°C 的條件下處理而得。化合物(XIV)係經由化合物(XIII)經鹼（如 NaOH，使用溶劑如 MeOH），於溫度範圍約 80°C 至約 100°C 的條件下處理而得。

方案 5



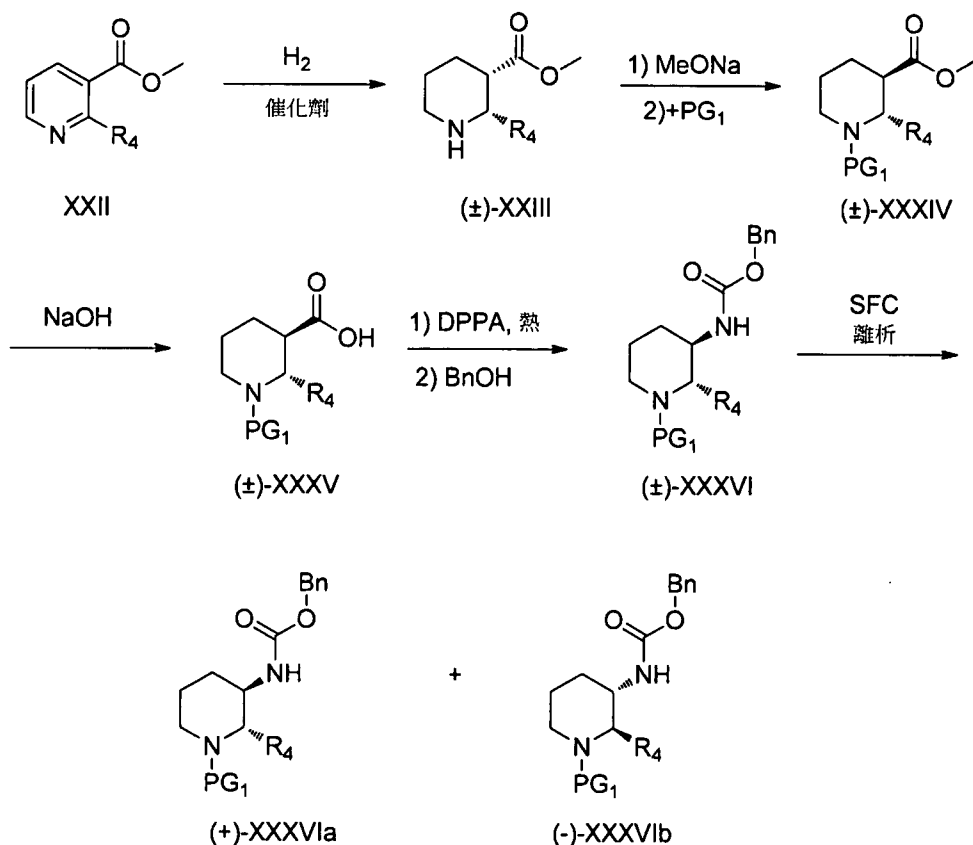
【0115】 式(XVI)的中間體化合物係如方案 5 所示，經由市售或合成可得之式(XIV)化合物而製備，其中 R_3 為 H、烷基或烷氧基，且 Hal 為 Cl 或 Br。式(XV)化合物係經由式(XIV)化合物與市售之(VII)，於觸媒（如 Pd(dppf)Cl_2 ）及鹼（如 Na_2CO_3 ，使用溶劑如 2-MeTHF）存在下，於溫度範圍約 75°C 至約 150°C 之條件下進行反應而得。式(XVI)化合物係經由式(XV)化合物，於鹼（如 NaOH ，使用溶劑如 MeOH）存在下，於溫度範圍約 80°C 至約 100°C 之條件下進行反應而得。

方案 6



【0116】 式(XXI)的中間體化合物可如方案 6 所示，經由市售或合成可得之式(XVII)化合物(其中 Hal 為 Br 或 I;且其中 R_{3A} 為 H、鹵基、烷基、烷氧基，且 R_6 為 H 或烷基)而製備。式(XVIIIa)化合物可經由例如亞硫醯氯(使用溶劑如 MeOH)的處理而轉化成對應的酯(XVIIIb)。式(XX)化合物係經由式(XVIIIb)化合物與市售之式 XIX 化合物(其中 L 為雜環，例如吡啶、吡啶基或呋啶;G 為 $SnBu_3$ 或 4,4,5,5 四甲基-1,二氧硼戊烷，且 R_{1A} 和 R_{2A} 為 H、烷基或烷氧基;或 R_{1A} 和 R_{2A} 為 H、鹵基、烷基或烷氧基)，於觸媒(如 $Pd(Ph_3P)_4$)及鹼(如 Na_2CO_3 ，使用混合溶劑如 DME 與 H_2O)存在下，於溫度範圍約 $100^{\circ}C$ 至約 $150^{\circ}C$ 之條件下進行反應而得。式(XXI)化合物係經由式(XX)化合物，於鹼(如 NaOH，使用溶劑如 MeOH)存在下，於溫度範圍約 $80^{\circ}C$ 至約 $100^{\circ}C$ 之條件下進行反應而得。

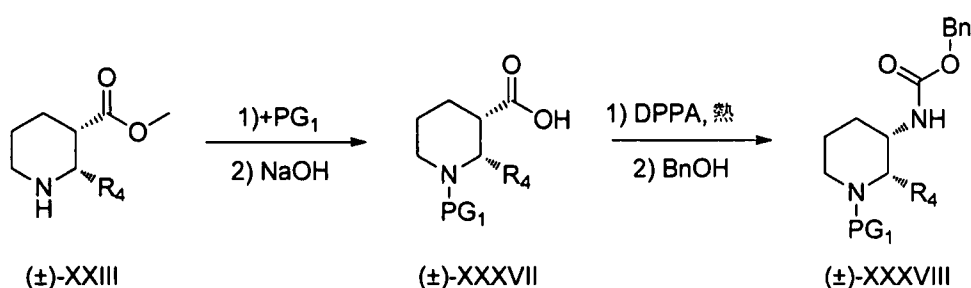
方案 7



【0117】 參見方案 7，式(+)-(XXXVIa)及(-)-(XXXVIb)之化合物係經由式(XXII)化合物而合成，其中 PG_1 為例如 Boc 保護基團， R_4 為烷基，且 Bn 代表苄基基團($-\text{CH}_2\text{Ph}$)。將式(XXII)化合物於例如金屬觸媒（如 PtO_2 、 Pd/C 或 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ，使用溶劑如 AcOH ）存在下以氫進行處理，可提供式(±)-(XXIII)化合物，其為非鏡像異構物之混合物，並以式(±)-(XXIII)之順式非鏡像異構物為主。式(±)-(XXXIV)化合物係由式(±)-(XXIII)化合物以鹼（如甲醇鈉，使用溶劑如甲醇）於回流溫度下進行處理而合成。在這些化合物中的胺係使用例如 Boc_2O 之試劑於鹼（如 Na_2CO_3 ，使用溶劑如 THF 與水）存在下而被保護成 PG_1 。式(±)-(XXXV)化合物係由式(±)-(XXXIV)化合物以鹼（例如氫氧化鈉、氫氧化鋰或氫氧化鉀，使用溶劑如水、THF 或甲醇）進行處理而合成。式(±)-(XXXVI)化合物係由式(±)-(XXXV)化合

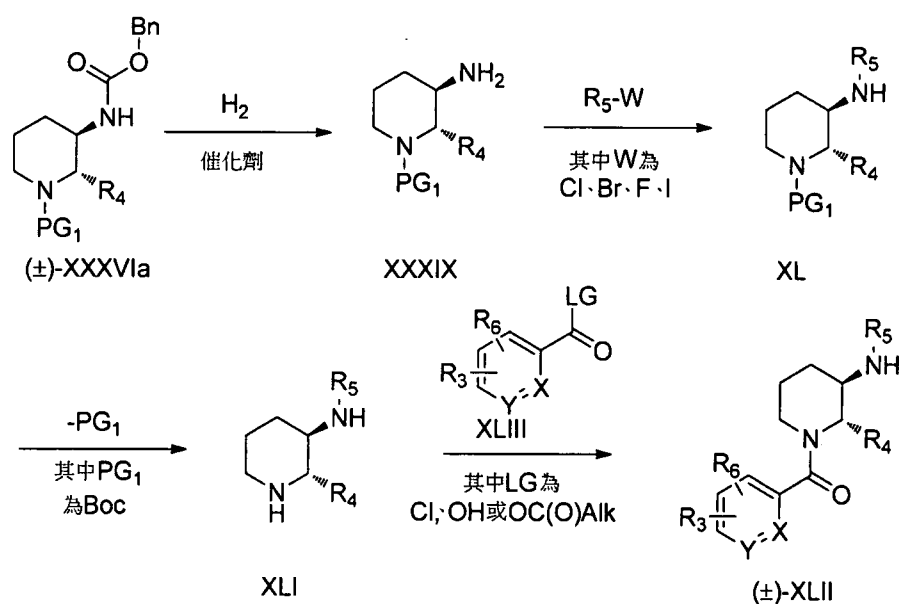
物以例如 DPPA（使用溶劑如甲苯）在鹼（如 TEA）存在下，於溫度範圍約 70-110°C 之條件下進行處理，並接著以例如苯甲醇處理，之後持續加熱至溫度範圍約 70-110°C 而合成。式(±)-(XXXVI)化合物係使用掌性 SFC 管柱(CHIRALPAK AD-H 5 mM 250 × 30 mm)進行 SFC 層析法而離析成單獨的鏡像異構物，以提供式(+)-(XXXVIa)及(-)-(XXXVIb)之化合物。

方案 8



【0118】 參見方案 8，式(±)-(XXXVIII)化合物係由式(±)-(XXIII)化合物合成，其中 PG₁ 為例如 Boc 保護基團，R₄ 為烷基，且 Bn 代表苄基基團(-CH₂Ph)。在式(±)-(XXIII)化合物中的胺係使用例如 Boc₂O 之試劑於鹼（如 Na₂CO₃，使用溶劑如 THF 與水）存在下而被保護成 PG₁。式(±)-(XXXVII)化合物係由式(±)-(XXIII)化合物在前述以 PG₁ 進行保護後，以鹼（例如氫氧化鈉、氫氧化鋰或氫氧化鉀，使用溶劑如水、THF 或甲醇）進行處理而合成。式(±)-(XXXVIII)化合物係由式(±)-(XXXVII)化合物以例如 DPPA（使用溶劑如甲苯）在鹼（如 TEA）存在下，於溫度範圍約 70-110°C 之條件下進行處理，並接著以苯甲醇處理，之後持續加熱至溫度範圍約 70-110°C 而合成。

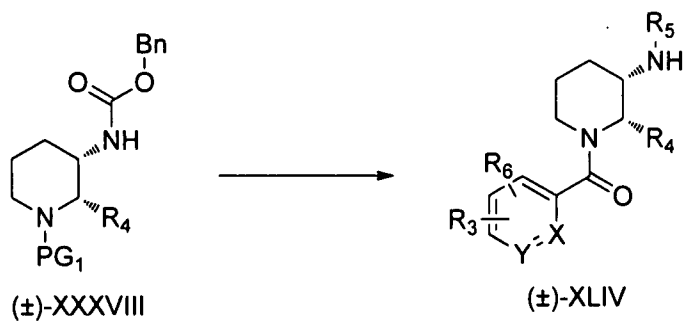
方案 9



【0119】 參見方案 9，式 XLII 化合物係由式(±)-(XXXVIa)化合物合成，其中 PG₁ 為例如 Boc 保護基團，R₄ 為烷基，LG 為 Cl、OH 或 OC(O)Alk，W 為 Cl、Br、F 或 I，且 Bn 代表苄基基團(CH₂Ph)。式(XXXIX)化合物係由式(±)-(XXXVIa)化合物以例如 Pd 觸媒(如 10 wt% Pd/C 濕 Degussa)在 H₂ 氛圍下(使用溶劑如 EtOH)進行處理，以得到式(XXXIX)化合物。式(XL)化合物係得自式(XXXIX)化合物，其使用化合物 R₅-W(使用合適溶劑如 DMSO 或 DMF)於鹼(如 K₂CO₃)存在下，於溫度約 70℃ 之條件下進行。當式(XXXIX)與 R₅-W 之化合物以例如 Pd 觸媒(如 Pd(OAc)₂ 或 Pd(dba)₂、配體(如外消旋的 BINAP 或 Q-PHOS)、鹼(如三級丁醇鈉)，在溶劑(如甲苯)中於溫度約 70℃ 下進行處理時，亦得到式(XL)化合物。當式(XL)化合物以酸(如 HCl 或 TFA，使用合適溶劑如 EtOAc 或 DCM)於室溫下進行處理時，式(XLI)化合物係得自式(XL)化合物。式(XLII)

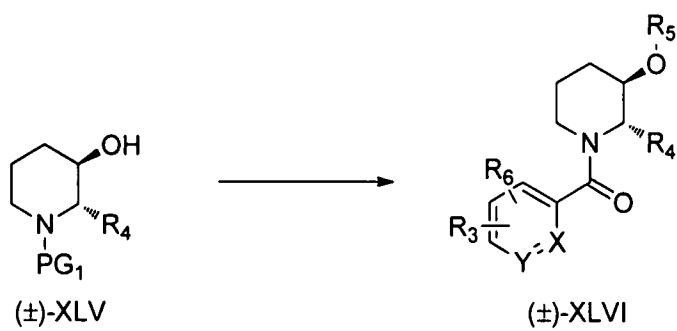
化合物係得自式(XLI)化合物，此係使用式(XLIII)化合物在合適的溶劑（如 DMF 或 DCM）中，於胜肽偶合試劑（如 HATU、HBTU 或 T3P）、鹼（如 DIPEA）、溶劑（如 DMF、ACN、THF 或 DCM）存在下，於溫度範圍自室溫至約 45℃ 的條件下進行。本領域具有通常知識者可明白能利用(±)-XXXVI 化合物進行類似的化學方法以得到式(±)-XLII 化合物。

方案 10



【0120】 參見方案 10，式(±)-XLIV 化合物係由式(±)-XXXVIII 化合物使用如方案 9 中化合物所述之類似的化學方法而合成。

方案 11



【0121】 參見方案 11，式(±)-XLV 化合物係由式(±)-XLVI 化合物(J. Org. Chem. 2008, 73, 2898)使用如方案 9 中化合物所述之類似的化學方法而合成。

【0122】 在實施例的一族群中，本文所提供者為實例 1-172、174-177、179-273 之式 I 化合物，其具有如文後實例中所述的結構及名稱。在實施例的另一族群中，本文所提供者為實例 1-146 之式 I 化合物，其具有如文後實例中所述的結構及名稱。在又另一實施例中，本文所提供者為實例 147-172、174-177、179-273 之式 I 化合物，其具有如文後實例中所述的結構及名稱。在實施例的一族群中，本文所提供者為具有下表 2 所述之結構及名稱的式 I 或式 IA 之化合物。在實施例之再一族群中，本文所提供者為實例 173 及 178 之式 IA 化合物，其具有如文後實例中所述的結構及名稱。

實例

縮寫字

名詞	縮寫字
高壓液相層析術	HPLC
薄層層析術	TLC
二異丙基乙胺	DIPEA
四氫呋喃	THF
二甲亞砜	DMSO
苯甲醇	BnOH
正丁醇	nBuOH
三級丁基胺甲醯基	Boc
二碳酸二-三級丁酯	BOC ₂ O
二氯甲烷	DCM
三氟乙酸	TFA
乙酸	HOAc、AcOH

名詞	縮寫字
<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺	DMF
甲醇	MeOH
乙醇	EtOH
乙腈	ACN
乙酸乙酯	EtOAc 或 EA
三乙胺	TEA
甲磺醯氯	MsCl
2-(1 <i>H</i> -9-偶氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-六氟磷酸四甲基胺鎘	HATU
<i>N,N,N',N'</i> -四甲基-O-(1 <i>H</i> -苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽	HBTU
1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳醯二亞胺	EDCI
羥基苯并三唑	HOBt
甲基三級丁基醚	MTBE
偶氮二羧酸二異丙酯	DIAD
疊氮磷酸二苯酯	DPPA
甲苯	PhCH ₃
<i>N</i> -甲基-2-吡咯啉酮	NMP
4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并呿喃	XantPhos
1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二-三級丁基膦基)二茂鐵	CTC-Q-Phos 或 QPHos
雙(二亞苳基丙酮)鈀(0)	Pd(dba) ₂
參(二亞苳基丙酮)二鈀(0)	Pd ₂ (dba) ₃
1,1'-雙(二-三級丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀	PdCl ₂ (dtbpf)
1-丙基膦酸酐或 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三膦雜環烷 -2,4,6-三氧化物	T3P
超臨界流體層析法	SFC
室溫	rt

化學：

【0123】 除非另有指明，否則依循下列實驗及分析步驟，以獲得下列實例中所述的化合物及相對應的分析數據。

【0124】 除非另有說明，反應混合物係在氮氛圍下於室溫（rt）磁性攪拌。若是溶液被「乾燥」，它們通常是以乾燥劑如 Na₂SO₄ 或

MgSO₄ 進行乾燥、過濾及濃縮。當混合物、溶液及萃取物被「濃縮」，其通常係在一旋轉蒸發器上於減壓下濃縮。微波照射條件下的反應係在 Biotage Initiator 或 CEM Discover 儀器中執行。

【0125】 熔點之量測是在開放毛細管中於 FP62 或 MP50 裝置 (Mettler-Toledo) 內進行。以 10°C /分鐘的溫度梯度量測熔點。最高溫度為 300°C。從數位顯示器讀取熔點。

【0126】 正相快速管柱層析法(FCC)是使用預充填管柱利用矽膠(SiO₂)進行，並利用所指明的溶劑進行沖提。

【0127】 若化合物是利用「製備型 HPLC」來純化，則採用以下方法任一者：

【0128】 製備型逆相高效液相層析法(HPLC)是使用 Gilson HPLC 進行，利用 Xterra Prep RP₁₈ (5 μm, 30 × 100 mm 或 50 × 150 mm)管柱，梯度為 10 至 99%乙腈/水(20 mM NH₄OH)，進行 12 至 18 min，且流速為 30 mL/min。

或

【0129】 製備型逆相高效液相層析法(HPLC)是使用 Agilent 1100 Series HPLC 進行，利用 XBridge C18 管柱(5 μm, 30 × 100 mm)，移動相為 5% ACN 溶於 20 mM NH₄OH (保持 2min)，之後提高至 5-99% ACN 進行 15 min，於 99% ACN 下保持 5 min，且流速為 40 mL/min。

或

【0130】 製備型逆相高效液相層析法(HPLC)是使用 Agilent 1100 Series HPLC 進行，利用 XBridge C18 管柱(5 μ m, 50 $\times$ 100 mm)，移動相為 5% ACN 溶於 20 mM NH₄OH (保持 2min)，之後提高至 5-99% ACN 進行 15 min，於 99% ACN 下保持 5 min，且流速為 80 mL/min。

或

【0131】 製備型逆相高效液相層析法(HPLC)是使用 Gilson HPLC 進行，利用 Xterra Prep RP₁₈ (5 μ m, 30 $\times$ 100 mm 或 50 $\times$ 150 mm)管柱，梯度為 10 至 99%乙腈/水(20 mM NH₄OH)，進行 12 至 18 min，且流速為 30 mL/min。

【0132】 分析性層析數據係利用 Agilent 1100 HPLC 獲得，利用 Inertsil ODS-3 3 mm 4.6 $\times$ 50 mm 管柱，購自 GL Sciences (Part # 1010L050W046)。使用 10 – 99%乙腈(ACN)溶於水的梯度分布操作樣本，其各含有 0.05%三氟乙酸(TFA)處理 1.6 分鐘，之後於 99%乙腈下保持 0.3 分鐘。流速為 5 mL/min，並將管柱溫度設定為 50°C (方法 A)。

【0133】 除非另有指明，在 Agilent series 1100 MSD 上利用正離子模式的電噴灑離子化 (ESI) 得到質譜 (MS)。計算出的 (calcd.) 質量相對應於實際質量。

【0134】 核磁共振 (NMR) 光譜係在 Bruker model DRX 光譜儀上得到。以下 ¹H NMR 數據的格式為：四甲基矽烷參考品之低場區的化學位移 ppm (多重性，偶合常數 J (以 Hz 表示)，積分值)。

多重性的定義如下：s = 單峰、d = 雙重峰、t = 三重峰、q = 四重峰、m = 多重峰、br = 寬峰。對於以旋轉異構體混合物存在的化合物，提供其比例而使總和為 1，例如 0.80:0.20。或者是，可以只載明特定主要旋轉異構體的 ^1H NMR 數據，或是可載明一或多個旋轉異構體的數據而使總和小於 1。可了解的是，對於含有可交換質子的化合物來說，該質子於 NMR 光譜中可能會也可能不會被看見，取決於用以進行 NMR 光譜的所選溶劑以及溶液中化合物的濃度而定。

【0135】 使用 ChemDraw Ultra 12.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA)或 ACD/Name Version 10.01 (Advanced Chemistry) 來產生化學名稱。

【0136】 若化合物是利用「SFC 層析法」來純化，則採用以下方法任一者：

【0137】 於製備型 APS 1010 系統進行，其具有自動製備模式，購自 Berger instrument，包含兩個 varian SD-1 幫浦(walnut creek, CA, USA)，其中一者被大幅更改以抽吸 CO_2 、一特殊幫浦頭熱交換器、一 julabo FT 401 冷卻器(labortechnik GmbH, Sellback, Germany)、一具有選擇閥之型號 SCM 2500 之相分離器(berger instruments)以及一組位於 Bodan 機器人中的收集容器。型號 Knauer 2500 UV 之偵測器，其具有高壓流通池(berlin, germany)。使用具有 5 mL 樣本環路的六埠注射閥(Valco, Houston, TX, USA)及型號 YP-300 之注射幫浦(cavro, san Jose, CA)來施加樣本。

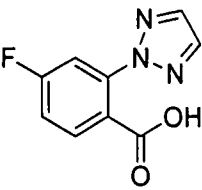
或

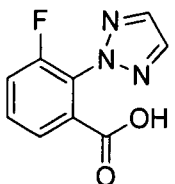
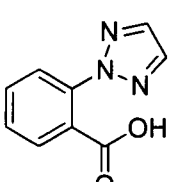
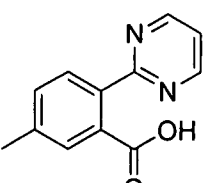
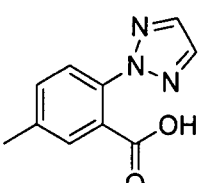
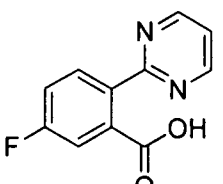
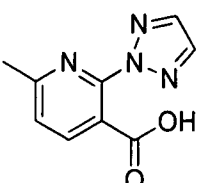
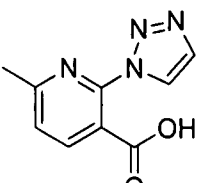
【0138】 於 SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, Avignon, France)中進行。以具有 100 mL 幫浦頭的型號 K1800 Knauer (Berlin, germany)抽吸改質劑。以 2 個 lewa 幫浦(Leonberg Germany)抽吸 CO₂。以 Huber 冷卻器(Offenburg / Germany)所附線圈來冷卻幫浦頭及 CO₂管線。使用 6 個切換閥(Valco, Houston, TX, USA)及 5 mL 樣本環路來注射樣本。以 PLC 自動化系統管理系統。

【0139】 實例 114-115、117-123、126-127、140、141、144-146、225-264、266-273 適合利用與合成方案及實例段落中所述的方法類似的方法進行製備。

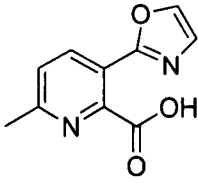
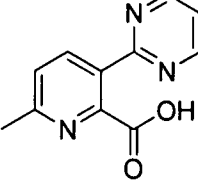
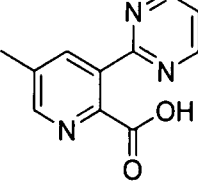
【0140】 所有上述立體化學及於表 1 及表 2 中及實例段落中所述者相關。表示法(±)或 R/S 是指產物為非鏡像異構物的消旋混合物。舉例來說，表示法(2S, 3R)是指起始材料為光學純化合物，且所述之產物立體化學是基於起始材料的已知立體化學。舉例來說，表示法(2S*, 3R*)是指產物為純的單一非鏡像異構物，但尚未確認其絕對立體化學，而顯示其相對立體化學。

中間體

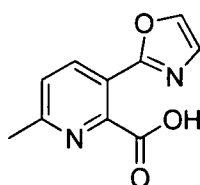
中間體	名稱	結構	參考
A-1	4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		根據 WO 2011/050198 中間體 4 而製備

中間體	名稱	結構	參考
A-2	2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯甲酸		WO 2011/050198 中間體 14
A-3	3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		WO 2011/050198 中間體 5
A-4	2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		WO 2011/050198 中間體 2
A-5	5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸		WO 2011/050198 中間體 50
A-6	5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		WO 2011/050198 中間體 8
A-7	5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸		WO 2011/050198 中間體 13
A-8	6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼酸		WO 2011/050198 中間體 70
A-9	6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)菸鹼酸		WO 2011/050198 中間體 71

中間體	名稱	結構	參考
A-10	4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		WO 2011/050198 中間體 54
A-11	4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		類似中間體 A-4，使用 2-溴-4-甲基苯甲酸
A-12	3-乙氧基-6-甲基吡啶羧酸		WO 2010/063663 說明 39
A-13	5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		WO 2011/050198 中間體 9
A-14	5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		WO 2011/050198 中間體 10
A-15	3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		WO 2011/050198 中間體 82
A-16	3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶羧酸		WO 2011/050198 中間體 72
A-17	5-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶羧酸		其製備類似於中間體 A-18

中間體	名稱	結構	參考
A-18	6-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶羧酸		其製備說明如下
A-19	6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶羧酸		WO 2010/063663 說明 69
A-20	5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶羧酸		其製備類似於中間體 A-19，使用 3-溴-5-甲基吡啶

中間體 A-18：6-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶羧酸。



【0141】 步驟 A：3-溴-6-甲基吡啶羧酸。於密封管內的 3-溴-6-甲基吡啶(4 g, 20.3 mmol)之 EtOH (40 mL)溶液中加入水性 4M NaOH (15 mL)。於 90°C 下將反應加熱 24h。添加額外的水性 4M NaOH，並於 90°C 下持續加熱 24h。將反應冷卻至 rt，利用 1N HCl (aq) 酸化至 pH=3、濃縮且不經進一步純化就用於後續步驟。C₇H₆BrNO₂ 之 MS (ESI)質量計算值為 216.0；m/z 實際值 218 [M+H]⁺。

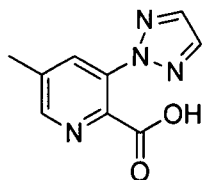
【0142】 步驟 B：3-溴-6-甲基吡啶羧酸甲酯。於步驟 A 的標題化合物(10.3 g, 20 mmol)之 MeOH (50 mL)溶液中，加入亞硫醯氯(4.4

mL, 60 mmol)。於回流下將反應加熱過夜、冷卻至 rt 並濃縮。以矽膠層析法純化(0-15% EtOAc 於庚烷中)得到標題化合物(1.9 g, 40%)。C₈H₈BrNO₂ 之 MS (ESI)質量計算值為 230.1；m/z 實際值 232 [M+H]⁺。

【0143】 步驟 C：6-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶羧酸甲酯。於微波玻璃瓶中，將步驟 B 的標題化合物(185 mg, 0.8 mmol)及 2-(三丁基錫烷基)呋唑(0.22 mL, 1 mmol)溶解於 PhCH₃ (2.4 mL)中。將溶液以 N₂ 除氣，並加入 Pd(PPh₃)₄ (92 mg, 0.1 mmol)。將反應以 N₂ 吹洗，並利用微波輻射在 120°C 下加熱 20 min。將反應冷卻至 rt、過濾通過矽藻土墊並以矽膠層析法純化(0-40% EtOAc 於己烷中)，以獲得步驟 A 的標題化合物(333 mg, 67%)。以 H₂O 稀釋混合物，並以 EtOAc 萃取之。將複合有機物質乾燥(MgSO₄)，並以矽膠層析法純化(0-50% EtOAc 於庚烷中)，以獲得標題化合物(56 mg, 32%)。C₁₁H₁₀N₂O₃ 之 MS (ESI)質量計算值為 218.2；m/z 實際值 219.1 [M+H]⁺。

【0144】 步驟 D：6-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶羧酸。於步驟 C 的標題化合物(56 mg, 0.3 mmol)中，加入 MeOH (0.6 mL)及 2M NaOH_(aq) (0.6 mL)。於室溫下 1h 後，加入 1M HCl_(aq)。將反應混合物濃縮，以獲得標題化合物(52 mg)，其不經進一步純化就用於後續步驟。C₁₀H₈N₂O₃ 之 MS (ESI)質量計算值為 204.2；m/z 實際值 205.1 [M+H]⁺。

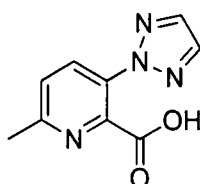
中間體 A-21：5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶羧酸。



【0145】 步驟 A：5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)氰吡啶。於 2-溴-5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶(1.5 g, 7.6 mmol)之 DMF (19 mL)溶液中，加入 K_2CO_3 (1.2 g, 8.4 mmol)及 2H-1,2,3-三唑(440 μ L, 7.6 mmol)。將混合物加熱至 100°C 達 16 h，冷卻至 rt 並以 EtOAc 萃取之(2X)。將複合有機物質乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。以矽膠層析法純化(5-60% EtOAc 於己烷中)得到標題化合物(490 mg, 35%)以及 5-甲基-3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)氰吡啶(387 mg, 27%)。

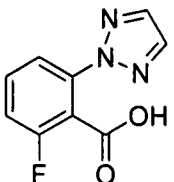
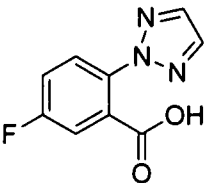
【0146】 步驟 B：(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶羧酸鈉)。於步驟 A 之標題化合物(489 mg, 2.6 mmol)的 EtOH (7 mL)溶液中，加入 4 N NaOH (660 μ L, 2.6 mmol)。於 100°C 下將混合物加熱 24 h。將反應混合物於真空下濃縮成白色固體，其不經進一步純化就用於後續步驟。

中間體 A-22：6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶羧酸。

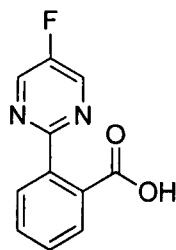


【0147】 步驟 A：6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)𧰨吡啶。於 3-溴-6-甲基𧰨吡啶(2.2 g, 11 mmol)之 DMF (28 mL)溶液中，加入 K_2CO_3 (1.7 g, 12 mmol)及 2H-1,2,3-三唑(650 μ L, 11 mmol)。將混合物加熱至 100°C 達 36 h，冷卻至 rt 並以 EtOAc 萃取之。將複合有機物質乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。以矽膠層析法純化(10-100% EtOAc 於己烷中)得到標題化合物(1 g, 48%)。

【0148】 步驟 B：6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶羧酸。於步驟 A 之標題化合物(730 mg, 4 mmol)的 EtOH (10 mL)溶液中，加入 4 N NaOH (1 mL, 4 mmol)。於 100°C 下將混合物加熱 24 h。將反應混合物於真空下濃縮成白色固體，其不經進一步純化就用於後續步驟。

A-23	2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		根據 WO 2011/050198 中間體 12 而製備
A-24	5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸		WO 2011/050198 中間體 1

中間體 A-25：2-(5-氟嘧啶-2-基)苯甲酸。

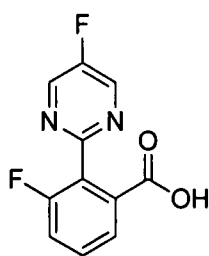


【0149】 步驟 A：5-氟-2-碘嘧啶。於 2-氯-5-氟嘧啶(4 mL, 32 mmol)之丙腈(33 mL)溶液中，加入氯三甲矽烷(12 mL, 97 mmol)及碘化鈉(15 g, 97 mmol)，並將反應混合物加熱至 150°C 達 1 h。於反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並移除溶劑。將殘餘物置於 EtOAc 及飽和 NaHCO₃ 溶液中。將有機層以 MgSO₄ 乾燥、過濾並蒸發。以矽膠層析法純化(0-20% EtOAc 於己烷中)得到標題化合物(2.82 g, 39%)。

【0150】 步驟 B：2-(5-氟嘧啶-2-基)苯甲腈。於微波玻璃瓶中，將氰基苯基硼酸(500 mg, 3.40 mmol)溶解於 THF (15 mL)中，並將反應混合物以 N₂ 除氣。接著，加入步驟 A 之標題化合物(915 mg, 4.08 mmol)、Na₂CO₃ (1.08 g, 10.2 mmol)、水(5 mL)及 PdCl₂(dtbpf) (CAS 95408-45-0) (89 mg, 0.14 mmol)，並將反應混合物於室溫下攪拌 1 h，並接著微波加熱至 75°C 達 2 h。將混合物冷卻至室溫，並加入水及 EtOAc。以 EtOAc 萃取反應混合物。將複合有機層以 MgSO₄ 乾燥、過濾並濃縮。將粗產物以矽膠層析法純化(0-30% EtOAc 於己烷中)，以獲得標題化合物(280 mg, 41%)。C₁₁H₆FN₃ 之 MS (ESI)質量計算值為 199.1；m/z 實際值 200.0 [M+H]⁺。

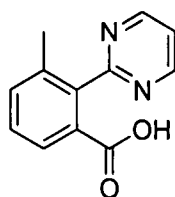
【0151】 步驟 C：2-(5-氟嘧啶-2-基)苯甲酸。將步驟 B 之標題化合物(1.24 g, 6.22 mmol)的 H_2SO_4 (6 mL)及水(6 mL)溶液於 80°C 下攪拌 1 h。接著，將反應混合物冷卻至 0°C ，並將水相以 DCM (2X) 萃取。將 20 M NaOH (11 mL)溶液添加至水層，直到 pH ~3-4。將水層以 EtOAc 及 DCM 再次萃取。將複合有機層以 MgSO_4 乾燥、過濾並濃縮，以得到標題化合物(672 mg, 50%)。 $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2$ 之 MS (ESI) 質量計算值為 218.1；m/z 實際值 219.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體 A-26：3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯甲酸。



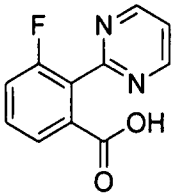
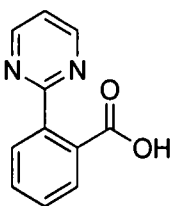
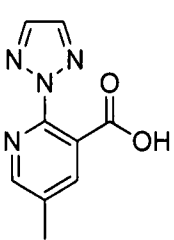
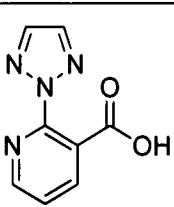
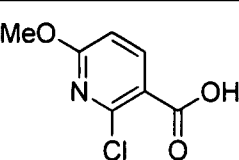
【0152】 其製備類似於中間體 A-25，將氰基苯基硼酸以(2-氰基-6-氟苯基)硼酸(CAS 656235-44-8)替代。 $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 之 MS (ESI) 質量計算值為 236.0；m/z 實際值 237.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間體 A-27：3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸。

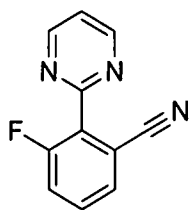


【0153】 步驟 A：3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯。於微波玻璃瓶中，將 3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲酸甲酯 (619 mg, 2.24 mmol) 及 2-氯嘧啶 (314 mg, 2.69 mmol) 溶於 2-MeTHF (10 mL)。先後加入 Na_2CO_3 (713 mg, 6.73 mmol) 及水 (3.4 mL)，將反應混合物以 N_2 除氣 45 分鐘。將 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (66 mg, 0.09 mmol) 及反應混合物於 75°C 下加熱 28h。加入更多的 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (33 mg, 0.045 mmol)，並將反應混合物於 150°C 下加熱 3.5h。將混合物過濾通過矽藻土墊，並將濾餅以 EtOAc 及水潤洗。將層分離並將水溶液以 EtOAc 萃取一次。將複合有機層以 MgSO_4 乾燥、過濾且蒸發。將粗產物以矽膠層析法純化 (0-50% EtOAc 於己烷中)，以獲得標題化合物 (116 mg, 23%)。 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 之 MS (ESI) 質量計算值為 228.1； m/z 實際值 229.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.95 – 8.76 (m, 2H), 7.99 – 7.75 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

【0154】 步驟 B：3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸。於步驟 A 之標題化合物 (980 mg, 4.29 mmol) 的 MeOH (21 mL) 溶液中，加入 10 M NaOH (2 mL)，並將反應混合物於 50°C 下攪拌 48 h。將溶劑移除，並將粗產物以水稀釋，並以 6 M $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 酸化，直到 $\text{pH} = 3$ 。將水層以固體 NaCl 飽和，並以 20% *i*PrOH 的 CHCl_3 溶液 (3X) 萃取。將複合有機層以 MgSO_4 乾燥、過濾並濃縮，以得到標題化合物 (892 mg, 96%)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ 之 MS (ESI) 質量計算值為 214.1； m/z 實際值 215.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

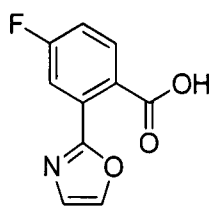
中間體	名稱	結構	參考
A-28	3-氟-2-(嘧啶-2-基) 苯甲酸		根據 WO 2011/050198 中間體 50 而製備
A-29	2-(嘧啶-2-基)苯甲酸		市售產品， CAS400892-62-8
A-30	5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼酸		其製備類似於 WO 2011/050200 中間體 47、實例 160
A-31	2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼酸		市售產品， CAS1369497-44-8
A-32	2-氯-6-甲氧基菸鹼酸		市售產品， CAS1227515-71-0
A-33	3-苯基吡嗪-2-羧酸		市售產品， CAS2881-85-8

3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲腈之合成（中間體 A-28 合成中的中間體）。



【0155】 於 3-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲腈(4.98 g, 19.1 mmol)及 2-溴嘧啶(3.85 g, 23 mmol)之 THF (96 mL) 溶液中，先後加入 Na_2CO_3 (6 g, 57.4 mmol)及水(43 mL)。將反應混合物以 N_2 除氣 10 分鐘。將 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (374 mg, 0.57 mmol)加入，並將反應混合物於 80°C 下攪拌 5h。將溶液冷卻至室溫，並加入 EtOAc 及水之混合物。將水溶液以 EtOAc 萃取兩次，並將複合有機層以 MgSO_4 乾燥、過濾且蒸發。將殘餘物溶解於最少量的 EtOAc 中，然後添加己烷，以使標題化合物沉澱。將固體過濾、以己烷沖洗並乾燥，以得到標題化合物(2.46 g, 64%)。 $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{FN}_3$ 之 MS (ESI) 質量計算值為 199.1； m/z 實際值 200.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 9.02 – 8.91 (m, 2H), 7.65 (dt, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H)。

中間體 A-34：4-氟-2-(呋唑-2-基)苯甲酸。



【0156】 步驟 A：2-溴-N-(2,2-二甲氧基乙基)-6-氟苯甲醯胺。於 2-溴-6-氟苯甲酸(2 g, 9.1 mmol)之 DMF (27 mL)溶液中，加入 HBTU (5.20 g, 13.7 mmol)及 DIPEA (4.7 mL, 27 mmol)，並將反應混合物攪拌 10 min。接著，加入 2,2-二甲氧基乙胺(1.3 mL, 11.9 mmol)，

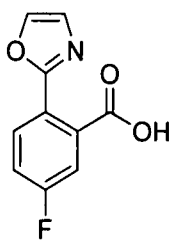
並將反應混合物於室溫下攪拌 12 h。將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以飽和水性 NaHCO_3 沖洗。將複合有機層以 MgSO_4 乾燥、過濾並濃縮。以矽膠層析法純化(0-25% EtOAc 於己烷中)得到標題化合物(2.3 g, 82%)。

【0157】 步驟 B：2-(2-溴-6-氟苯基)呋唑。於 P_2O_5 (6.4 g, 22.6 mmol)中加入甲磺酸(52 mL, 801 mmol)，並將反應混合物於室溫下攪拌 1 h。接著，將步驟 A 之標題化合物(2.3 g, 7.54 mmol)加入反應混合物，並將混合物加熱至 140°C 達 2 h。加入 DCM，並將混合物緩緩倒入冰浴的水性 NaHCO_3 飽和溶液。將混合物以 DCM 萃取。將複合有機層以 MgSO_4 乾燥、過濾並濃縮。以矽膠層析法純化(0-10% EtOAc 於己烷中)得到標題化合物(1.5 g, 82%)。 $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrFNO}$ 之 MS (ESI)質量計算值為 240.95； m/z 實際值 242.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0158】 步驟 C：3-氟-2-(呋唑-2-基)苯甲酸甲酯。將步驟 B 之標題化合物(2.18 g, 8.99 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40 mg, 0.18 mmol)、1,1'-雙(聯苯膦基)二茂鐵(199 mg, 0.36 mmol)及 Et_3N (3.7 mL, 27 mmol)之 1:1 MeOH/1,4-二呋烷(36 mL)溶液以 N_2 除氣 15 min。接著，將混合物於一氧化碳氛圍下在 95°C 下攪拌過夜。將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 NaHCO_3 溶液沖洗。將有機層分離、以 MgSO_4 乾燥、過濾並濃縮。以矽膠層析法純化(0-12% EtOAc 於己烷中)得到標題化合物(1.7 g, 83%)。 $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FNO}_3$ 之 MS (ESI)質量計算值為 221.1； m/z 實際值 222.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0159】 步驟 D：3-氟-2-(呋唑-2-基)苯甲酸。於步驟 C 之標題化合物(1.65 g, 7.46 mmol)的 MeOH (22 mL)溶液中加入 2 M NaOH (7.5 mL)，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將反應混合物以 1 M HCl_(aq)酸化，並於真空下蒸發溶劑。以水稀釋混合物，並以 DCM 萃取。將複合有機物質以 MgSO₄ 乾燥、過濾並濃縮，以得到標題化合物(905 mg, 58%)。C₁₀H₆FNO₃ 之 MS (ESI)質量計算值為 207.0；m/z 實際值 208.0 [M+H]⁺。MP = 182°C。

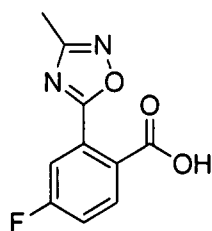
中間體 A-35：5-氟-2-(呋唑-2-基)苯甲酸。



【0160】 步驟 A：5-氟-2-(呋唑-2-基)苯甲酸甲酯。於 2-溴-5-氟苯甲酸甲酯(1.1 g, 4.8 mmol)及 2-(三-正丁基錫烷基)呋唑(1.3 mL, 6.2 mmol)之甲苯(14 mL)溶液中，加入 Pd(PPh₃)₄ (550 mg, 0.476 mmol)，並將反應混合物微波加熱至 150°C 達 30 min。將反應混合物以水稀釋，並以 EtOAc 萃取。將複合有機層以 MgSO₄ 乾燥、過濾並濃縮。以矽膠層析法純化(0-40% EtOAc 於己烷中，之後第二管柱為 0-10% EtOAc 於己烷中)得到標題化合物(553 mg, 52%)。C₁₁H₆FNO₃ 之 MS (ESI)質量計算值為 221.1；m/z 實際值 222.1 [M+H]⁺。

【0161】 步驟 B：5-氟-2-(*噁唑*-2-基)苯甲酸。其製備類似於中間體 34 步驟 D，以獲得標題化合物(858 mg, 99%)。C₁₀H₆FNO₃ 之 MS (ESI)質量計算值為 207.0；m/z 實際值 208.1 [M+H]⁺。

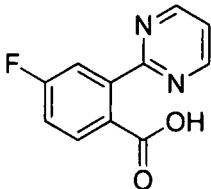
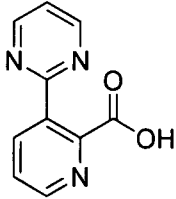
中間體 A-36：4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-*噁*二唑-5-基)苯甲酸



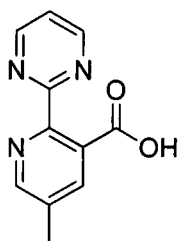
【0162】 步驟 A：5-(2-溴-5-氟苯基)-3-甲基-1,2,4-*噁*二唑。於 2-溴-5-氟苯甲醯氯(2.17 g, 9.13 mmol)之 THF (18 mL)溶液中加入 DIPEA (1.7 mL, 10 mmol)。接著，逐份添加乙醯胺肼(676 mg, 9.13 mmol)，並將反應混合物於 70°C 下攪拌 16 h。將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以 NaHCO₃ 之飽和溶液沖洗。將複合有機層以 MgSO₄ 乾燥、過濾並濃縮。以矽膠層析法純化(0-20% EtOAc 於己烷中)得到標題化合物(2.35 g, 57%)。C₉H₆BrFN₂O 之 MS (ESI)質量計算值為 255.96；m/z 實際值 257.0 [M+H]⁺。

【0163】 步驟 B：4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-*噁*二唑-5-基)苯甲酸。其製備類似於中間體 34 步驟 C 及 D，以獲得標題化合物。C₁₀H₇FN₂O₃ 之 MS (ESI)質量計算值為 222.0；m/z 實際值 223.0 [M+H]⁺。

中間體	名稱	結構	參考
-----	----	----	----

A-37	4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯甲酸		根據 WO 2011/050198 中間體 87 而製備
A-38	3-(嘧啶-2-基)吡啶羧酸		WO 2010/122151 中間體 D105

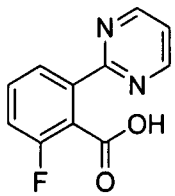
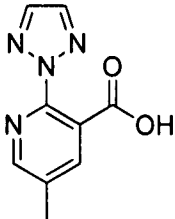
中間體 A-39：5-甲基-2-(嘧啶-2-基)菸鹼酸。



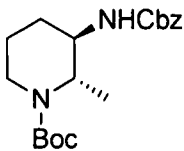
【0164】 步驟 A：5-甲基-2-(嘧啶-2-基)菸鹼酸甲酯。於含有 2-氯-5-甲基菸鹼酸甲酯(CAS 65169-43-9) (745 mg, 4.01 mmol)、CuI (38 mg, 0.2 mmol)、LiCl (169 mg, 4.01 mmol)及 Pd(PPh₃)₄ (231 mg, 0.2 mmol)之甲苯(15 mL)溶液的密封管中，加入 2-(三丁基錫烷基)嘧啶(1.5 mL, 4.4 mmol)，並將反應混合物於 120℃ 下加熱過夜。將反應混合物以水稀釋，並以 DCM 萃取。將複合有機層以 MgSO₄ 乾燥、過濾且蒸發。以矽膠層析法純化(0-50% EtOAc 於己烷中)得到標題化合物(494 mg, 52%)。C₁₂H₁₁N₃O₂ 之 MS (ESI)質量計算值為 229.1；m/z 實際值 229.99。

【0165】 步驟 B：5-甲基-2-(嘧啶-2-基)菸鹼酸。於步驟 A 之標題化合物(466 mg, 2.03 mmol)的 MeOH (10 mL)溶液中，加入 10 M

NaOH (1 mL)，並將反應混合物於室溫下攪拌 2 h。將溶劑移除，並將粗產物以水稀釋，並以 6 M HCl_(aq)酸化，直到 pH = 3。將水層以固體 NaCl 飽和，並以 20% *i*PrOH 的 CHCl₃ 溶液(3X)萃取。將複合有機層以 MgSO₄ 乾燥、過濾並濃縮以得到標題化合物(432 mg, 99%)。C₁₁H₉N₃O₂ 之 MS (ESI)質量計算值為 215.1；m/z 實際值 216.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.90 (br. s, 2H), 8.64 (br. s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.55 (br. s, 1H), 2.51 (s, 3H)。

中間體	名稱	結構	參考
A-40	2-氟-6-(嘓啶-2-基) 苯甲酸		根據 WO 2011/050198 中間體 14 而製備
A-41	5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)菸鹼酸		其製備類似於 WO 2011/050200 中間體 47、實例 160

中間體 B-1：反-(±)-三級丁基-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸酯。



【0166】 步驟 A：反-(±)-1-(三級丁氧基羰基)-2-甲基哌啶-3-羧酸。將 2-甲基菸鹼酸甲酯(28.6 g, 190 mmol)及 PtO₂ (430 mg)之 AcOH

(500 mL)溶液於 H_2 氛圍下攪拌 48h。加入額外的 PtO_2 ，並再持續反應 24h。之後將反應混合物過濾通過矽藻土墊，並濃縮濾液。將所得殘餘物在 2M NaOH (aq)及 DCM 之間分層。將有機層以 DCM (2X)萃取。將複合有機層以(MgSO_4)乾燥並濃縮以獲得 27.2 g 的殘餘物。

【0167】 於此殘餘物的 MeOH (450 mL)溶液中加入甲醇鈉(4.5 M 於 MeOH 中, 56 mL, 260 mmol)。於回流下加熱反應 15h，之後冷卻至 rt、濃縮，加入 H_2O ，並將混合物以 DCM 萃取。將複合有機物質乾燥(MgSO_4)並濃縮，以獲得 23.9 g 產物，將產物溶解於 THF (300 mL)及 H_2O (60 mL)中。接著，先後加入 Na_2CO_3 (38.3 g, 456 mmol)及 Boc_2O (33.2 g, 152 mmol)。於攪拌過夜後，以 H_2O 稀釋混合物，並以 DCM 萃取。將複合有機物質乾燥(MgSO_4)並濃縮，以獲得 39.2g 的材料（反式：順式異構物為 9：1）。

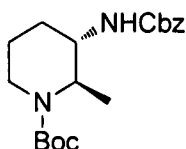
【0168】 於此材料的 THF (300 mL)及 H_2O (100 mL)溶液中加入 LiOH (7.3 g, 305 mmol)。於攪拌過夜後，以 H_2O 稀釋混合物，並以 DCM 萃取。捨棄有機萃取物。將水層以 HCl 酸化，並以 DCM 萃取。將複合有機物質乾燥(MgSO_4)並濃縮。以矽膠層析法純化 (0-100% EtOAc 於庚烷中)得到標題化合物(30.2 g)，

【0169】 其為反式：順式非鏡像異構物的約 86：13 混合物。
 $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ 之 MS (ESI)質量計算值為 243.2； m/z 實際值 188.1 $[\text{M}-55]^+$ 。

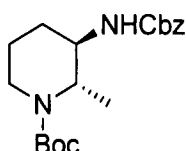
【0170】 步驟 B：反-(±)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯。於步驟 A 的標題化合物(10 g, 41 mmol)之 PhCH_3

(60 mL)溶液中加入 DIPEA (7.4 mL, 43 mmol)，並將混合物於 50°C 下加熱 1h。之後逐滴添加 DPPA (8.9 mL, 41 mmol)的 PhCH₃ 溶液，並將混合物於 75°C 下加熱 2h，且將 BnOH (4.5 mL, 43 mmol)及混合物於 80°C 下攪拌 20h。使反應冷卻至 rt，以飽和 NaHCO₃ (aq)稀釋，並以 PhCH₃ 萃取。將複合有機物質乾燥(MgSO₄)。以矽膠層析法純化(0-20% EtOAc 於己烷中)得到標題化合物(2.6 g, 18%)。C₁₉H₂₈N₂O₄ 之 MS (ESI)質量計算值為 348.2；m/z 實際值 249.2 [M-100]⁺、293.2 [M-55]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.30 (m, 5H), 5.24 – 5.00 (m, 3H), 4.35 – 4.22 (m, 1H), 4.01 – 3.85 (m, 1H), 3.74 – 3.51 (m, 1H), 2.89 – 2.71 (m, 1H), 1.87 – 1.30 (m, 13H), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例 B-2：(2R*,3S*)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯。



以及(2S*,3R*)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯。

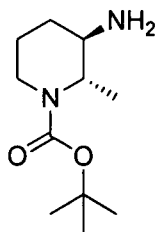


【0171】 標題化合物係得自中間體 B-1 (38.2 g)之掌性 SFC (CHIRALPAK AD-H 5 μ M 250 X 30 mm)離析，其使用 93% CO₂/7% MeOH 作為移動相，以獲得鏡像異構物 A (18.8 g, 1st 沖提鏡像異構物)及鏡像異構物 B (19.3 g, 2nd 沖提鏡像異構物)。

【0172】 鏡像異構物 A: $[\alpha]_D^{20} -31.9^\circ$ (*c* 0.7, DMF) $\cdot$ C₁₉H₂₈N₂O₄ 之 MS (ESI)質量計算值為 348.2; *m/z* 實際值 349.2 [M+H]⁺。1H NMR 與中間體 B-1 相符。

【0173】 鏡像異構物 B: $[\alpha]_D^{20} +28.0^\circ$ (*c* 0.96, DMF) $\cdot$ C₁₉H₂₈N₂O₄ 之 MS (ESI)質量計算值為 348.2; *m/z* 實際值 349.2 [M+H]⁺。1H NMR 與中間體 B-1 相符。

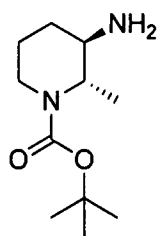
中間體 B-3: 反-(±)-三級丁基-3-胺基-2-甲基哌啶-1-羧酸酯



【0174】 將中間體 B-1 (8.9 g, 25.4 mmol)及濕 10 wt% Pd/C (880 mg)之 MeOH (200 mL)溶液於 H₂ 氛圍下攪拌過夜。將反應混合物過濾通過矽藻土墊，並濃縮濾液，以獲得標題化合物(5.7 g)，不經進一步純化即使用。C₁₁H₂₂N₂O₂ 之 MS (ESI)質量計算值為 214.3; *m/z* 實際值 159.1 [M-55]⁺。1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.19 – 4.08 (m, 1H),

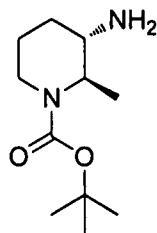
4.00 – 3.88 (m, 1H), 2.91 – 2.72 (m, 2H), 1.86 – 1.61 (m, 1H), 1.61 – 1.33 (m, 12H), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

中間體 B-4：(2S*,3R*)-3-胺基-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯。



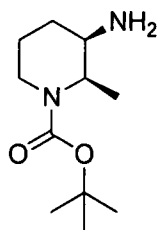
【0175】 其製備類似於中間體 B-3，將中間體 B-1 以中間體 (+)-B-2 (鏡像異構物 B)替代。

中間體 B-5：(2R*,3S*)-3-胺基-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯。



【0176】 其製備類似於中間體 B-3，將中間體 B-1 以中間體 (-)-B-2 (鏡像異構物 A)替代。

中間體 B-6：順-(±)-三級丁基-3-胺基-2-甲基哌啶-1-羧酸酯



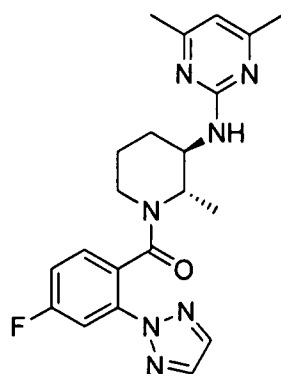
【0177】 步驟 A：順-(±)-1-(三級丁氧基羰基)-2-甲基哌啶-3-羧酸。將 2-甲基菸鹼酸甲酯(100 g, 662 mmol)及 PtO_2 (1.5 g) 之 AcOH (300 mL) 溶液於 H_2 氛圍下攪拌 7 天。將反應混合物過濾，並濃縮濾液。將所得殘餘物於飽和 NaHCO_3 (aq) 及 DCM 之間分層。將有機層以 DCM (4X200 mL) 萃取。將複合有機層乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，以獲得 80 g 的殘餘物。

【0178】 於此殘餘物的 THF (200 mL) 溶液中，加入 DIPEA (37 mL, 200 mmol) 及 Boc_2O (32 g, 150 mmol)。於攪拌過夜後，將混合物濃縮、以 H_2O 稀釋並以 EtOAc 萃取。將複合有機物質乾燥(NaSO_4)並濃縮。以矽膠層析法純化(10% EtOAc 於石油醚中)，得到順-(±)-1-三級丁基 3-甲基-2-甲基哌啶-1,3-二羧酸酯。

【0179】 於上述順-(±)-1-三級丁基 3-甲基-2-甲基哌啶-1,3-二羧酸酯於 MeOH (150 mL) 中的粗混合物內，加入 2M NaOH (aq.)。將反應於 70°C 下加熱 2h、冷卻至 rt、濃縮、以 H_2O (400 mL) 處理並以 MTBE (100 mL) 萃取。以 1N HCl (aq) 將水層酸化至 pH=6 並濃縮。於其中加入 MeOH (400 mL) 並濃縮，以獲得標題化合物(5g)為白色固體。

【0180】 步驟 B：順-(±)-3-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯。於步驟 A 的標題化合物(5.3 g, 21 mmol)之 PhCH₃ 溶液中，加入 DIPEA (4.3 mL, 26 mmol)及 DPPA (7.2 g, 26 mmol)。於回流下將混合物加熱過夜、冷卻至 rt、濃縮並以 20% KOH (aq) 處理。將混合物於 100°C 下加熱 2h、冷卻至 rt 並以 DCM (2X)萃取。將複合有機物質乾燥(Na₂SO₄)、濃縮並以矽膠層析法純化(10% MeOH 於 DCM 中)，以獲得標題化合物(1.5g)。

實例 1：(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



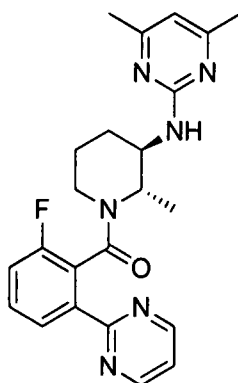
【0181】 步驟 A：(±)-三級丁基-3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸酯。於微波玻璃瓶中，秤重中間體 B-3 (260 mg, 1.2 mmol)、2-氯-4,6-二甲基嘧啶(208 mg, 1.5 mmol)、Pd(dba)₂ (17 mg, 0.03 mmol)、CTC-Q-Phos (27 mg, 0.06 mmol)及三級丁醇鈉(175 mg, 1.8 mmol)。將玻璃瓶封蓋、排氣、充填 N₂ (2X)並加入 PhCH₃。接著將反應於微波中在 150°C 下加熱 120 min。接著將混合物冷卻至

rt，直接使用並以矽膠層析法純化(1-7% 2M NH_3/MeOH 於 CH_2Cl_2 中)，以獲得標題化合物(205 mg, 53%)為褐色油狀物。 $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 320.2； m/z 實際值 321.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H (CDCl₃): 6.30 (s, 1H), 5.39 – 5.25 (m, 1H), 4.46 – 4.31 (m, 1H), 4.10 – 3.85 (m, 2H), 2.94 – 2.71 (m, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 6H), 1.87 – 1.62 (m, 3H), 1.52 – 1.33 (m, 10H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 2.5H), 1.09 – 1.01 (m, 0.5H)。

【0182】 步驟 B：(±)-反-4,6-二甲基-N-(2-甲基哌啶-3-基)嘧啶-2-胺。於得自步驟 A 的標題化合物(75 mg, 0.23 mmol)之 DCM (4 mL)溶液中加入 TFA (4 mL)。於完成後(~3h)，濃縮反應，以 5% Na_2CO_3 (aq)中和，並以 DCM (3X)萃取。將複合有機物質乾燥(Na_2SO_4)，以獲得標題化合物(52 mg)，其不經進一步純化就使用。 $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4$ 之 MS (ESI)質量計算值為 220.2； m/z 實際值 221.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

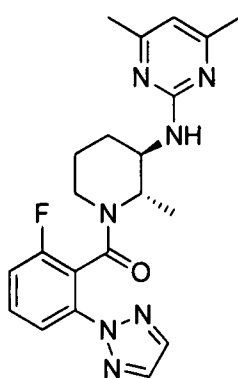
【0183】 步驟 C：(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。於得自步驟 B 的標題化合物(29 mg, 0.13 mmol)之 DMF (1.3 mL)溶液中，加入 TEA (0.022 mL, 0.16 mmol)、中間體 A-1 (30 mg, 0.14 mmol)及 HATU (55 mg, 0.14 mmol)。於反應完成後，使用 Agilent 製備方法 A 進行純化，以獲得標題化合物(29 mg, 55%產率)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}$ 之 MS (ESI)質量計算值為 409.2； m/z 實際值 410.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC $R_t=0.85$ (分析方法 A)。

實例 2：(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



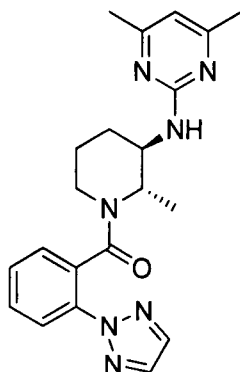
【0184】 標題化合物之製備類似於實例 1，但將中間體 A-1 以中間體 A-2 替代。 $C_{23}H_{25}FN_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 420.2； m/z 實際值 421.2 $[M+H]^+$ 。

實例 3：(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



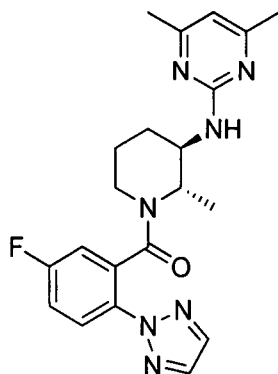
【0185】 標題化合物之製備類似於實例 1，但將中間體 A-1 以中間體 A-23 替代。 $C_{21}H_{22}FN_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 407.5； m/z 實際值 408.2 $[M+H]^+$ 。HPLC $R_t=0.85$ (分析方法 A)。

實例 4：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



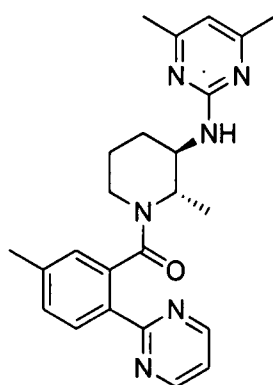
【0186】 標題化合物之製備類似於實例 1，但將中間體 A-1 以中間體 A-4 替代。 $C_{21}H_{25}N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 391.2；m/z 實際值 392.2 $[M+H]^+$ 。

實例 5：(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



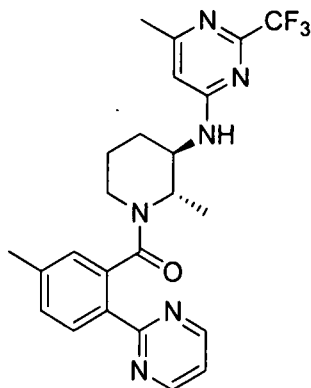
【0187】 標題化合物之製備類似於實例 1，但將中間體 A-1 以中間體 A-24 替代。 $C_{21}H_{24}FN_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 409.2； m/z 實際值 410.2 $[M+H]^+$ 。

實例 6：(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘓啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(嘓啶-2-基)苯基)甲酮。



【0188】 標題化合物之製備類似於實例 1，但將中間體 A-1 以中間體 A-5 替代。 $C_{24}H_{28}N_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 416.2； m/z 實際值 417.2 $[M+H]^+$ 。

實例 7：(±)-反-(5-甲基-2-(嘓啶-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)嘓啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



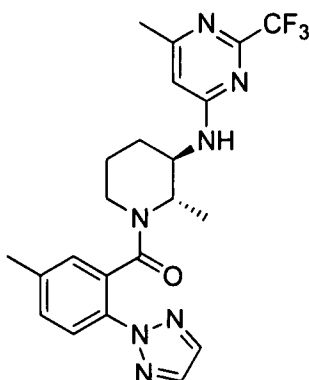
【0189】 步驟 A: (±)-三級丁基-2-甲基-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-羧酸酯。於中間體 B-3 (135 mg, 0.63 mmol) 之 DMF (1.5 mL) 溶液中加入 Cs_2CO_3 (308 mg, 0.95 mmol) 及 4-氯-6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶 (149 mg, 0.76 mmol)。之後將燒瓶利用油浴在 70°C 下加熱 18h。使反應冷卻至 rt、以 H_2O 稀釋並以 EtOAc (2X) 萃取。以鹽水清洗結合的有機物並乾燥 (Na_2SO_4)。矽膠層析法 (EtOAc 於己烷中) 得到標題化合物 (111 mg, 47%)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 之 MS (ESI) 質量計算值為 374.2；m/z 實際值 275.2 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3): 6.24 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 1H), 4.15 – 3.60 (m, 2H), 2.97 – 2.78 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.74 – 1.32 (m, 10H), 1.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【0190】 步驟 B: (±)-反-6-甲基-N-(2-甲基哌啶-3-基)-2-(三氟甲基)嘧啶-4-胺。標題化合物之製備類似於實例 1、步驟 B，但將(±)-三級丁基-3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸酯以得自步驟 A 的標題化合物替代。

【0191】 步驟 C: (±)-反-(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。標題化

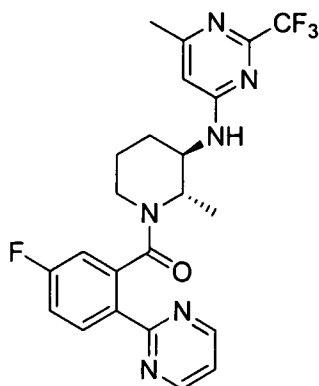
物之製備類似於實例 1、步驟 C，但將中間體 A-1 以中間體 A-5 替代，並將(±)-4,6-二甲基-N-(2-甲基哌啶-3-基)嘧啶-2-胺以步驟 B 的標題化合物替代。 $C_{24}H_{25}F_3N_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 470.2；m/z 實際值 471.2 $[M+H]^+$ 。

實例 8：(±)-反-(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



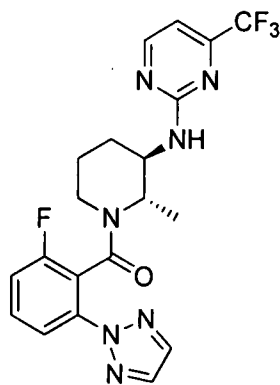
【0192】 標題化合物之製備類似於實例 7，但將中間體 A-5 以中間體 A-6 替代。 $C_{22}H_{24}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 459.2；m/z 實際值 460.2 $[M+H]^+$ 。

實例 9：(±)-反-(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



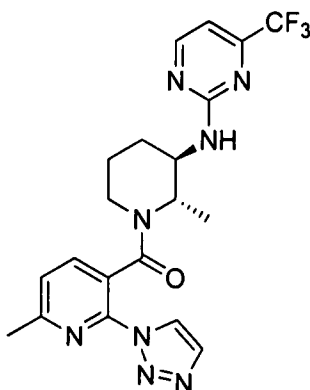
【0193】 標題化合物之製備類似於實例 7，但將中間體 A-5 以中間體 A-7 替代。 $C_{23}H_{22}F_4N_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 474.2；m/z 實際值 475.2 $[M+H]^+$ 。

實例 10：(±)-反-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



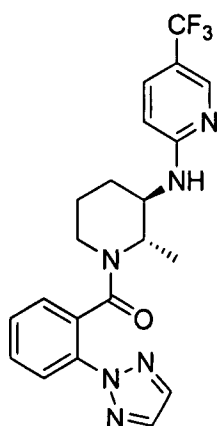
【0194】 標題化合物之製備類似於實例 7，但將 4-氯-6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶以 2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶替代，並將中間體 A-5 以中間體 A-23 替代。 $C_{20}H_{19}F_4N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 449.2；m/z 實際值 450.2 $[M+H]^+$ 。

實例 11：(±)-反-(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)(2-甲基-3-((4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0195】 標題化合物之製備類似於實例 10，但將中間體 A-23 以中間體 A-9 替代。 $C_{20}H_{21}F_3N_8O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 446.2； m/z 實際值 447.2 $[M+H]^+$ 。

實例 12：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0196】 步驟 A：反-(±)-三級丁基-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-羧酸酯。於中間體 B-3 (3 g, 14 mmol)之 DMSO

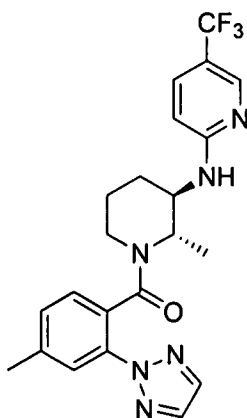
(100 mL)溶液中，加入 2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(3.4 g, 21 mmol)及 DIPEA (4.8 mL, 28 mmol)。之後將反應於 100°C 下加熱 4h。使反應冷卻至 rt、以飽和 NaHCO_3 (aq)稀釋，並以 DCM 萃取。將複合有機物質以鹽水沖洗，並乾燥(MgSO_4)。矽膠層析法(EtOAc 於庚烷中)得到標題化合物(2.7 g, 54%)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 359.2；m/z 實際值 360.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0197】 步驟 B :反-(±)-2-甲基哌啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。其製備類似於實例 1，但將(±)-三級丁基-3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸酯以得自步驟 A 之標題化合物替代。 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3$ 之 MS (ESI)質量計算值為 259.1；m/z 實際值 260.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0198】 步驟 C：(±)-反-三級丁基-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-羧酸酯。其製備類似於實例 1，但將(±)-反-3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮以得自步驟 B 之標題化合物替代，將中間體 A-1 以中間體 A-4 替代，將 HATU 以 HBTU 替代。 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ 之 MS (ESI)質量計算值為 430.2；m/z 實際值 431.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。MP=154.7°C。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, $J = 21.8$ Hz, 0.44H), 8.24 (d, $J = 12.9$ Hz, 0.36H), 8.08 (d, $J = 1.3$ Hz, 1.62H), 7.97 (s, 0.47H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.41H), 7.83 – 7.32 (m, 4.20H), 7.32 – 7.21 (m, 0.48H), 7.06 – 6.96 (m, 0.47H), 6.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.76H), 6.71 (dd, $J = 13.9, 7.0$ Hz, 0.59H),

6.60 (s, 0.10H), 6.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.10H), 4.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 0.12H), 4.68 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.39H), 4.41 (t, $J = 13.4$ Hz, 0.65H), 4.17 – 3.83 (m, 0.78H), 3.81 – 3.61 (m, 0.73H), 3.20 (d, $J = 14.4$ Hz, 0.35H), 2.94 (t, $J = 11.7$ Hz, 0.52H), 2.85 – 2.66 (m, 0.46H), 2.19 – 1.49 (m, 3.53H), 1.49 – 1.22 (m, 2.07H), 0.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.40H)。

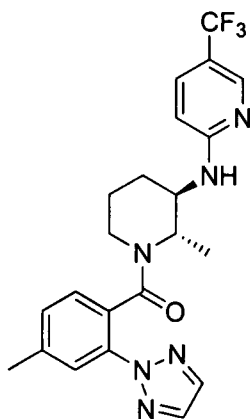
實例 13：(±)-反-(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0199】 其製備類似於實例 12，但將中間體 A-4 以中間體 A-11 替代。 $C_{22}H_{23}F_3N_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 444.2； m/z 實際值 445.2 $[M+H]^+$ 。MP=136.4℃。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, $J = 20.3$ Hz, 0.34H), 8.28 (d, $J = 13.4$ Hz, 0.34H), 8.21 – 7.94 (m, 2.16H), 7.88 – 7.67 (m, 1.27H), 7.60 (dd, $J = 12.3, 7.4$ Hz, 0.92H), 7.53 – 7.21 (m, 1.81H), 6.96 – 6.72 (m, 1.41H), 6.60 (s, 0.11H), 6.51 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.53H), 6.17 (s, 0.11H), 4.96 (s, 0.11H), 4.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.34H), 4.42 (d, $J = 14.1$ Hz, 0.68H), 4.11 (s, 0.45H), 3.98 (s, 0.20H), 3.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.56H), 3.67 (dd, $J =$

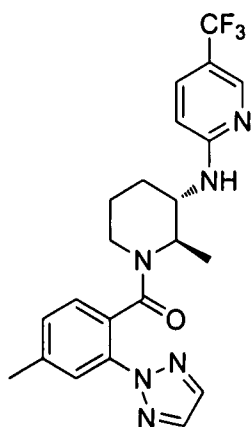
12.1, 6.0 Hz, 0.68H), 3.26 (d, $J = 13.4$ Hz, 0.34H), 2.96 (t, $J = 11.7$ Hz, 0.50H), 2.86 – 2.71 (m, 0.50H), 2.49 (s, 1.07H), 2.43 (s, 0.33H), 2.26 (s, 1.24H), 2.18 – 1.52 (m, 3.57H), 1.53 – 1.33 (m, 0.90H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.94H), 0.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.57H)。

實例 14：(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



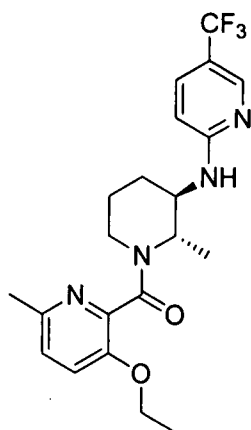
【0200】 其製備類似於實例 13，但將中間體 B-3 以中間體 B-4 替代。 $C_{22}H_{23}F_3N_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 444.2; m/z 實際值 445.2 $[M+H]^+$ 。MP=119.4℃。

實例 15：(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2R,3S)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



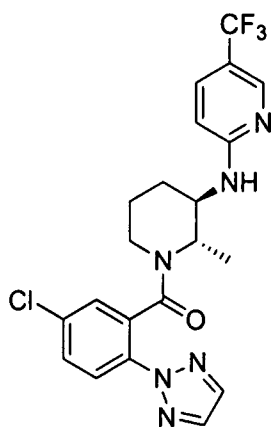
【0201】 其製備類似於實例 13，但將中間體 B-3 以中間體 B-5 替代。 $C_{22}H_{23}F_3N_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 444.2; m/z 實際值 445.2 $[M+H]^+$ 。MP=130.4°C。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 0.2H), 8.33 (s, 0.10H), 8.21 (s, 0.35H), 8.09 (s, 0.45H), 7.96 (s, 0.70H), 7.92 (s, 0.30H), 7.86 – 7.68 (m, 0.70H), 7.70 – 7.43 (m, 0.50H), 7.44 – 7.09 (m, 3.40H), 6.84 (d, J = 7.7 Hz, 0.10H), 6.52 (d, J = 7.7 Hz, 0.10H), 6.47 – 6.33 (m, 0.30H), 6.24 (d, J = 9.0 Hz, 0.10H), 6.08 (d, J = 8.8 Hz, 0.70H), 5.31 – 5.08 (m, 0.35H), 5.08 – 4.82 (m, 0.20H), 4.70 (br d, J = 13.7 Hz, 0.50H), 4.26 – 4.05 (m, 0.90H), 3.99 (br s, 0.40H), 3.93 – 3.80 (m, 0.20H), 3.60 (br s, 0.10H), 3.49 (br d, J = 9.6 Hz, 0.30H), 3.34 – 3.12 (m, 0.35H), 3.02 – 2.70 (m, 0.70H), 2.45 (d, J = 7.4 Hz, 2.00H), 2.14 – 1.73 (m, 2.00H), 1.73 – 1.01 (m, 3.80H), 1.01 – 0.76 (m, 2.00H), 0.71 (d, J = 7.0 Hz, 0.20H)。並未觀察到對應 NH 基團的訊號。

實例 16 : (±)-反-(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



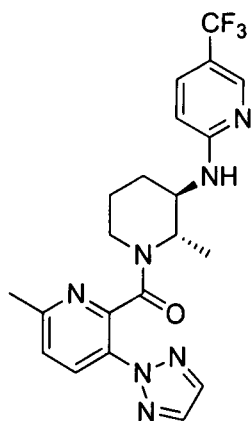
【0202】 其製備類似於實例 12，但將中間體 A-4 以中間體 A-12 替代。C₂₁H₂₅F₃N₄O₂ 之 MS (ESI)質量計算值為 422.2；m/z 實際值 423.2 [M+H]⁺。MP=153.6℃。產物為構形異構物的混合物（比例約 70:30）¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 0.3H), 7.97 (s, 0.7H), 7.65 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 0.3H), 7.59 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 0.7H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.3H), 7.27 – 7.12 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.7H), 6.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 0.3H), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 0.7H), 4.85 (q, *J* = 6.9 Hz, 0.3H), 4.48 – 4.33 (m, 0.7H), 4.11 – 3.72 (m, 3H), 3.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.7H), 3.22 – 3.08 (m, 0.3H), 3.07 – 2.96 (m, 0.3H), 2.96 – 2.82 (m, 0.7H), 2.38 (s, 0.9H), 2.10 – 1.54 (m, 6.1H), 1.32– 1.22 (m, 6H)。

實例 17：(±)-反-(5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



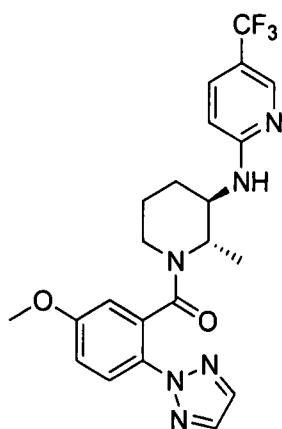
【0203】 其製備類似於實例 12，但將中間體 A-4 以中間體 A-13 替代。C₂₁H₂₀ClF₃N₆O 之 MS (ESI)質量計算值為 464.2；m/z 實際值 465.1 [M+H]⁺。MP=224.4℃。(4 個異構物的混合物，比例未定)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.42 – 8.24 (m, 0.64H), 8.20 (s, 0.12H), 8.11 (d, *J* = 3.7 Hz, 1.64H), 8.04 (s, 0.48H), 7.96 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 0.41H), 7.85 – 7.53 (m, 2.49H), 7.53 – 7.27 (m, 1.57H), 7.24 (s, 0.08H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.50H), 6.89 – 6.69 (m, 0.91H), 6.63 (s, 0.08H), 6.12 (s, 0.08H), 4.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 0.08H), 4.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.41H), 4.37 (d, *J* = 13.0 Hz, 0.63H), 4.11 (s, 0.38H), 4.01 (s, 0.08H), 3.90 (d, *J* = 18.5 Hz, 0.24H), 3.68 (dd, *J* = 23.6, 6.5 Hz, 0.76H), 3.21 (d, *J* = 16.3 Hz, 0.41H), 3.05 – 2.91 (m, 0.41H), 2.78 (t, *J* = 11.7 Hz, 0.6H), 2.15 – 1.46 (m, 3.56H), 1.45 – 1.15 (m, 1.92H), 0.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.52H)。

實例 18：(±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



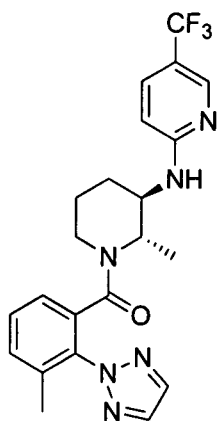
【0204】 其製備類似於實例 12，但將中間體 A-4 以中間體 A-22 替代。 $C_{21}H_{22}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 445.2; m/z 實際值 446.0 $[M+H]^+$ 。MP=105.7°C。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 – 8.22 (m, 1.15H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 0.74H), 8.05 (s, 0.33H), 7.92 (s, 1.23H), 7.64 – 7.51 (m, 0.23H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 0.74H), 7.38 – 7.29 (m, 1.15H), 6.96 (br s, 0.74H), 6.44 (d, J = 8.8 Hz, 0.23H), 6.33 (br s, 0.23H), 6.17 (br s, 0.23H), 5.11 (q, J = 7.2 Hz, 0.23H), 4.65 (br d, J = 13.3 Hz, 0.74H), 4.13 – 3.85 (m, 1.35H), 3.49 (br s, 0.47H), 3.42 – 3.17 (m, 0.47H), 3.11 – 2.92 (m, 0.74H), 2.82 (s, 0.47H), 2.72 – 2.53 (m, 2.53H), 2.14 – 1.74 (m, 2.30H), 1.54 – 1.03 (m, 2.53H), 1.00 – 0.75 (m, 2.17H)。並未觀察到對應 NH 基團的訊號。

實例 19：(±)-反-(5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0205】 其製備類似於實例 12，但將中間體 A-4 以中間體 A-14 替代。 $C_{22}H_{23}F_3N_6O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 460.2； m/z 實際值 461.0 $[M+H]^+$ 。MP=170.8°C。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 – 8.29 (m, 0.33H), 8.28 – 8.11 (m, 0.55H), 8.05 (s, 0.45H), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.27H), 7.93 (s, 0.90H), 7.90 – 7.65 (m, 1.00H), 7.59 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 0.33H), 7.54 – 7.38 (m, 0.59H), 7.35 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 0.5H), 7.11 – 6.94 (m, 1.00H), 6.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.45H), 6.77 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.33H), 6.61 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.10H), 6.41 (t, $J = 9.1$ Hz, 0.33H), 6.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.10H), 6.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.50H), 5.99 (br s, 0.27H), 5.26 – 5.09 (m, 0.37H), 5.07 – 4.90 (m, 0.20H), 4.68 (br d, $J = 13.5$ Hz, 0.60H), 4.25 – 4.04 (m, 1.06H), 3.98 (s, 0.41H), 3.93 – 3.78 (m, 2.48H), 3.57 (s, 0.25H), 3.54 – 3.39 (m, 0.72H), 3.22 (td, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 0.39H), 2.93 (td, $J = 13.1, 3.0$ Hz, 0.52H), 2.13 – 1.59 (m, 3.30H), 1.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.51H), 1.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.78H), 1.37 – 1.19 (m, 0.78H), 1.00 – 0.62 (m, 0.63H)。並未觀察到對應 NH 基團的訊號。

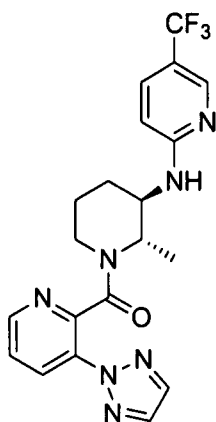
實例 20：(±)-反-(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0206】 其製備類似於實例 12，但將中間體 A-4 以中間體 A-15 替代。 $C_{22}H_{23}F_3N_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 444.2； m/z 實際值 445.2 $[M+H]^+$ 。MP=153.0。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 – 8.31 (m, 0.19H), 8.26 (s, 0.56H), 8.07 (s, 0.19H), 7.98 (s, 1.09H), 7.90 – 7.70 (m, 0.76H), 7.64 – 7.52 (m, 0.19H), 7.52 – 7.33 (m, 2.15H), 7.25 – 7.09 (m, 0.75H), 6.76 (br d, $J = 26.3$ Hz, 0.19H), 6.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.56H), 6.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.19H), 6.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.19H), 5.17 (br d, $J = 6.9$ Hz, 0.19H), 5.00 – 4.76 (m, 0.19H), 4.53 (br d, $J = 13.4$ Hz, 0.56H), 4.20 – 4.00 (m, 1.09H), 3.94 (br s, 0.19H), 3.64 – 3.55 (m, 0.19H), 3.51 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.35H), 3.40 (br d, $J = 14.7$ Hz, 0.19H), 3.22 (s, 0.19H), 2.96 (s, 0.19H), 2.86 (td, $J = 13.2, 3.4$ Hz, 0.66H), 2.32 (s, 1.75H), 2.28 (s, 0.35H), 2.22 (s, 0.19H), 2.13 (br s, 0.19H), 2.09 – 1.77 (m, 2.15H), 1.77 – 1.63 (m, 1.74H), 1.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 2.15H), 1.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.56H), 1.33 –

1.21 (m, 0.19H), 1.15 (d, $J = 6.1$ Hz, 0.19H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.19H), 1.02 – 0.82 (m, 0.35H)。並未觀察到對應 NH 基團的訊號。

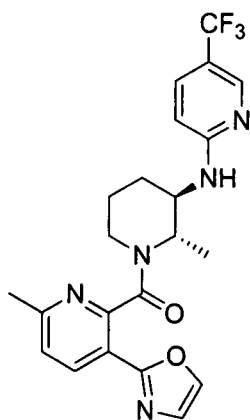
實例 21：(±)-反-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0207】 其製備類似於實例 12，但將中間體 A-4 以中間體 A-16 替代。 $C_{20}H_{20}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 431.2； m/z 實際值 432.2 $[M+H]^+$ 。MP=79.6°C。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 0.3H), 8.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 0.7H), 8.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.3H), 8.38 (s, 0.3H), 8.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.7H), 8.24 (s, 0.3H), 8.12 (s, 0.7H), 7.95 (s, 1.0H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.3H), 7.55 – 7.34 (m, 1.4H), 6.99 (br d, $J = 6.9$ Hz, 0.7H), 6.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.3H), 6.32 (br s, 0.7H), 6.10 (br s, 0.3H), 5.15 (br d, $J = 7.2$ Hz, 0.3H), 4.66 (br d, $J = 13.4$ Hz, 0.7H), 4.20 – 3.83 (m, 0.9H), 3.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 0.7H), 3.44 – 3.26 (m, 0.7H), 3.14 – 2.94 (m, 0.7H), 2.13 – 1.76 (m, 2.7H), 1.75 – 1.61 (m, 1.20H), 1.48 (dd, $J = 6.9$,

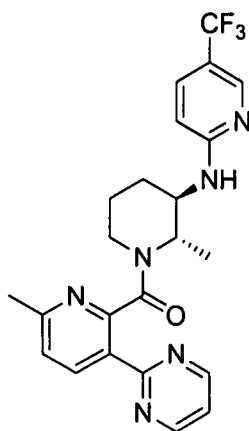
4.2 Hz, 2.5H), 0.99 – 0.93 (m, 0.3H), 0.82 – 0.76 (m, 0.3H)。並未觀察到對應 NH 基團的訊號。

實例 22：(±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮鹽酸鹽。



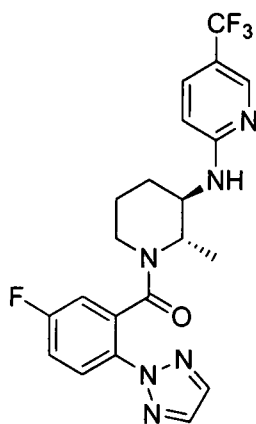
【0208】 其製備類似於實例 12，但將中間體 A-4 以中間體 A-18 替代。 $C_{22}H_{22}F_3N_5O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 445.2； m/z 實際值 446.2 $[M+H]^+$ 。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.46 (s, 0.31H), 8.37 (d, $J = 6.2$ Hz, 0.58H), 8.31 (s, 0.58H), 8.24 – 8.02 (m, 0.47H), 7.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.76H), 7.73 – 7.44 (m, 3.35H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.76H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.47H), 6.59 (br s, 0.72H), 4.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 0.58H), 4.51 (d, $J = 12.1$ Hz, 0.76H), 3.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.66H), 3.76 (br s, 0.58H), 3.30 – 3.08 (m, 0.66H), 3.00 (t, $J = 11.7$ Hz, 0.76H), 2.63 (s, 1.27H), 2.36 (s, 1.73H), 2.19 – 1.89 (m, 1.73H), 1.88 – 1.56 (m, 2.27H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.27H), 1.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.73H)。

實例 23：(±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘓啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮鹽酸鹽。



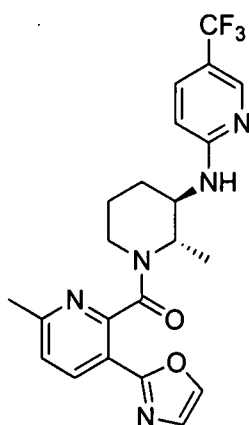
【0209】 其製備類似於實例 12，但將中間體 A-4 以中間體 A-19 替代。 $C_{23}H_{23}F_3N_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 456.2； m/z 實際值 457.2 $[M+H]^+$ 。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, $J = 4.9$ Hz, 1.90H), 8.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.45H), 8.45 – 8.36 (m, 1.00H), 8.53 – 8.08 (m, 0.67H), 8.21 (s, 0.55H), 7.85 (dd, $J = 27.3, 8.5$ Hz, 1.33H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.55H), 7.60 (dt, $J = 11.9, 4.9$ Hz, 1.00H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.55H), 7.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.45H), 6.62 (br s, 0.55H), 4.77 (br d, $J = 7.2$ Hz, 0.67H), 4.46 (br d, $J = 13.3$ Hz, 0.67H), 4.00 – 3.80 (m, 1.15H), 3.29 (br s, 0.78H), 2.99 (t, $J = 12.3$ Hz, 0.78H), 2.81 (s, 1.40H), 2.44 (s, 1.60H), 2.17 – 1.73 (m, 3.18H), 1.66 (br d, $J = 12.3$ Hz, 0.67H), 1.59 – 1.25 (m, 3.15H)。

實例 24：(±)-反-(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮



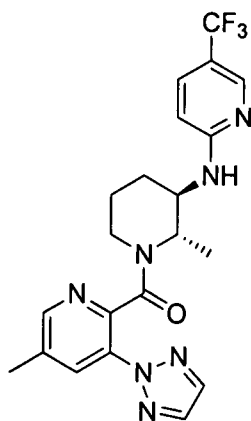
【0210】 其製備類似於實例 14，但將中間體 A-11 以中間體 A-24 替代。 $C_{21}H_{20}F_4N_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 448.2； m/z 實際值 449.2 $[M+H]^+$ 。MP=168.1°C。產物為構形異構物的混合物（比例約 60:40） 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 0.4H), 8.08 (s, 1.2H), 8.07 (s, 0.8H), 8.00 (s, 0.6H), 7.94 (dd, $J = 9.0, 4.9$ Hz, 0.4H), 7.77 – 7.56 (m, 2H), 7.54 – 7.28 (m, 1.6H), 7.10 (td, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 0.6H), 6.87 – 6.76 (m, 1.4H), 4.62 (q, $J = 7.0$ Hz, 0.4H), 4.43 – 4.23 (m, 0.6H), 3.79 – 3.56 (m, 1.6H), 3.23 (d, $J = 15.9$ Hz, 0.4H), 3.08 – 2.93 (m, 0.4H), 2.85 – 2.68 (m, 0.6H), 2.13 – 1.29 (m, 4H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.2H), 0.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.8H)。

實例 25：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮鹽酸鹽。



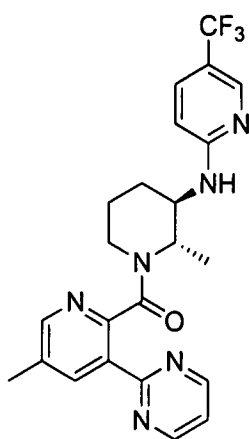
【0211】 其製備類似於實例 14，但將中間體 A-11 以中間體 A-18 替代。 $C_{22}H_{22}F_3N_5O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 445.2； m/z 實際值 446.2 $[M+H]^+$ 。產物為構形異構物的混合物（比例約 70:30） 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 0.3H), 8.29 – 8.20 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.7H), 7.81 (s, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 0.6H), 7.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.7H), 7.36 (s, 0.7H), 7.32 – 7.22 (m, 1H), 7.12 (br s, 0.7H), 6.84 (br s, 0.3H), 6.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.3H), 6.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7H), 5.20 (q, $J = 7.8$ Hz, 0.3H), 4.82 – 4.64 (m, 0.7H), 4.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.3H), 4.02 (d, $J = 5.6$ Hz, 0.7H), 3.76 (q, $J = 6.7$ Hz, 0.7H), 3.36 – 3.14 (m, 0.6H), 3.11 – 2.94 (m, 0.7H), 2.63 (s, 0.9H), 2.60 (s, 2.1H), 2.09 – 1.52 (m, 4H), 1.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.9H), 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 2.1H)。

實例 26：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



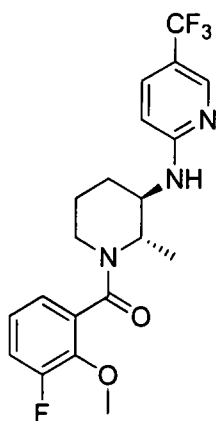
【0212】 其製備類似於實例 14，但將中間體 A-11 以中間體 A-21 替代。 $C_{21}H_{22}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 445.2； m/z 實際值 446.2 $[M+H]^+$ 。MP=116.2°C。產物為構形異構物的混合物（比例約 70:30） 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 0.3H), 8.38 (s, 1.1H), 8.24 (s, 1.1H), 8.15 – 8.04 (m, 1.1H), 7.93 (s, 1.1H), 7.58 (dd, $J = 8.8$, 2.1 Hz, 1.4H), 7.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.3H), 6.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.7H), 6.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.3H), 6.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7H), 6.15 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.3H), 5.13 (q, $J = 6.7$ Hz, 0.3H), 4.64 (d, $J = 12.6$ Hz, 0.7H), 4.09 – 3.85 (m, 1.7H), 3.45 – 3.21 (m, 0.6H), 3.11 – 2.92 (m, 0.7H), 2.48 (s, 0.9H), 2.44 (s, 2.1H), 2.10 – 1.72 (m, 3.3H), 1.65 – 1.58 (m, 0.7H), 1.52 – 1.41 (m, 3H)。

實例 27：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



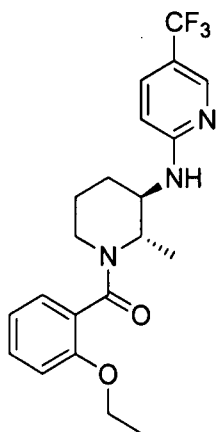
【0213】 其製備類似於實例 14，但將中間體 A-11 以中間體 A-20 替代。 $C_{21}H_{22}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 445.2； m/z 實際值 446.2 $[M+H]^+$ 。MP=111.4°C。產物為構形異構物的混合物（比例約 80:20） 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 – 8.74 (m, 2H), 8.59 (d, J = 8.2 Hz, 0.2H), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 0.8H), 8.28 (s, 0.2H), 8.20 (s, 0.8H), 7.52 – 7.13 (m, 2.8H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 0.4H), 6.17 (d, J = 5.9 Hz, 0.8H), 5.06 – 4.88 (m, 0.2H), 4.62 (d, J = 13.3 Hz, 0.8H), 4.12 (d, J = 7.0 Hz, 0.2H), 4.04 – 3.79 (m, 1.8H), 3.32 – 3.11 (m, 0.2H), 3.08 – 2.86 (m, 0.8H), 2.60 (s, 0.6H), 2.57 (s, 2.4H), 2.10 – 1.54 (m, 4H), 1.50 – 1.41 (m, 3H)。

實例 28：(±)-反-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



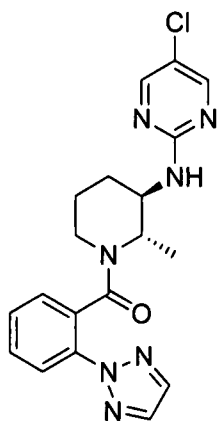
【0214】 其製備類似於實例 42，但將中間體 A-4 以 3-氟-2-甲氧基苯甲酸替代，將 5-溴-2-氟吡啶以 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶替代。
 $C_{20}H_{21}F_4N_3O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 411.2；m/z 實際值 412.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.35-8.05 (m, 1H), 7.76-7.39 (m, 1H), 7.17-5.95 (m, 4H), 5.26-4.63 (m, 1H), 4.29-2.75 (m, 6H), 2.17-1.56 (m, 4H), 1.48-1.23 (m, 3H)。

實例 29：(±)-反-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0215】 其製備類似於實例 42，但將中間體 A-4 以 2-乙氧基苯甲酸替代，將 5-溴-2-氟吡啶以 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶替代。
 $C_{21}H_{24}F_3N_3O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 407.2； m/z 實際值 408.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.32-8.04 (m, 1H), 7.85-7.27 (m, 2H), 7.21-6.23 (m, 4H), 5.25-2.83 (m, 5H), 2.07-1.24 (m, 11H)。

實例 30：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



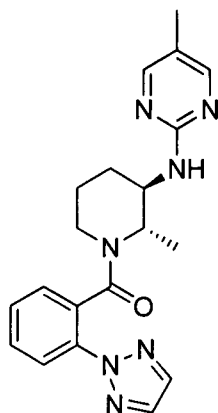
【0216】 步驟 A：(±)-反-三級丁基-3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸酯。於中間體 B-3 (300 mg, 1.4 mmol)之 *n*-BuOH (5 mL)溶液中，添加 2,5-二氯嘧啶(210 mg, 1.4 mmol)及 DIPEA (480 μ L, 2.8 mmol)。之後將反應於 120°C 下加熱過夜。使反應冷卻至 rt，以 H_2O 稀釋並以 EtOAc 萃取。將合併之有機物乾燥($MgSO_4$)。矽膠層析法(EtOAc 於庚烷中)得到標題化合物(237 mg, 43%)。 $C_{15}H_{23}ClN_4O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 326.2， m/z 實際值 327.0 $[M+H]^+$ 。

【0217】 步驟 B：反-(±)-5-氯-N-(2-甲基哌啶-3-基)嘧啶-2-胺。
其製備類似於實例 1，但將(±)-三級丁基-3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸酯以得自步驟 A 的標題化合物替代。

【0218】 步驟 C：(±)-反-三級丁基-3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸酯。其製備類似於實例 12，但將反-(±)-2-甲基哌啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺以得自步驟 B 的標題化合物替代。
 $C_{19}H_{20}ClN_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 397.2；m/z 實際值 398.2 $[M+H]^+$ 。MP=200.5°C。產物為構形異構物的混合物（比例約 60:40）

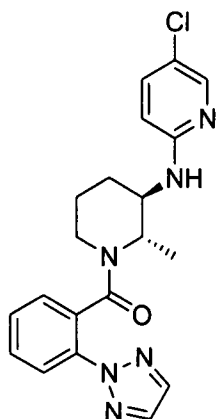
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 – 7.77 (m, 5H), 7.62 – 7.24 (m, 3.4H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 5.25 (q, J = 6.9 Hz, 0.6H), 4.80 – 4.68 (m, 0.4H), 4.26 – 4.03 (m, 1H), 3.93 (d, J = 7.4 Hz, 0.4H), 3.51 (dd, J = 13.7, 3.9 Hz, 0.6H), 3.25 (td, J = 13.4, 3.3 Hz, 0.6H), 3.08 – 2.84 (m, 0.4H), 1.96 – 1.59 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 1.2H), 1.44 (d, J = 7.1 Hz, 1.8H)。

實例 31：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-甲基嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0219】 其製備類似於實例 30，但將 2,5-二氯嘧啶以 2-氯-5-甲基嘧啶替代，將 *n*-BuOH 以 DMSO 替代。 $C_{20}H_{23}N_7O$ 之 MS (ESI) 質量計算值為 377.2； m/z 實際值 378.2 $[M+H]^+$ 。MP=153.0°C。

實例 32：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



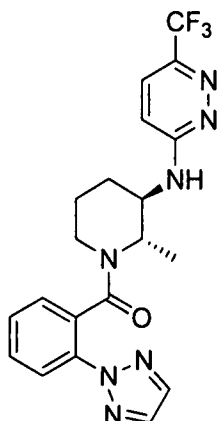
【0220】 步驟 A：反-(±)-三級丁基-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸酯。於 5-氯-2-碘吡啶(246 mg, 1 mmol)之 THF (10 mL)溶液中，加入 $Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 0.03 mmol)、Xantphos (38 mg, 0.07 mmol)及三級丁醇鈉(180 mg, 1.9 mmol)。之後將 N_2 通入溶液起
泡 10 min，並加入中間體 B-3 (200 mg, 0.9 mmol)。之後將反應於 90°C
下加熱過夜、冷卻至 rt，並加入飽和 $NaHCO_3$ (aq)，之後以 EtOAc
萃取。將複合有機物質乾燥，並以矽膠層析法純化(EtOAc 於庚烷
中)，以獲得標題化合物(98 mg, 32%)。 $C_{16}H_{24}ClN_3O_2$ 之 MS (ESI)質
量計算值為 325.2； m/z 實際值 326.0 $[M+H]^+$ 。

【0221】 步驟 B：反-(±)-5-氯-N-(2-甲基哌啶-3-基)吡啶-2-胺。

【0222】 其製備類似於實例 1，但將(±)-三級丁基-3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸酯以得自步驟 A 的標題化合物替代。

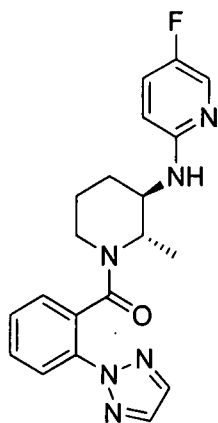
【0223】 步驟 C：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。其製備類似於實例 30，但將反-(±)-2-甲基哌啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺以得自步驟 B 的標題化合物替代。 $C_{20}H_{21}ClN_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 396.2； m/z 實際值 397.0 $[M+H]^+$ 。MP=128.0°C。產物為構形異構物的混合物 (12:13:35:40)。 1H NMR (300 MHz, DMSO) 8.25 (d, $J = 12.3$ Hz, 0.37H), 8.07 (s, 1.48H), 7.98 (d, $J = 2.6$ Hz, 0.25H), 7.97 – 7.86 (m, 0.48H), 7.86 – 7.77 (m, 0.25H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.48H), 7.70 – 7.40 (m, 2.76H), 7.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 0.75H), 7.26 (d, $J = 11.5$ Hz, 0.13H), 7.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.40H), 6.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.53H), 6.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.40H), 6.78 (t, $J = 7.1$ Hz, 0.48H), 6.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.88H), 6.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.12H), 6.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.12H), 6.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.12H), 4.95 – 4.82 (m, 0.13H), 4.66 (q, $J = 7.5$ Hz, 0.37H), 4.38 (br d, $J = 13.9$ Hz, 0.41H), 4.01 – 3.89 (m, 0.25H), 3.89 – 3.77 (m, 0.40H), 3.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.48H), 3.19 (br d, $J = 14.4$ Hz, 0.48H), 2.92 (br t, $J = 11.7$ Hz, 0.48H), 2.84 – 2.65 (m, 1H), 2.13 – 1.47 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.36H), 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.39H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.05H), 0.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.20H)。

實例 33：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-(三氟甲基)嗒咩-3-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮鹽酸鹽。



【0224】 其製備類似於實例 31，但將 2-氯-5-甲基嘧啶以 3-氯-6-(三氟甲基)嗒咩替代。 $C_{20}H_{20}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 431.2； m/z 實際值 432.0 $[M+H]^+$ 。MP=167.0°C。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.33 – 7.98 (m, J = 25.2, 1.88H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 0.43H), 7.85 – 7.31 (m, 4.06H), 7.31 – 7.03 (m, 1.49H), 6.97 (d, J = 6.5 Hz, 0.50H), 6.72 (t, J = 7.2 Hz, 0.50H), 6.50 (s, 0.14H), 5.14 – 4.93 (m, 0.14H), 4.77 (q, J = 7.0 Hz, 0.43H), 4.52 – 4.30 (m, 0.70H), 4.26 – 4.05 (m, 0.58H), 3.38 – 3.10 (m, 0.83H), 3.06 – 2.87 (m, 0.63H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 0.69H), 2.20 – 1.50 (m, 3.64H), 1.50 – 1.17 (m, 2.07H), 0.73 (d, J = 6.9 Hz, 1.29H)。

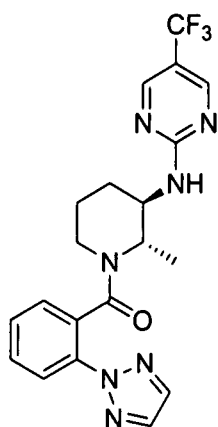
實例 34：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



【0225】 其製備類似於實例 32，但將 5-氯-2-碘吡啶以 5-氟-2-碘吡啶替代。 $C_{20}H_{21}FN_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 380.2； m/z 實際值 381.2 $[M+H]^+$ 。MP=189.4°C。(4 個異構物的混合物，比例未定)。

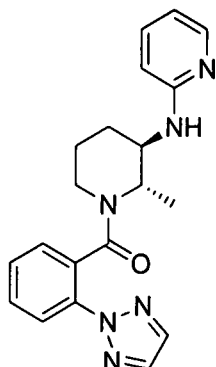
1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, $J = 11.1$ Hz, 0.44H), 8.15 – 7.99 (m, 1.77H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.52H), 7.84 – 7.42 (m, 4.24H), 7.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 0.65H), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.71H), 7.06 – 6.91 (m, 0.51H), 6.91 – 6.77 (m, 0.78H), 6.76 – 6.67 (m, 0.16H), 6.21 – 6.07 (m, 0.22H), 4.93 – 4.76 (m, 0.35H), 4.66 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.61H), 4.38 (d, $J = 12.7$ Hz, 0.83H), 3.30 – 3.11 (m, 0.85H), 3.03 – 2.85 (m, 0.86H), 2.84 – 2.71 (m, 0.5H), 2.12 – 1.47 (m, 3.52H), 1.48 – 1.14 (m, 2.50H), 0.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.98H)。

實例 35：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



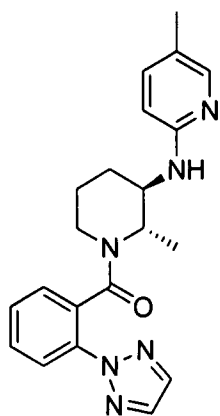
【0226】 其製備類似於實例 30，但將 2,5-二氯嘧啶以 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶替代。 $C_{20}H_{20}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 431.2； m/z 實際值 432.2 $[M+H]^+$ 。MP=204.4°C。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 – 8.45 (m, 1.37H), 8.45 – 8.23 (m, 1.95H), 8.23 – 8.11 (m, 0.63H), 8.12 – 8.00 (m, 0.58H), 7.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.27H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.09H), 7.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.27H), 7.56 (td, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 0.89H), 7.51 – 7.33 (m, 1.45H), 7.30 (d, $J = 1.4$ Hz, 0.78H), 7.07 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 0.08H), 6.97 (t, $J = 10.4$ Hz, 0.56H), 6.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.08H), 5.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.08H), 5.72 (d, $J = 6.2$ Hz, 0.08H), 5.28 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.48H), 5.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.08H), 4.76 (d, $J = 13.6$ Hz, 0.38H), 4.40 – 4.24 (m, 0.48H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 0.38H), 4.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.22H), 3.97 – 3.83 (m, 0.08H), 3.68 (s, 0.08H), 3.53 (dd, $J = 15.5, 4.7$ Hz, 0.7H), 3.27 (td, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 0.58H), 3.14 – 2.76 (m, 0.38H), 2.16 – 1.21 (m, 6.56H), 1.15 (d, $J = 6.1$ Hz, 0.08H), 1.05 – 0.93 (m, 0.08H), 0.93 – 0.82 (m, 0.12H), 0.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.16H)。

實例 36 : (±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(吡啶-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮。



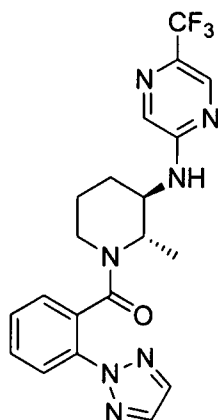
【0227】 其製備類似於實例 32，但將 5-氯-2-碘吡啶以 2-碘吡啶替代。 $C_{20}H_{22}N_6O$ 之 MS (ESI) 質量計算值為 362.2; m/z 實際值 363.2 $[M+H]^+$ 。MP=277.1°C。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.99 – 8.49 (m, 0.83H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 0.15H), 8.22 (br s, 0.32H), 8.18 – 7.73 (m, 4.79H), 7.70 – 7.43 (m, 1.78H), 7.42 – 7.03 (m, 1.68H), 7.03 – 6.77 (m, 1.25H), 6.77 – 6.67 (m, 0.10H), 6.67 – 6.51 (m, 0.10H), 4.92 – 4.77 (m, 0.15H), 4.68 (q, J = 6.8 Hz, 0.60H), 4.43 (br d, J = 13.9 Hz, 0.42H), 4.06 (br s, 0.60H), 3.92 (br s, 0.32H), 3.86 – 3.67 (m, 0.60H), 3.24 (br s, 0.29H), 2.99 (t, J = 11.9 Hz, 0.60H), 2.83 (t, J = 11.5 Hz, 0.42H), 2.24 – 1.54 (m, 3.04H), 1.54 – 1.12 (m, 3.13H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 0.83H)。

實例 37 : (±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-甲基吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



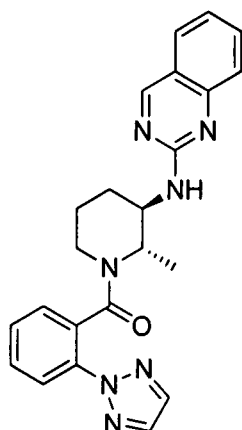
【0228】 其製備類似於實例 32，但將 5-氯-2-碘吡啶以 2-氯-5-甲基吡啶替代。 $C_{21}H_{24}N_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 376.2； m/z 實際值 377.2 $[M+H]^+$ 。MP=148.0°C。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.64H), 8.57 (br s, 0.34H), 8.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.41H), 8.14 (d, $J = 9.9$ Hz, 1.66H), 8.05 – 7.76 (m, 3.39H), 7.76 – 7.52 (m, 1.66H), 7.45 (t, $J = 8.2$ Hz, 0.34H), 7.35 (d, $J = 9.7$ Hz, 0.64H), 7.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.34H), 7.23 – 7.13 (m, 0.16H), 6.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.34H), 6.60 (br s, 0.08H), 4.86 (br s, 0.16H), 4.72 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.64H), 4.47 (br d, $J = 12.9$ Hz, 0.41H), 4.07 (br s, 0.64H), 3.95 (br s, 0.34H), 3.76 (br s, 0.64H), 3.27 (br s, 0.11H), 3.01 (dd, $J = 21.0, 8.4$ Hz, 0.64H), 2.92 – 2.81 (m, 0.34H), 2.74 (s, 0.41H), 2.72 – 2.67 (m, 0.08H), 2.25 (s, 2.59H), 2.19 – 1.57 (m, 3.30H), 1.56 – 1.40 (m, 1.14H), 1.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.57H), 1.29 (s, 0.16H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.83H)。

實例 38：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



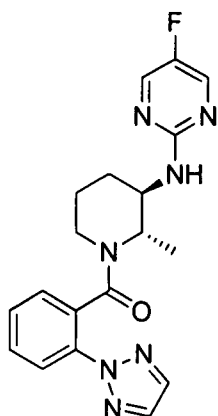
【0229】 其製備類似於實例 31，但將 2-氯-5-甲基嘧啶以 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶替代，將 DIPEA 以 K_2CO_3 替代。 $C_{20}H_{20}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 431.2； m/z 實際值 432.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.42 (br s, 0.5H), 8.27 – 8.17 (m, 1.09H), 8.15 (s, 0.26H), 8.10 (s, 1.31H), 8.08 (s, 0.62H), 8.06 – 7.99 (m, 0.62H), 7.99 – 7.91 (m, 0.62H), 7.90 (s, 0.26H), 7.80 – 7.39 (m, 2.14H), 7.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 0.50H), 7.11 (s, 0.09H), 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.45H), 6.94 (s, 0.09H), 6.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.45H), 4.72 (q, $J = 6.6$ Hz, 0.50H), 4.41 (br d, $J = 12.7$ Hz, 0.70H), 4.04 (br s, 0.50H), 3.98 – 3.90 (m, 0.45H), 3.31 – 3.27 (m, 0.28H), 3.18 (br s, 0.62H), 3.03 – 2.91 (m, 0.50H), 2.84 – 2.76 (m, 0.45H), 2.31 – 2.25 (m, 0.26H), 2.15 – 1.84 (m, 1.81H), 1.84 – 1.67 (m, 1.09H), 1.67 – 1.49 (m, 1.09H), 1.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.62H), 1.32 (s, 0.09H), 1.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.95H), 0.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.09H)。

實例 39：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(喹唑啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮。



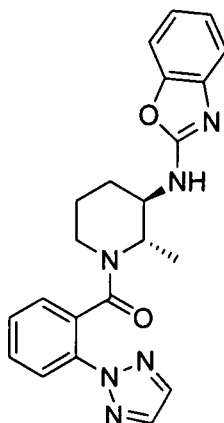
【0230】 其製備類似於實例 30，但將 2,5-二氯嘧啶以 2-氯喹啉代替。 $C_{23}H_{23}N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 413.2; m/z 實際值 414.2 $[M+H]^+$ 。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 0.44H), 8.83 (s, 0.15H), 8.35 (s, 0.61H), 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.44H), 8.08 (s, 0.28H), 8.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.33H), 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.33H), 7.86 – 7.10 (m, 7.45H), 7.10 – 6.94 (m, 0.23H), 6.82 (br s, 0.15H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.44H), 6.30 (br s, 0.15H), 5.77 (br s, 0.15H), 5.54 (br s, 0.15H), 5.29 (br d, $J = 5.5$ Hz, 0.61H), 5.18 – 5.03 (m, 0.15H), 4.84 – 4.61 (m, 0.33H), 4.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.44H), 4.30 (br s, 0.15H), 4.25 – 3.97 (m, 0.61H), 3.91 – 3.68 (m, 0.15H), 3.50 (d, $J = 10.1$ Hz, 0.44H), 3.25 (t, $J = 11.9$ Hz, 0.49H), 3.09 – 2.69 (m, 0.39H), 2.39 – 1.81 (m, 1.13H), 1.81 – 1.56 (m, 1.30H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 0.80H), 1.44 (dd, $J = 13.1, 6.7$ Hz, 1.94H), 1.02 – 0.62 (m, 1.83H)。並未觀察到對應 NH 基團的訊號。

實例 40：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氟嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



【0231】 其製備類似於實例 31，但將 2-氯-5-甲基嘧啶以 2-氯-5-氟嘧啶替代。C₁₉H₂₀FN₇O 之 MS (ESI)質量計算值為 381.2；m/z 實際值 382.1 [M+H]⁺。(4 個異構物的混合物，比例未定)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.48 (s, 0.47H), 8.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1.01H), 8.24 (s, 0.61H), 8.17 (s, 0.47H), 8.07 (d, *J* = 3.7 Hz, 1.01H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.37H), 7.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.47H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.58H), 7.69 – 7.28 (m, 2.90H), 7.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.37H), 6.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 0.37H), 6.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.37H), 4.94 (dd, *J* = 13.8, 7.1 Hz, 0.37H), 4.68 (dd, *J* = 13.4, 6.2 Hz, 0.37H), 4.44 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.20H), 4.34 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.37H), 4.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.37H), 3.94 (t, *J* = 10.0 Hz, 0.37H), 3.77 (dd, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 0.37H), 3.47 – 3.38 (m, 0.47H), 3.20 (d, *J* = 13.7 Hz, 0.37H), 3.01 – 2.82 (m, 0.37H), 2.82 – 2.67 (m, 0.37H), 2.12 – 1.79 (m, 1.74H), 1.76 – 1.47 (m, 1.55H), 1.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.52H), 1.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.86H), 1.33 – 1.26 (m, 0.61H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.86H), 0.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.86H)。

實例 41: (±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-(苯并[d]呋唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



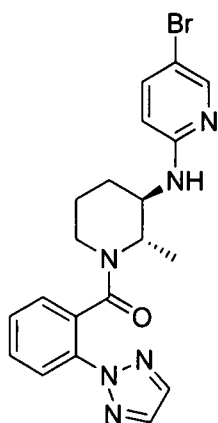
【0232】 步驟 A: (±)-3-(苯并[d]呋唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯。於中間體 B-3 (1.4 g, 6.6 mmol)之 1,4-二噁烷(20 mL)溶液中,加入 DIPEA (2.3 mL, 13.2 mmol)及 2-(甲基亞磺醯基)苯并[d]呋唑(2.4 g, 13.2 mmol)。在 80°C 下加熱 4h 後,將混合物冷卻至 rt,並加入飽和 NaHCO₃ (aq)。將水層用 EtOAc 萃取(3X)。將合併之有機物乾燥(MgSO₄)。以矽膠層析法純化(0-50% EtOAc 於己烷中)得到標題化合物(1.7 g, 77%)。

【0233】 步驟 B: (±)-N-(-2-甲基哌啶-3-基)苯并[d]呋唑-2-胺。其製備類似於實例 1,但將(±)-三級丁基-3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸酯以得自步驟 A 的標題化合物替代。

【0234】 步驟 C: (±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-(苯并[d]呋唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。其製備類似於實例 30,但將反-(±)-5-氯-N-(2-甲基哌啶-3-基)嘧啶-2-胺以得自步驟 B 的標題化合物替代。C₂₂H₂₂N₆O₂ 之 MS (ESI)質量計算值為 402.2; m/z 實際

值 403.2 $[M+H]^+$ 。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.03 (dd, $J = 12.9, 10.4$ Hz, 0.82H), 7.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.36H), 7.84 (d, $J = 2.8$ Hz, 1.27H), 7.81 – 7.70 (m, 0.36H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.46H), 7.59 – 7.47 (m, 0.82H), 7.47 – 7.23 (m, 1.79H), 7.24 – 7.08 (m, 1.27H), 7.08 – 6.95 (m, 0.61H), 6.95 – 6.65 (m, 2.88H), 6.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 0.36H), 4.90 – 4.76 (m, 0.36H), 4.57 (q, $J = 7.1$ Hz, 0.46H), 4.25 – 4.06 (m, 0.46H), 3.91 – 3.78 (m, 0.36H), 3.75 – 3.56 (m, 0.82H), 3.56 – 3.44 (m, 0.36H), 3.32 – 3.19 (m, 0.36H), 2.97 (br d, $J = 14.4$ Hz, 0.36H), 2.82 – 2.63 (m, 0.46H), 2.06 – 2.00 (m, 0.18H), 1.91 – 1.18 (m, 4.56H), 1.18 – 1.08 (m, 0.82H), 0.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 0.36H), 0.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.08H)。

實例 42：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



【0235】 步驟 A：(±)-反-3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯。將中間體 B-3 (1.6 g, 7.5 mmol)、5-溴-2-氟吡啶(2.9 g, 15 mmol)及 K_2CO_3 (4.1 g, 30 mmol)於 NMP (50 mL)中在 100°C 下

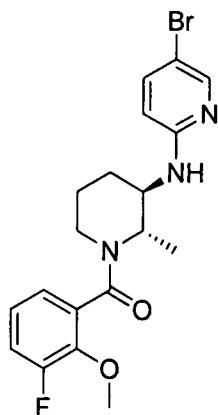
加熱 8h。使反應冷卻至 rt，之後濃縮，並以矽膠層析法純化(50% EtOAc 於石油醚中)。

【0236】 步驟 B：(±)-反-5-溴-N-(2-甲基哌啶-3-基)吡啶-2-胺。

【0237】 於得自步驟 A 的標題化合物之 DCM (10 mL)溶液中加入 TFA (1 mL)。於 1h 後，將反應濃縮以獲得標題化合物，其不經進一步純化就使用。

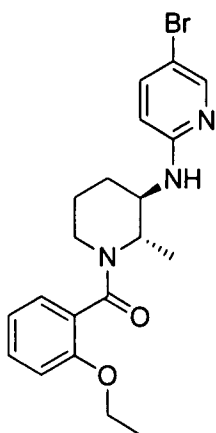
【0238】 步驟 C：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。將得自步驟 B 的標題化合物(50 mg)、DIPEA (1 mL)、中間體 A-4 (100 mg)及 HATU (200 mg)於 THF 中在 rt 下攪拌 3h。於反應完成後，利用製備型 HPLC 進行純化以獲得標題化合物(20 mg, 55%產率)。C₂₀H₂₁BrN₆O 之 MS (ESI) 質量計算值為 440.2；m/z 實際值 441.1 [M+H]⁺。1H NMR (CDCl₃): 8.11-7.26 (m, 8H), 7.11-5.91 (m, 1H), 5.19-4.55 (m, 1H), 4.26-2.68 (m, 3H), 2.11-0.71 (m, 7H)。

實例 43：(±)-反-(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮。



【0239】 其製備類似於實例 42，但將中間體 A-4 以 3-氟-2-甲氧基苯甲酸替代。 $C_{19}H_{21}BrFN_3O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 421.2； m/z 實際值 422.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.03-7.50 (m, 2H), 7.33-6.09 (m, 4H), 5.24-4.61 (m, 1H), 4.02-3.33 (m, 5H), 3.30-2.84 (m, 1H), 2.24-1.16 (m, 7H)。

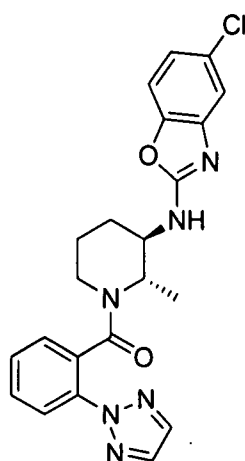
實例 44 : (±)-反-(3-(5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮。



【0240】 其製備類似於實例 42，但將中間體 A-4 以 2-乙氧基苯甲酸替代。 $C_{20}H_{24}BrN_3O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 417.2； m/z 實際

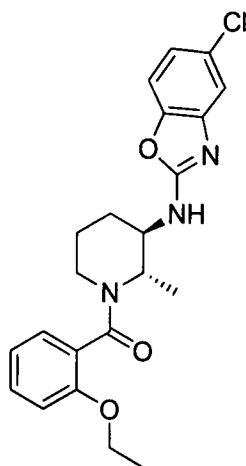
值 418.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 7.93-6.19 (m, 7H), 5.20-4.52 (m, 1H), 4.32-3.87 (m, 2H), 3.81-2.83 (m, 3H), 2.22-1.76 (m, 3H), 1.52-1.21 (m, 7H)。

實例 45：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



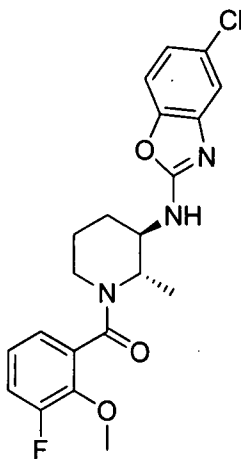
【0241】 其製備類似於實例 42，但將 5-溴-2-氟吡啶以 2,5-二氯苯并[d]噁唑替代。 $C_{22}H_{21}ClN_6O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 436.2； m/z 實際值 437.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 11.55 (s, 1H), 8.14-7.71 (m, 4H), 7.60-7.28 (m, 4H), 7.23-6.98 (m, 1H), 5.42-4.67 (m, 1H), 4.27-3.94 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.18-1.80 (m, 3H), 1.7-1.39 (m, 4H)。

實例 46：(±)-反-(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮。



【0242】 其製備類似於實例 45，但將中間體 A-4 以 2-乙氧基苯甲酸替代。 $C_{22}H_{24}ClN_3O_3$ 之 MS (ESI)質量計算值為 413.2； m/z 實際值 414.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 7.47-6.19 (m, 7H), 5.85-4.57 (m, 1H), 4.57-2.68 (m, 5H), 2.25-0.99 (m, 10H)。

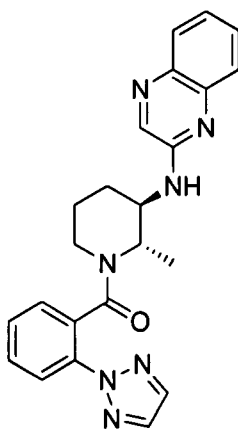
實例 47：(±)-反-(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮。



【0243】 其製備類似於實例 45，但將中間體 A-4 以 3-氟-2-甲氧基苯甲酸替代。 $C_{21}H_{21}ClFN_3O_3$ 之 MS (ESI)質量計算值為 417.2；

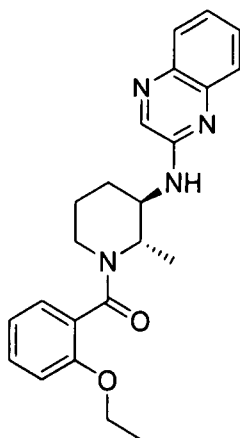
m/z 實際值 418.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 7.37-7.25 (m, 1H), 7.23-6.52 (m, 5H), 5.26-4.62 (m, 1H), 4.24-3.85 (m, 3H), 3.83-3.60 (m, 1H), 3.41-3.09 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.32-1.57 (m, 4H), 1.56-1.05 (m, 3H)。

實例 48：(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮。



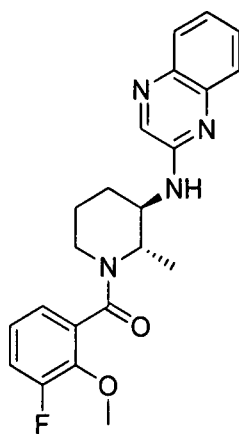
【0244】 其製備類似於實例 42，但將 5-溴-2-氟吡啶以 2-氯喹啉替代。 $C_{23}H_{23}N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 413.2；m/z 實際值 414.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.40-7.95 (m, 2H), 7.95-7.70 (m, 3H), 7.70-7.26 (m, 6H), 5.36-4.56 (m, 1H), 4.42-2.77 (m, 3H), 2.16-0.68 (m, 7H)。

實例 49：(±)-反-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0245】 其製備類似於實例 48，但將中間體 A-4 以 2-乙氧基苯甲酸替代。 $C_{23}H_{26}N_4O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 390.2； m/z 實際值 391.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.72-8.36 (m, 1H), 7.98-7.29 (m, 5H), 7.24-6.57 (m, 3H), 5.27-2.90 (m, 6H), 2.13-1.76 (m, 3H), 1.62-1.30 (m, 7H)。

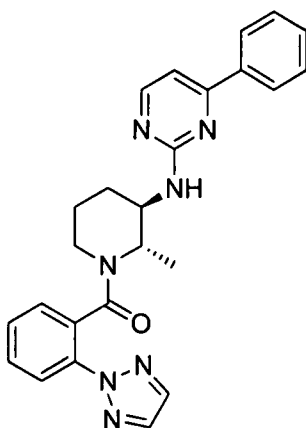
實例 50：(±)-反-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基氨基)哌啶-1-基)甲酮。



【0246】 其製備類似於實例 48，但將中間體 A-4 以 3-氟-2-甲氧基苯甲酸替代。 $C_{22}H_{23}FN_4O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 394.2； m/z

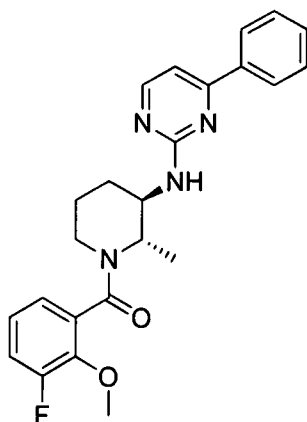
實際值 395.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.75-8.26 (m, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.37-6.08 (m, 3H), 5.32-4.60 (m, 1H), 4.31-3.80 (m, 4H), 3.77-2.91 (m, 2H), 2.29-1.51 (m, 4H), 1.51-1.29 (m, 3H)。

實例 51: (±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



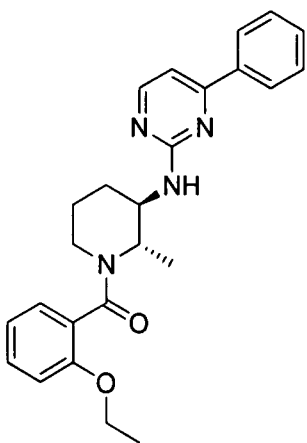
【0247】 其製備類似於實例 42，但將 5-溴-2-氟吡啶以 2-氯-4-苯基嘧啶替代。 $C_{25}H_{25}N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 439.2； m/z 實際值 440.2 $[M+H]^+$ 。

實例 52: (±)-反-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0248】 其製備類似於實例 51，但將中間體 A-4 以 3-氟-2-甲氧基苯甲酸替代。 $C_{24}H_{25}FN_4O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 420.2； m/z 實際值 421.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 10.31-9.49 (m, 1H), 8.18-8.09 (m, 2H), 7.81-6.43 (m, 8H), 5.57-4.67 (m, 1H), 4.60-4.13 (m, 1H), 4.13-2.77 (m, 5H), 2.38-1.88 (m, 3H), 1.88-1.09 (m, 4H)。

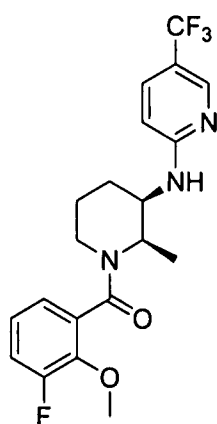
實例 53：(±)-反-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘓啶-2-基)胺基)嘓啶-1-基)甲酮。



【0249】 其製備類似於實例 51，但將中間體 A-4 以 2-乙氧基苯甲酸替代。 $C_{25}H_{28}N_4O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 416.2； m/z 實際值

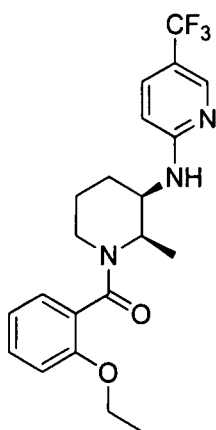
417.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 10.37-9.49 (m, 1H), 8.29-6.29 (m, 11H), 5.58-4.61 (m, 1H), 4.61-4.25 (m, 1H), 4.25-2.84 (m, 4H), 2.22-1.89 (m, 3H), 1.80-1.07 (m, 7H)。

實例 54：(±)-順-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



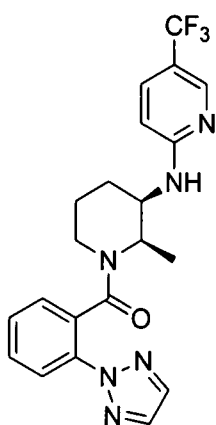
【0250】 其製備類似於實例 28，但將中間體 B-3 替代中間體 B-6。 $C_{20}H_{21}F_4N_3O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 411.2； m/z 實際值 412.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.38-7.38 (m, 2H), 7.23-5.71 (m, 4H), 5.68-3.74 (m, 6H), 3.35-2.78 (m, 1H), 2.03-1.39 (m, 4H), 1.36-1.02 (m, 3H)。

實例 55：(±)-順-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0251】 其製備類似於實例 54，但將 3-氟-2-甲氧基苯甲酸以 2-乙氧基苯甲酸替代。 $C_{21}H_{24}F_3N_3O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 407.2; m/z 實際值 408.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.37-7.27 (m, 3H), 7.25-6.18 (m, 4H), 6.01-3.98 (m, 4H), 3.97-2.68 (m, 2H), 1.95-1.65 (m, 3H), 1.59-1.32 (m, 4H), 1.29-0.98 (m, 3H)。

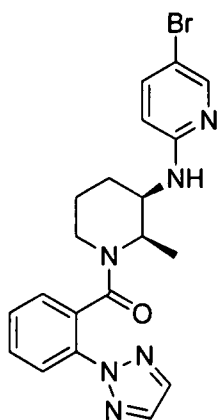
實例 56：(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0252】 其製備類似於實例 54，但將 3-氟-2-甲氧基苯甲酸以中間體 A-4 替代。 $C_{21}H_{21}F_3N_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 430.2; m/z

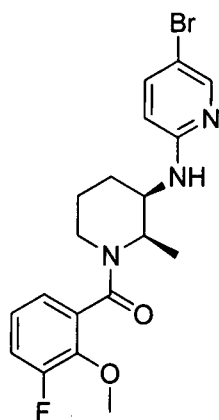
實際值 431.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.14-7.72 (m, 4H), 7.64-7.30 (m, 3H), 7.24-6.41 (m, 2H), 5.32-2.70 (m, 4H), 2.06-1.35 (m, 4H), 1.33-1.16 (m, 3H)。

實例 57：(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



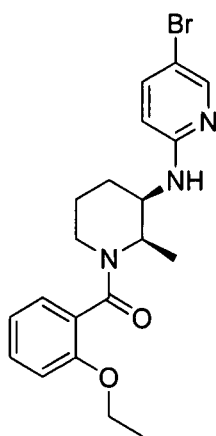
【0253】 其製備類似於實例 42，但將中間體 B-3 以中間體 B-6 替代。 $C_{20}H_{21}BrN_6O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 440.2； m/z 實際值 441.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 9.69 (brs, 1H), 8.10-7.67 (m, 4H), 7.65-7.38 (m, 3H), 7.36-6.01 (m, 2H), 5.35-4.43 (m, 1H), 4.03-2.60 (m, 3H), 2.03-1.77 (m, 2H), 1.76-0.76 (m, 5H)。

實例 58：(±)-順-(3-(5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮。



【0254】 其製備類似於實例 57，但將中間體 A-4 以 3-氟-2-甲氧基苯甲酸替代。 $C_{19}H_{21}BrFN_3O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 421.2； m/z 實際值 421.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.10-7.27 (m, 2H), 7.23-6.72 (m, 3H), 6.71-5.94 (m, 1H), 5.41-4.52 (m, 1H), 4.19-3.53 (m, 4H), 3.35-2.77 (m, 3H), 2.08-0.99 (m, 7H)。

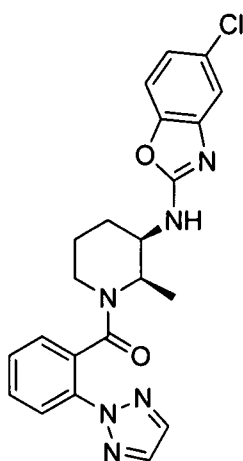
實例 59：(±)-順-(3-(5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮。



【0255】 其製備類似於實例 57，但將中間體 A-4 以 2-乙氧基苯甲酸替代。 $C_{20}H_{24}BrN_3O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 417.2； m/z 實際

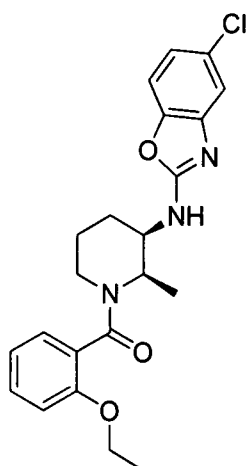
值 418.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.01-7.29 (m, 3H), 7.24-6.81 (m, 3H), 6.51-5.76 (m, 1H), 5.36-4.64 (m, 1H), 4.35-3.78 (m, 3H), 3.77-2.76 (m, 2H), 2.11-0.83 (m, 10H)。

實例 60：(±)-順-((2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



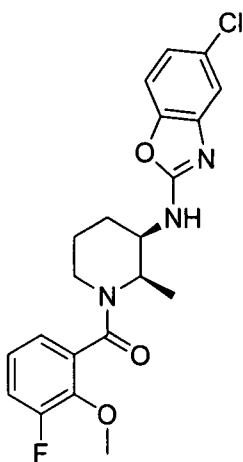
【0256】 其製備類似於實例 45，但將中間體 B-3 以中間體 B-6 替代。 $C_{22}H_{21}ClN_6O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 436.2； m/z 實際值 437.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 11.37-10.92 (m, 1H), 8.21-7.97 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.81-7.80 (m, 1H), 7.61-7.27 (m, 5H), 7.24-7.10 (m, 1H), 5.47-4.04 (m, 1H), 4.01-3.46 (m, 1H), 3.41-2.74 (m, 2H), 2.06-0.96 (m, 7H)。

實例 61：(±)-順-(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮。



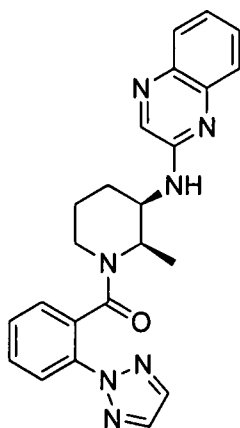
【0257】 其製備類似於實例 60，但將中間體 A-4 以 2-乙氧基苯甲酸替代。 $C_{22}H_{24}ClN_3O_3$ 之 MS (ESI)質量計算值為 413.2； m/z 實際值 414.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 7.42-7.27 (m, 3H), 7.21-6.84 (m, 4H), 5.39-4.70 (m, 1H), 4.27-3.68 (m, 4H), 3.41-2.74 (m, 1H), 2.07-1.61 (m, 3H), 1.60-1.04 (m, 7H)。

實例 62：(±)-順-(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮。



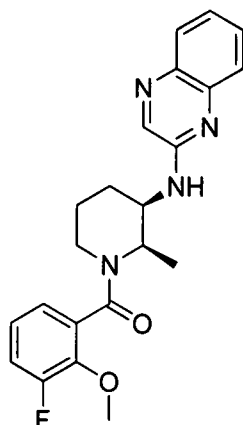
【0258】 其製備類似於實例 60，但將中間體 A-4 以 3-氟-2-甲氧基苯甲酸替代。 $C_{21}H_{21}ClFN_3O_3$ 之 MS (ESI)質量計算值為 417.2； m/z 實際值 417.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 7.35-6.88 (m, 6H), 5.54-3.57 (m, 5H), 3.39-2.72 (m, 3H), 2.12-1.37 (m, 4H), 1.33-1.00 (m, 3H)。

實例 63：(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮。



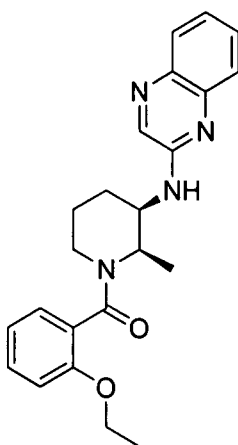
【0259】 其製備類似於實例 48，但將中間體 B-3 以中間體 B-6 替代。 $C_{23}H_{23}N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 413.2； m/z 實際值 414.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 11.03 (s, 1H), 8.97-8.37 (m, 1H), 8.14-7.28 (m, 10H), 5.41-3.90 (m, 2H), 3.74-2.57 (m, 2H), 2.20-1.82 (m, 2H), 1.80-0.85 (m, 5H)。

實例 64：(±)-順-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0260】 其製備類似於實例 63，但將中間體 A-4 以 3-氟-2-甲氧基苯甲酸替代。 $C_{22}H_{23}FN_4O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 394.2； m/z 實際值 395.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.96-8.11 (m, 1H), 8.08-7.64 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.22-6.85 (m, 3H), 5.45-4.59 (m, 1H), 4.41-2.79 (m, 6H), 2.30-1.06 (m, 7H)。

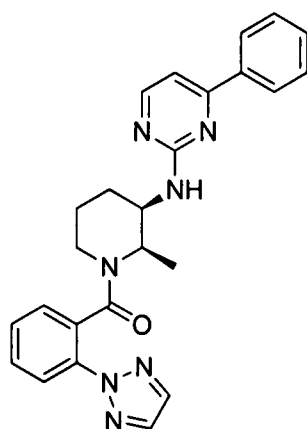
實例 65：(±)-順-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0261】 其製備類似於實例 63，但將中間體 A-4 以 2-乙氧基苯甲酸替代。 $C_{23}H_{26}N_4O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 390.2； m/z 實際值

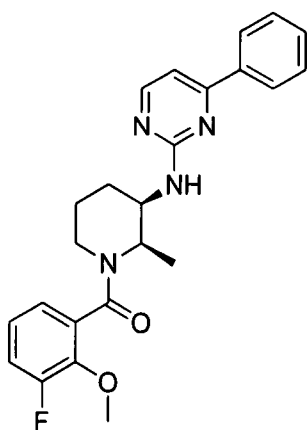
391.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.96-8.35 (m, 1H), 8.01-7.29 (m, 5H), 7.25-6.59 (m, 3H), 5.43-5.16 (m, 1H), 4.81-2.64 (m, 5H), 2.26-1.71 (m, 3H), 1.71-1.12 (m, 7H)。

實例 66: (±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



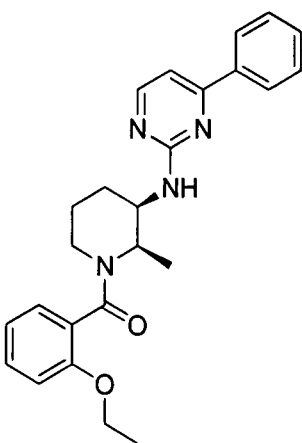
【0262】 其製備類似於實例 51，但將中間體 B-3 以中間體 B-6 替代。 $C_{25}H_{25}N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 439.2； m/z 實際值 440.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 9.88-9.51 (m, 1H), 8.35-7.93 (m, 3H), 7.92-7.27 (m, 8H), 7.24-5.46 (m, 2H), 4.98-3.88 (m, 2H), 3.49-2.73 (m, 2H), 2.09-0.84 (m, 7H)。

實例 67: (±)-順-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0263】 其製備類似於實例 66，但將中間體 A-4 以 3-氟-2-甲氧基苯甲酸替代。 $C_{24}H_{25}FN_4O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 420.2； m/z 實際值 421.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 10.18-9.91 (m, 1H), 8.42-7.48 (m, 6H), 7.24-5.53 (m, 4H), 4.76-3.81 (m, 5H), 3.79-2.77 (m, 2H), 2.13-1.41 (m, 4H), 1.38-0.97 (m, 3H)。

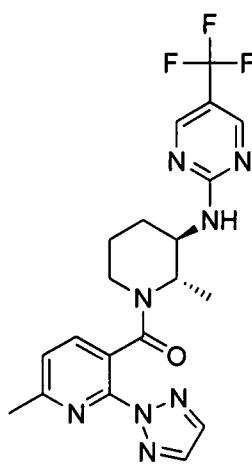
實例 68：(±)-順-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘓啶-2-基)胺基)嘓啶-1-基)甲酮。



【0264】 其製備類似於實例 66，但將中間體 A-4 以 2-乙氧基苯甲酸替代。 $C_{25}H_{28}N_4O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 416.2； m/z 實際值

417.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 9.34 (s, 1H), 8.32-7.89 (m, 3H), 7.74-7.46 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.23-6.73 (m, 3H), 6.29-5.49 (m, 1H), 4.82-3.76 (m, 4H), 3.41-2.76 (m, 2H), 1.99-1.63 (m, 3H), 1.61-1.10 (m, 7H)。

實例 69：(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0265】 步驟 A：(2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-羧酸三級丁酯。將中間體 B-4 (1g)、2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(850 mg)及 DIPEA (1.6 mL)之 *n*-BuOH (15 mL)溶液加熱至 100℃ 達 1h。以 H_2O 稀釋混合物，並以 EtOAc 萃取之。將合併之有機物乾燥($MgSO_4$)。以矽膠層析法純化(0-30% EtOAc 於庚烷中)得到標題化合物(1.5 g, 89%)。 $C_{16}H_{23}F_3N_4O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 360.24； m/z 實際值 305.1 $[M-55]^+$ 。

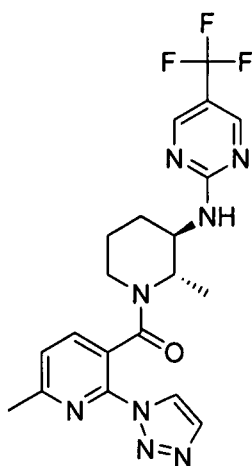
【0266】 步驟 B：N-((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺。於步驟 A 的標題化合物(1.5 g)之 DCM (12 mL)溶液中加

入 TFA (4 mL)。於 1h 後，將反應以飽和 Na_2CO_3 (aq) 稀釋，並以 DCM 萃取。將有機層乾燥(MgSO_4)並濃縮，以獲得標題化合物(1.03 g)，其不經進一步純化就使用。

【0267】 步驟 C：(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。於得自步驟 B 的標題化合物(100 mg)、中間體 A-8 (118 mg)及 DIPEA (0.2 mL)的 DMF (5 mL)溶液中，加入 HBTU (218 mg)。於 1h 後，加入 H_2O 及 EtOAc。將有機層分離並乾燥(MgSO_4)。以矽膠層析法純化(0-30% EtOAc 於庚烷中)得到標題化合物(86 mg, 47%)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}$ 之 MS (ESI)質量計算值為 446.2； m/z 實際值 447.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。MP=245.2°C。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (br d, $J = 11.5$ Hz, 1.51H), 8.35 (s, 1.27H), 8.18 (br s, 0.10H), 8.09 (s, 0.46H), 7.87 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.46H), 7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.10H), 7.74 – 7.49 (m, 0.87H), 7.43 – 7.14 (m, 1.73H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.46H), 6.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.10H), 5.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.10H), 5.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 0.10H), 5.34 – 5.16 (m, 0.46H), 5.01 (q, $J = 6.6$ Hz, 0.10H), 4.73 (br d, $J = 14.3$ Hz, 0.30H), 4.29 (br d, $J = 6.5$ Hz, 0.46H), 4.19 – 3.95 (m, 0.46H), 3.83 (br d, $J = 7.0$ Hz, 0.15H), 3.65 (br s, 0.15H), 3.47 (dd, $J = 13.7, 4.2$ Hz, 0.46H), 3.26 (td, $J = 13.4, 3.1$ Hz, 0.60H), 3.05 – 2.83 (m, 0.46H), 2.80 (s, 0.26H), 2.78 – 2.64 (m, 2.16H), 2.61 (s, 0.52H), 2.52 (s, 0.26H), 1.95 – 1.81 (m, 1.73H), 1.80 – 1.70 (m, 0.26H), 1.71 – 1.54 (m, 1.13H), 1.53 – 1.19 (m,

3.37H), 1.08 (dd, $J = 14.4, 6.7$ Hz, 0.10H), 1.00 – 0.84 (m, 0.15H), 0.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.26H)。

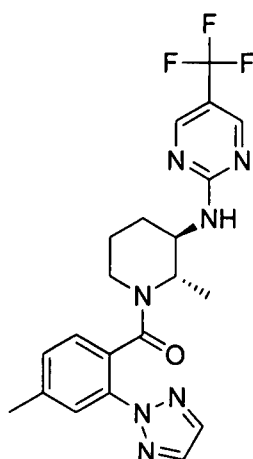
實例 70：(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0268】 其製備類似於實例 69，但將中間體 A-8 以中間體 A-9 替代。 $C_{20}H_{21}F_3N_8O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 446.2; m/z 實際值 447.2 $[M+H]^+$ 。MP=181.6°C。(4 個異構物的混合物，比例未定)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 – 8.15 (m, 2.14H), 7.90 (d, $J = 10.8$ Hz, 0.45H), 7.83 – 7.67 (m, 0.68H), 7.60 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 0.45H), 7.41 – 7.14 (m, 1.53H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.26H), 6.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.16H), 5.82 (dd, $J = 26.8, 6.6$ Hz, 0.33H), 5.17 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.33H), 5.05 – 4.86 (m, 0.26H), 4.71 (t, $J = 15.1$ Hz, 0.33H), 4.35 (br d, $J = 7.7$ Hz, 0.45H), 4.25 – 4.00 (m, 0.78H), 3.87 (q, $J = 6.9$ Hz, 0.26H), 3.73 (br s, 0.26H), 3.54 – 3.37 (m, 0.33H), 3.36 – 3.05 (m, 0.62H), 3.03 – 2.75 (m, 0.45H), 2.62 (s, 1.14H), 2.59 (s, 0.76H), 2.46 (s, 0.50H),

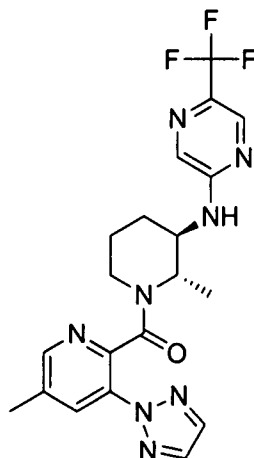
2.18 – 1.83 (m, 1.62H), 1.81 – 1.55 (m, 1.41H), 1.53 – 0.79 (m, 4.57H)。並未觀察到對應 NH 基團的訊號。

實例 71：(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0269】 其製備類似於實例 69，但將中間體 A-8 以中間體 A-11 替代。 $C_{21}H_{22}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 445.2; m/z 實際值 446.2 $[M+H]^+$ 。產物為構形異構物的混合物（比例約 60:40） 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, $J = 10.7$ Hz, 1.4H), 8.40 – 8.28 (m, 0.9H), 8.25 (s, 1.2H), 8.00 (s, 0.6H), 7.96 (s, 0.6H), 7.86 – 7.71 (m, 0.9H), 7.24 – 7.11 (m, 1.8H), 7.02 – 6.88 (m, 0.6H), 5.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 0.6H), 4.73 (d, $J = 13.1$ Hz, 0.4H), 4.33 – 4.23 (m, 0.6H), 4.14 (q, $J = 6.6$ Hz, 0.4H), 4.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.4H), 3.59 – 3.48 (m, 0.6H), 3.31 – 3.13 (m, 0.6H), 3.01 – 2.88 (m, 0.4H), 2.46 (s, 1.8H), 2.43 (s, 1.2H), 2.07 – 1.53 (m, 4H), 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.2H), 1.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.8H)。

實例 72：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

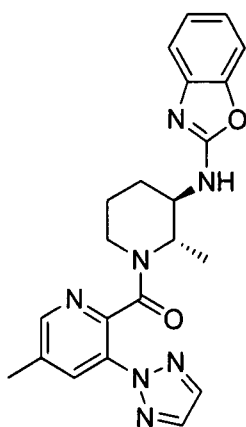


【0270】 步驟 A：(2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-羧酸三級丁酯。於 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(326 μ L)之 DMSO (8 mL)溶液中加入中間體 B-4 (600 mg)及 K_2CO_3 (658 mg)。將反應於微波反應器內在 120°C 下加熱 5 min。以飽和 $NaHCO_3$ (aq) 稀釋混合物，並以 DCM 萃取。將合併之有機物用鹽水洗滌然後乾燥($MgSO_4$)。以矽膠層析法純化(0-16% EtOAc 於庚烷中)得到標題化合物(459 mg, 46%)。 $C_{16}H_{23}F_3N_4O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 360.24；m/z 實際值 305.1 $[M-55]^+$ 。

【0271】 步驟 B：N-((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺。其製備類似於實例 69 步驟 B，但將步驟 A 實例 69 的標題化合物以步驟 A 的標題化合物替代。 $C_{11}H_{15}F_3N_4$ 之 MS (ESI)質量計算值為 260.2；m/z 實際值 261 $[M+H]^+$ 。

【0272】 步驟 C：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。其製備類似於實例 69，但將中間體 A-8 以中間體 A-21 替代。 $C_{20}H_{21}F_3N_8O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 446.2； m/z 實際值 447 $[M+H]^+$ 。產物為構形異構物的混合物（比例約 70:30） 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8.46 (s, 0.3H), 8.39 (s, 0.7H), 8.34 (s, 0.3H), 8.25 (s, 0.3H), 8.22 (s, 0.7H), 8.13 (s, 0.7H), 8.03 – 7.76 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.7H), 6.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.3H), 5.20 – 5.05 (m, 0.3H), 4.72 – 4.58 (m, 0.7H), 4.16 (br s, 0.3H), 4.08 – 3.87 (m, 1.7H), 3.43 – 3.25 (m, 0.3H), 3.12 – 2.95 (m, 0.7H), 2.49 (s, 0.9H), 2.46 (s, 2.1H), 2.08 – 1.63 (m, 4H), 1.50 – 1.47 (m, 3H)。

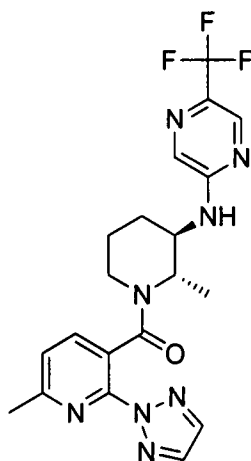
實例 73：((2S,3R)-3-(苯并[d]呋唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



【0273】 其製備類似於實例 41，但將中間體 B-3 以中間體 B-4 替代，將中間體 A-4 以中間體 A-21 替代。 $C_{22}H_{23}N_7O_2$ 之 MS (ESI)

質量計算值為 417.2； m/z 實際值 418.2 $[M+H]^+$ 。MP=112.9°C。產物為構形異構物的混合物（比例約 60:40） 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 0.4H), 8.42 (s, 0.6H), 8.29 (s, 0.4H), 8.18 (s, 0.6H), 8.09 (s, 0.8H), 7.99 (s, 1.2H), 7.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.6H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.4H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.23 – 6.95 (m, 2.6H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.4H), 5.34 – 5.16 (m, 0.4H), 4.66 (d, $J = 12.2$ Hz, 0.6H), 4.26 – 4.2 (m, 0.4H), 4.03 (q, $J = 6.8$ Hz, 0.6H), 3.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 0.6H), 3.50 – 3.34 (m, 0.8H), 3.12 – 2.94 (m, 0.6H), 2.49 (s, 1.2H), 2.43 (s, 1.8H), 2.30 – 1.62 (m, 4H), 1.54 – 1.45 (m, 3H)。

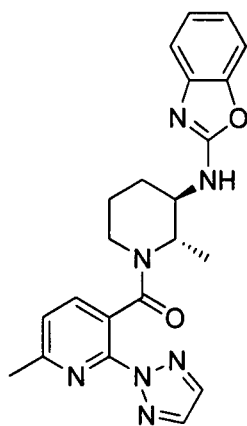
實例 74：(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0274】 其製備類似於實例 72，但將中間體 A-21 以中間體 A-8 替代。 $C_{20}H_{21}F_3N_8O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 446.2； m/z 實際值 447 $[M+H]^+$ 。MP=172.8°C。（4 個異構物的混合物，比例未定）。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (br s, 0.21H), 8.32 (s, 0.11H), 8.21 (s,

0.40H), 8.15 – 7.97 (m, 1.26H), 7.97 – 7.84 (m, 0.66H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.14H), 7.74 – 7.53 (m, 1.46H), 7.40 – 7.14 (m, 1.35H), 6.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.11H), 6.18 (br s, 0.30H), 5.47 (s, 0.14H), 5.28 – 5.09 (m, 0.39H), 5.08 – 4.90 (m, 0.18H), 4.70 (br d, $J = 13.3$ Hz, 0.66H), 4.22 – 3.94 (m, 1.59H), 3.80 (br s, 0.21H), 3.64 (br s, 0.21H), 3.55 – 3.39 (m, 0.30H), 3.38 – 3.17 (m, 0.40H), 3.05 – 2.90 (m, 0.66H), 2.89 – 2.79 (m, 0.18H), 2.71 (s, $J = 3.7$ Hz, 0.92H), 2.70 (s, 1.04H), 2.26 – 1.12 (m, 6.39H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 0.40H), 0.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.21H)。並未觀察到對應 NH 基團的訊號。

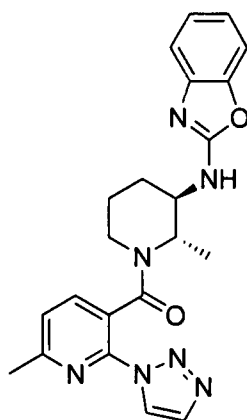
實例 75：((2S,3R)-3-(苯并[d]噁唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



【0275】 其製備類似於實例 73，但將中間體 A-21 以中間體 A-8 替代。 $C_{22}H_{23}N_7O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 417.2； m/z 實際值 418.2 $[M+H]^+$ 。MP=136.3°C。產物為構形異構物的混合物（比例約 50:50）
 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69 – 7.52 (m,

1H), 7.42 – 6.91 (m, 5.5H), 6.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.5H), 5.39 – 5.22 (m, 0.5H), 4.81 – 4.63 (m, 0.5H), 4.27 – 3.91 (m, 1.5H), 3.54 – 3.40 (m, 0.5H), 3.39 – 3.22 (m, 0.5H), 3.06 – 2.83 (m, 0.5H), 2.72 (s, 1.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.24 – 1.64 (m, 4H), 1.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1.5H)。

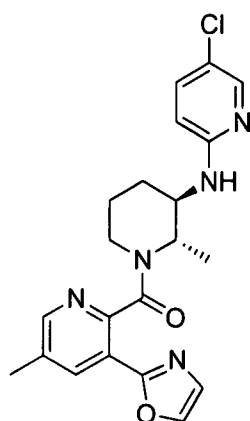
實例 76：((2S,3R)-3-(苯并[d]呋唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)甲酮。



【0276】 其製備類似於實例 73，但將中間體 A-21 以中間體 A-9 替代。 $C_{22}H_{23}N_7O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 417.2； m/z 實際值 418.2 $[M+H]^+$ 。MP=206.3℃。產物為構形異構物的混合物（比例約 50:50）
 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 0.5H), 8.41 (s, 0.5H), 7.94 (s, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 1H), 7.40 – 6.87 (m, 5.5H), 6.55 (d, $J = 9.5$ Hz, 0.5H), 5.28 – 5.17 (m, 0.5H), 4.79 – 4.68 (m, 0.5H), 4.34 – 4.22 (m, 0.5H), 4.22 – 4.11 (m, 0.5H), 4.10 – 3.94 (m, 0.5H), 3.73 – 3.39 (m, 0.5H), 3.37 – 3.23 (m, 0.5H), 3.04 – 2.89 (m, 0.5H), 2.63 (s, 1.5H),

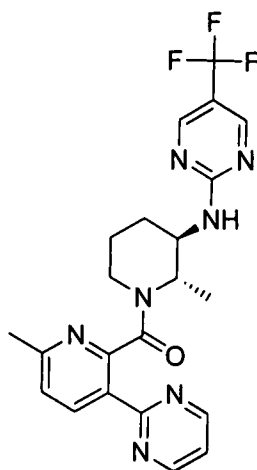
2.56 (s, 1.5H), 2.15 – 1.70 (m, 4H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H), 1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H)。

實例 77：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮



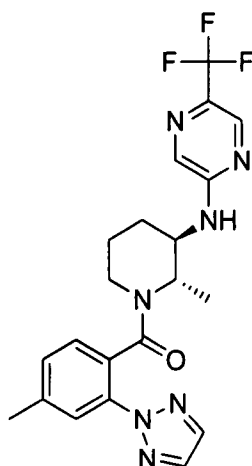
【0277】 其製備類似於實例 32，但將中間體 B-3 以中間體 B-4 替代，將中間體 A-4 以中間體 A-17 替代。 $C_{21}H_{22}ClN_5O_2$ 之 MS (ESI) 質量計算值為 411.1； m/z 實際值 412.1 $[M+H]^+$ 。MP=206.3℃。產物為構形異構物的混合物（比例約 70:30） 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 0.3H), 8.38 (s, 0.7H), 8.24 (s, 0.3H), 8.13 – 8.02 (m, 1.7H), 7.96 – 7.89 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 0.3H), 7.23 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 0.7H), 6.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.7H), 6.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.3H), 6.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.7H), 5.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.3H), 5.17 – 5.03 (m, 0.3H), 4.69 – 4.56 (m, 0.7H), 3.99 – 3.81 (m, 1.6H), 3.32 (q, $J = 13.8$ Hz, 0.7H), 3.11 – 2.87 (m, 0.7H), 2.48 (s, 0.9H), 2.45 (s, 2.1H), 2.08 – 1.73 (m, 3H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1.51 – 1.39 (m, 3H)。

實例 78：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



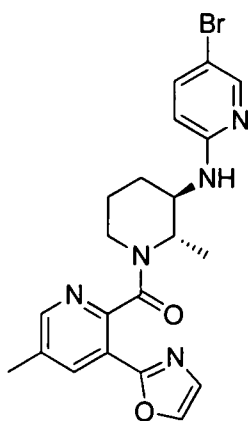
【0278】 其製備類似於實例 69，但將中間體 A-8 以中間體 A-19 替代。 $C_{22}H_{22}F_3N_7O$ 之 MS (ESI) 質量計算值為 457.2； m/z 實際值 458.2 $[M+H]^+$ 。MP=116.9°C。

實例 79：(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



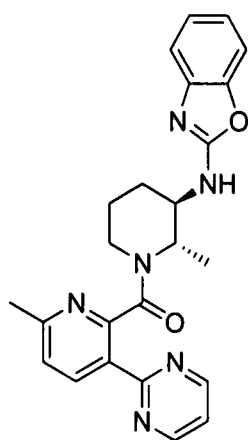
【0279】 其製備類似於實例 72，但將中間體 A-21 以中間體 A-11 替代。 $C_{21}H_{22}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 445.2；m/z 實際值 446.2 $[M+H]^+$ 。MP=116.2℃。

實例 80：((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



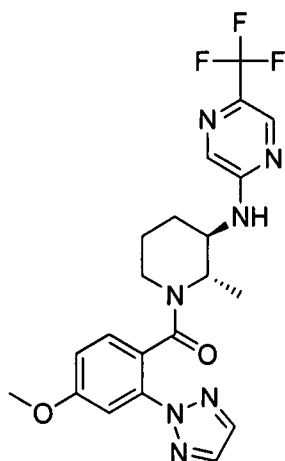
【0280】 其製備類似於實例 42，但將中間體 B-3 以中間體 B-4 替代，將中間體 A-4 以中間體 A-17 替代。 $C_{21}H_{22}BrN_5O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 455.1；m/z 實際值 457 $[M+H]^+$ 。MP=135.6℃。

實例 81：((2S,3R)-3-(苯并[d]呋唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮



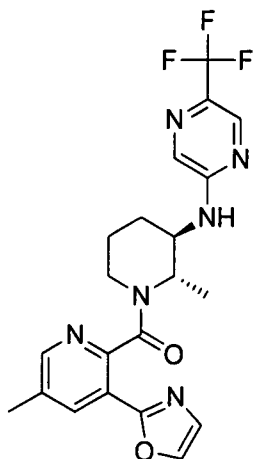
【0281】 其製備類似於實例 73，但將中間體 A-21 以中間體 A-19 替代。 $C_{24}H_{24}N_6O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 428.2；m/z 實際值 429.2 $[M+H]^+$ 。MP=143.9°C。

實例 82：(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



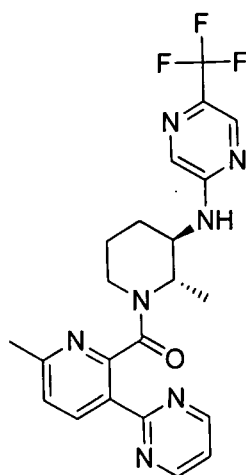
【0282】 其製備類似於實例 72，但將中間體 A-21 以中間體 A-10 替代。 $C_{21}H_{22}F_3N_7O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 461.2；m/z 實際值 462.2 $[M+H]^+$ 。MP=112.7°C。

實例 83：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



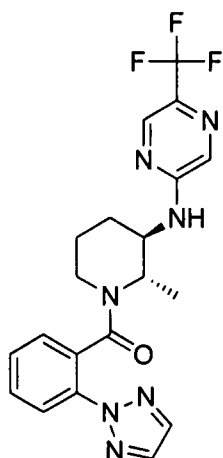
【0283】 其製備類似於實例 72，但將中間體 A-21 以中間體 A-17 替代。 $C_{21}H_{21}F_3N_6O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 446.2；m/z 實際值 447.2 $[M+H]^+$ 。MP=122.9℃。

實例 84：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘓啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



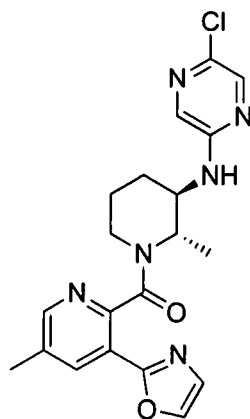
【0284】 其製備類似於實例 72，但將中間體 A-21 以中間體 A-19 替代。 $C_{22}H_{22}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 457.2；m/z 實際值 458.2 $[M+H]^+$ 。MP=120.6°C。

實例 85：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



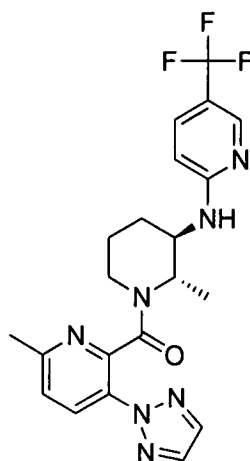
【0285】 其製備類似於實例 72，但將中間體 A-21 以中間體 A-4 替代。 $C_{20}H_{20}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 431.2；m/z 實際值 432 $[M+H]^+$ 。MP=202.4°C。

實例 86：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



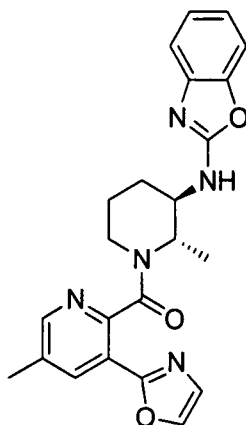
【0286】 其製備類似於實例 77，但將 5-氯-2-碘吡啶以 2-氯-5-碘吡啶替代。 $C_{20}H_{21}ClN_6O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 412.1； m/z 實際值 413.1 $[M+H]^+$ 。

實例 87：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



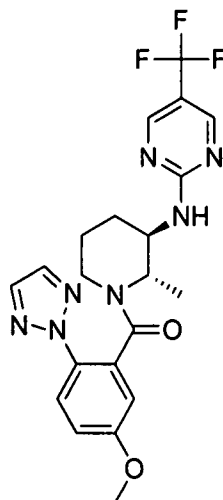
【0287】 其製備類似於實例 12，但將中間體 B-3 以中間體 B-4 替代，將中間體 A-4 以中間體 A-22 替代。 $C_{21}H_{22}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 445.2； m/z 實際值 446 $[M+H]^+$ 。

實例 88：((2S,3R)-3-(苯并[d]呋唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲
基-3-(呋唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



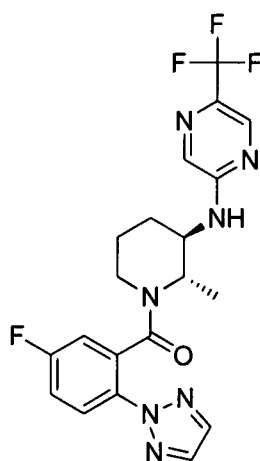
【0288】 其製備類似於實例 73，但將中間體 A-21 以中間體 A-17 替代。 $C_{23}H_{23}N_5O_3$ 之 MS (ESI)質量計算值為 417.2；m/z 實際值 418.2 $[M+H]^+$ 。MP=196.8°C。

實例 89 (5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基
-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



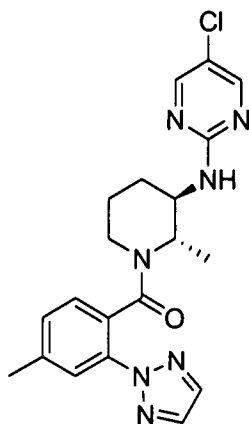
【0289】 其製備類似於實例 69，但將中間體 A-8 以中間體 A-14 替代。 $C_{21}H_{22}F_3N_7O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 461.2；m/z 實際值 462.2 $[M+H]^+$ 。

實例 90 (5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



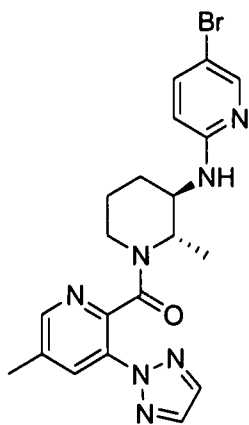
【0290】 其製備類似於實例 72，但將中間體 A-21 以中間體 A-24 替代。 $C_{20}H_{19}F_4N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 449.2；m/z 實際值 450 $[M+H]^+$ 。MP=106.2℃。

實例 91 ((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



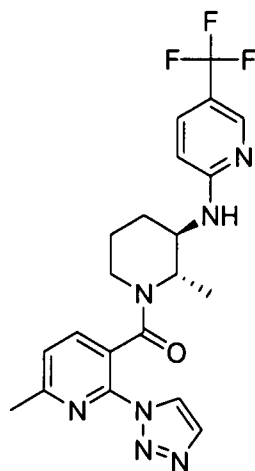
【0291】 其製備類似於實例 30，但將中間體 B-3 以中間體 B-4 替代，將中間體 A-4 以中間體 A-11 替代。 $C_{20}H_{22}ClN_7O$ 之 MS (ESI) 質量計算值為 411.2； m/z 實際值 412.2 $[M+H]^+$ 。MP=166.3℃。

實例 92 ((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



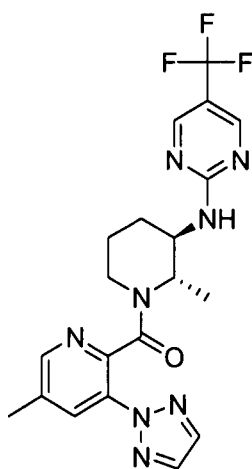
【0292】 其製備類似於實例 42，但將中間體 B-3 以中間體 B-4 替代，將中間體 A-4 以中間體 A-21 替代。 $C_{20}H_{22}BrN_7O$ 之 MS (ESI) 質量計算值為 455.2； m/z 實際值 457 $[M+H]^+$ 。

實例 93 (6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



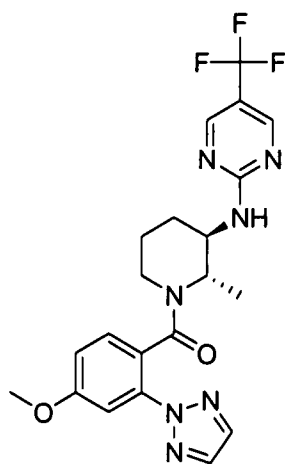
【0293】 其製備類似於實例 87，但將中間體 A-22 以中間體 A-9 替代。 $C_{21}H_{22}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 445.2；m/z 實際值 446.2[M+H]⁺。MP=159.8℃。

實例 94 ((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮



【0294】 其製備類似於實例 69，但將中間體 A-8 以中間體 A-21 替代。 $C_{20}H_{21}F_3N_8O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 446.2； m/z 實際值 447 $[M+H]^+$ 。MP=101.2°C。

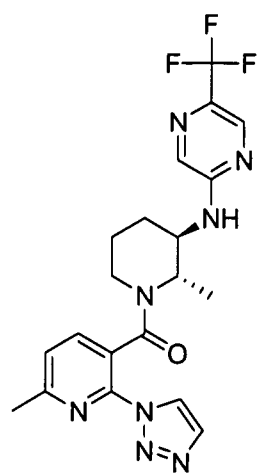
實例 95 (4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0295】 其製備類似於實例 69，但將中間體 A-8 以中間體 A-10 替代。 $C_{21}H_{22}F_3N_7O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 461.2； m/z 實際值 462.2 $[M+H]^+$ 。產物為構形異構物的混合物（比例約 60:40） 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, $J = 10.0$ Hz, 1.4H), 8.37 (d, $J = 10.3$ Hz, 0.6H), 8.25 (s, 1.4H), 8.00 (s, 0.4H), 7.78 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.4H), 7.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.6H), 7.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.4H), 7.24 (d, $J = 9.3$ Hz, 0.6H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.6H), 7.03 – 6.85 (m, 1.6H), 5.24 (q, $J = 6.7$ Hz, 0.6H), 4.72 (d, $J = 13.2$ Hz, 0.4H), 4.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 0.6H), 4.22 – 4.08 (m, 0.4H), 4.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 0.4H), 3.91 (s, 1.8H), 3.87 (s, 1.2H), 3.55 (dd, $J = 13.6, 3.7$ Hz, 0.6H), 3.23 (td, $J = 13.4, 3.0$ Hz,

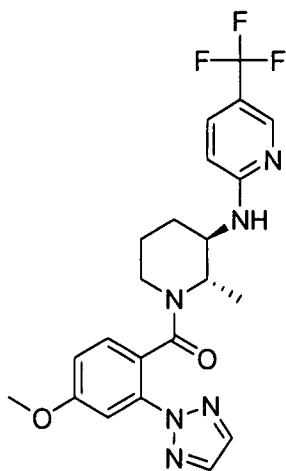
0.6H), 2.99 – 2.90 (m, 0.4H), 2.09 – 1.52 (m, 4H), 1.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.2H), 1.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.8H)。

實例 96 (6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



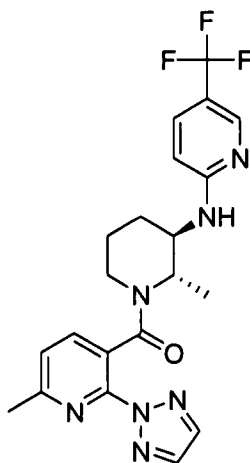
【0296】 其製備類似於實例 72，但將中間體 A-21 以中間體 A-9 替代。MP=149.6℃。

實例 97 (4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



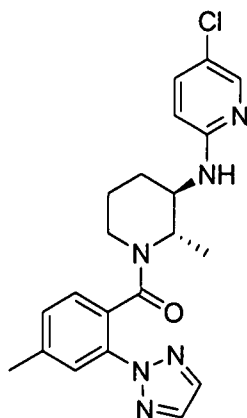
【0297】 其製備類似於實例 87，但將中間體 A-22 以中間體 A-10 替代。 $C_{22}H_{23}F_3N_6O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 460.2；m/z 實際值 $[M+H]^+$ 。

實例 98 (6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



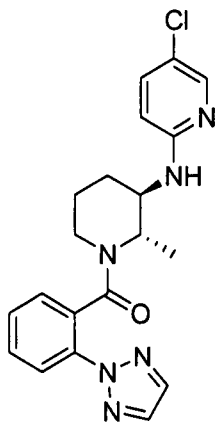
【0298】 其製備類似於實例 87，但將中間體 A-22 以中間體 A-8 替代。 $C_{21}H_{22}F_3N_7O$ 之 MS (ESI)質量計算值為 445.2；m/z 實際值 446 $[M+H]^+$ 。

實例 99 ((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮



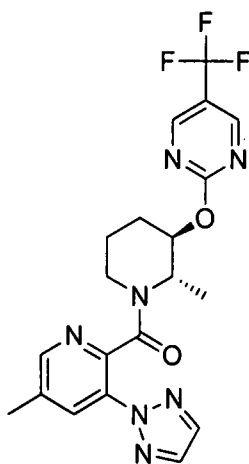
【0299】 其製備類似於實例 32，但將中間體 B-3 以中間體 B-4 替代，將中間體 A-4 以中間體 A-11 替代。 $C_{21}H_{23}ClN_6O$ 之 MS (ESI) 質量計算值為 410.2；m/z 實際值 411.2 $[M+H]^+$ 。

實例 100 (2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



【0300】 其製備類似於實例 32，但將中間體 B-3 以中間體 B-4 替代。 $C_{20}H_{21}ClN_6O$ 之 MS (ESI) 質量計算值為 396.1；m/z 實際值 397 $[M+H]^+$ 。MP=140.1°C。

實例 101 ((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

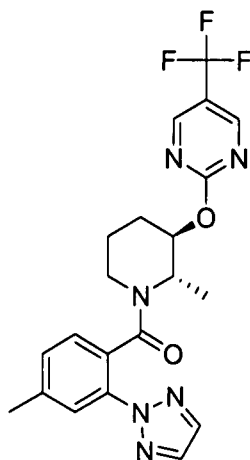


【0301】 步驟 A：(2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸三級丁酯。於(2S,3R)-3-羥基-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯(670 mg,根據 J. Org. Chem. 2008, 73, 2898 而製備)之 THF (15 mL)溶液，在 0℃ 下加入 NaH (60 wt%, 188 mg)。於 15 min 後，加入 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(570 mg)，並使反應在 rt 下進行過夜。將反應以 H₂O 稀釋，並以 DCM 萃取。將有機層乾燥(MgSO₄)。以矽膠層析法純化(0-40% EtOAc 於庚烷中)得到標題化合物(813 mg, 72%)。

【0302】 步驟 B：2-(((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶。於步驟 A 的標題化合物(813 mg)的 DCM (6 mL)溶液中加入 TFA (2 mL)。於 1h 後，將反應以飽和 Na₂CO₃ (aq)稀釋，並以 DCM 萃取。將有機層乾燥(MgSO₄)並濃縮，以獲得標題化合物(452 mg)，其不經進一步純化就使用。

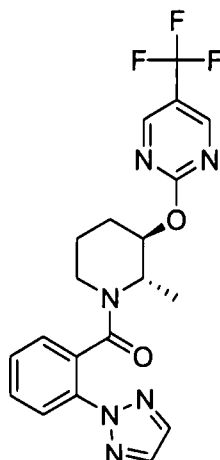
【0303】 步驟 C：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。於得自步驟 B 的標題化合物(100 mg)、中間體 A-21 (118 mg)及 DIPEA (0.2 mL)的 DMF (5 mL)溶液中加入 HBTU (218 mg)。於 1h 後，加入 H₂O 及 EtOAc。將有機層分離並乾燥(MgSO₄)。利用製備型 HPLC 進行純化，得到標題化合物(62 mg, 36%)。C₂₀H₂₀F₃N₇O₂ 之 MS (ESI) 質量計算值為 447.2；m/z 實際值 448.2 [M+H]⁺。MP=214.9℃。

實例 102 (4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



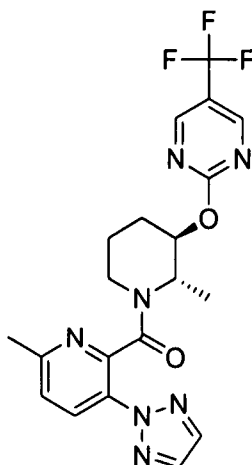
【0304】 其製備類似於實例 101，但將中間體 A-21 以中間體 A-11 替代。C₂₁H₂₁F₃N₆O₂ 之 MS (ESI)質量計算值為 446.2；m/z 實際值 447.2 [M+H]⁺。MP=163.7℃。

實例 103 (2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



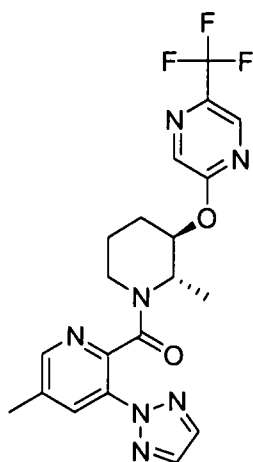
【0305】 其製備類似於實例 101，但將中間體 A-21 以中間體 A-4 替代。 $C_{20}H_{19}F_3N_6O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 432.2；m/z 實際值 433 $[M+H]^+$ 。

實例 104 ((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮



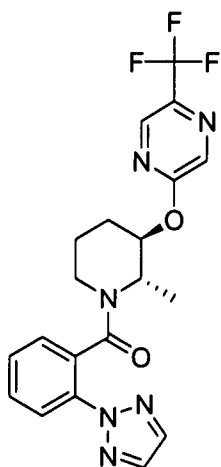
【0306】 其製備類似於實例 101，但將中間體 A-21 以中間體 A-22 替代。 $C_{20}H_{20}F_3N_7O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 447.2；m/z 實際值 448 $[M+H]^+$ 。MP=161.5℃。

實例 105 ((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



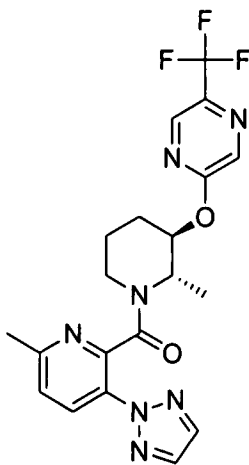
【0307】 其製備類似於實例 101，但將 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶以 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶替代。 $C_{20}H_{20}F_3N_7O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 447.2；m/z 實際值 448 $[M+H]^+$ 。MP=149.7℃。

實例 106 (2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



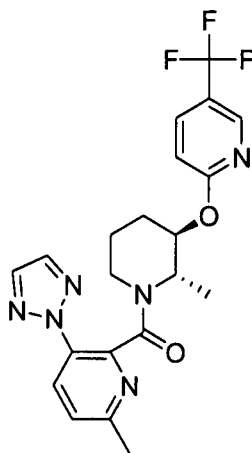
【0308】 其製備類似於實例 105，但將中間體 A-21 以中間體 A-4 替代。 $C_{20}H_{19}F_3N_6O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 432.2； m/z 實際值 433.2 $[M+H]^+$ 。MP=111.2℃。

實例 107 ((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



【0309】 其製備類似於實例 105，但將中間體 A-21 以中間體 A-22 替代。 $C_{20}H_{20}F_3N_7O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 447.2； m/z 實際值 448 $[M+H]^+$ 。MP=161.5℃。

實例 108 ((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



【0310】 步驟 A：(2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸三級丁酯。於(2S,3R)-3-羥基-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯(1.5 g, 6.97 mmol, 根據 J. Org. Chem. 2008, 73, 2898 而製備)之 THF (20 mL) 溶液中，在 0℃ 下加入 NaH (60 wt%, 418 mg, 10.5 mmol)。於 15 min 後，加入 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(1.33 g, 7.32 mmol)，並使反應在 rt 下進行過夜。將反應以 H₂O 稀釋，並以 EtOAc 萃取。將複合有機層乾燥(MgSO₄)、過濾並濃縮。以矽膠層析法純化(0-25% EtOAc 於庚烷中)得到標題化合物(2.37 g, 94%, 97% 純度)。C₁₇H₂₃F₃N₂O₃ 之 MS (ESI) 質量計算值為 360.2; m/z 實際值 361.0 [M+H]⁺。

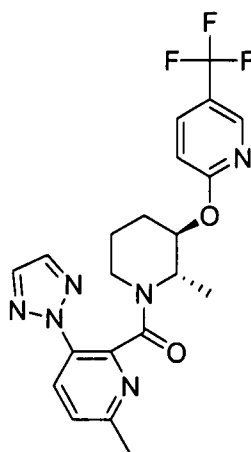
【0311】 步驟 B：2-(((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)吡啶。於步驟 A 的標題化合物(3.45 g, 9.57 mmol)之 DCM (37 mL) 溶液中，加入 TFA (12 mL)，並將反應混合物於 rt 下攪拌 1 h。接著，

將粗反應物以飽和 Na_2CO_3 (aq)稀釋，並以 DCM 萃取。將有機層乾燥(MgSO_4)並濃縮，以獲得標題化合物(2.34 g)，其不經進一步純化就使用。 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ 之 MS (ESI)質量計算值為 260.1； m/z 實際值 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0312】 步驟 C：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。於得自步驟 B 的標題化合物(2.34 g)、中間體 A-22 (4.58 g, 10.8 mmol)及 DIPEA (4.6 mL, 27 mmol)的 DMF (27 mL)溶液中，加入 HBTU (5.10 g, 13.5 mmol)。於 1h 後，加入飽和 NaHCO_3 (aq)及 EtOAc 之溶液。以 EtOAc (3X)萃取反應混合物。將複合有機層乾燥(MgSO_4)、過濾並濃縮。以製備型矽膠層析法(0-50% EtOAc 於庚烷中)純化，得到標題化合物為結晶狀材料(3.43 g, 70%, 98%純度)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 446.2； m/z 實際值 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ 8.45 - 8.36 (m, 0.45H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 0.45H), 8.15 - 8.13 (m, 0.55H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 0.55H), 7.81 (s, 1.1H), 7.80 (s, 0.9H), 7.77 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 0.45H), 7.68 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 0.55H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 0.45H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 0.55H), 6.96 - 6.88 (m, 0.45H), 6.68 (d, J = 8.7 Hz, 0.55H), 5.31 - 5.25 (m, 0.45H), 5.15 - 5.08 (m, 0.45H), 4.89 - 4.82 (m, 0.55H), 4.79 - 4.72 (m, 0.55H), 4.08 - 3.99 (m, 0.55H), 3.38 - 3.29 (m, 0.45H), 3.13 - 3.03 (m, 0.45H), 2.94 (td, J = 13.4, 3.2 Hz, 0.55H), 2.65 (s, 1.3H), 2.25 (s,

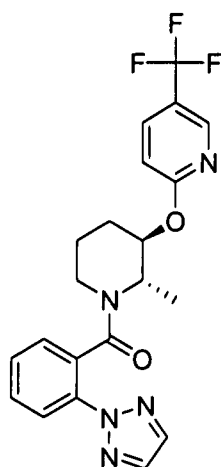
1.7H), 2.19 - 1.86 (m, 3H), 1.67 - 1.61 (m, 0.55H), 1.47 - 1.32 (m, 1.8H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.65H)。

實例 109 (±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮



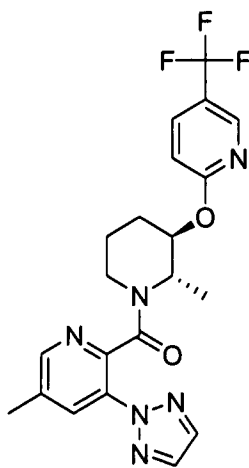
【0313】 其製備類似於實例 108，使用(±)-反-3-羥基-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯。C₂₁H₂₁F₃N₆O₂ 之 MS (ESI)質量計算值為 446.2；
m/z 實際值 447.2 [M+H]⁺。MP=161.3℃。

實例 110 (2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



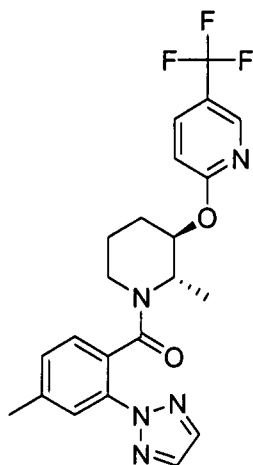
【0314】 其製備類似於實例 108，但將中間體 A-22 以中間體 A-4 替代。 $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 431.2；m/z 實際值 432.2 $[M+H]^+$ 。MP=159.7°C。

實例 111 ((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



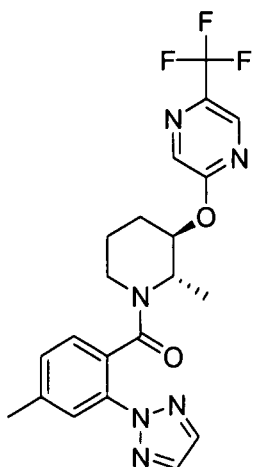
【0315】 其製備類似於實例 108，但將中間體 A-22 以中間體 A-21 替代。MP=281.7°C。

實例 112 (4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



【0316】 其製備類似於實例 108，但將中間體 A-22 以中間體 A-11 替代。 $C_{21}H_{21}F_3N_6O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 446.2； m/z 實際值 447 $[M+H]^+$ 。MP=167.1℃。

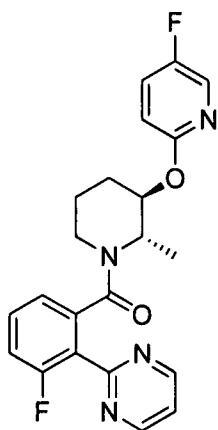
實例 113 (4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



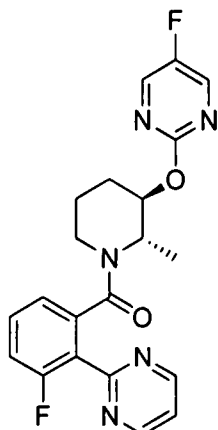
【0317】 其製備類似於實例 105，但將中間體 A-21 以中間體 A-11 替代。 $C_{21}H_{21}F_3N_6O_2$ 之 MS (ESI)質量計算值為 446.2；m/z 實際值 447 $[M+H]^+$ 。MP=167.1°C

【0318】 以下化合物也在本發明之範疇內。其可搭配本文所提供的實驗細節與方案而利用本領域已知的方法製備。

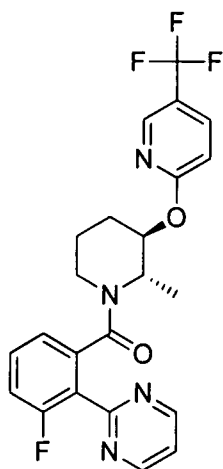
實例 114 (3-氟-2-(嘓啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



實例 115 (3-氟-2-(嘓啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟嘓啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。

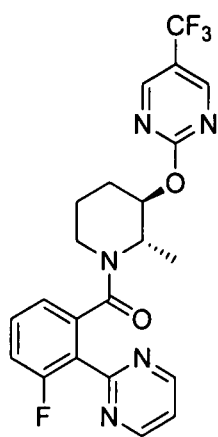


實例 116 (3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。

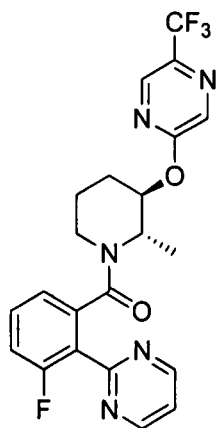


【0319】 標題化合物之製備類似於實例 147，但將中間體 A-1 以中間體 A-28 替代。MS (ESI)：C₂₃H₂₀F₄N₄O₂ 之質量計算值為 460.2；m/z 實際值為 460.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 8.39 (s, 0.6H), 8.21 (s, 0.4H), 7.90 - 7.70 (m, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 0.6H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 0.4H), 6.95 - 6.74 (m, 2H), 5.22 (s, 0.6H), 5.05 - 4.87 (m, 1H), 4.63 - 4.47 (m, 0.4H), 4.25 - 4.08 (m, 0.4H), 3.62 - 3.44 (m, 0.6H), 3.10 (td, *J* = 13.2, 3.3 Hz, 0.6H), 2.75 (t, *J* = 13.1 Hz, 0.4H), 2.14 - 1.78 (m, 3H), 1.62 - 1.54 (m, 0.6H), 1.49 - 1.36 (m, 0.4H), 1.25 - 1.12 (m, 1.6H), 1.06 - 0.94 (m, 1.4H)。

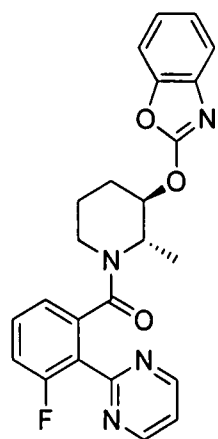
實例 117 (3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



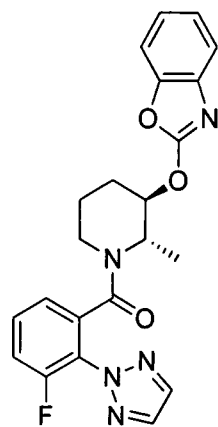
實例 118 (3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嘧-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



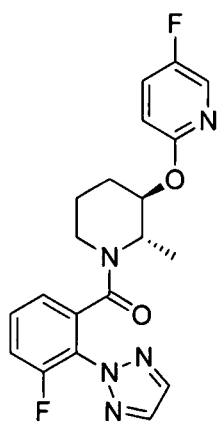
實例 119 ((2S,3R)-3-(苯并[d]噻唑-2-基氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



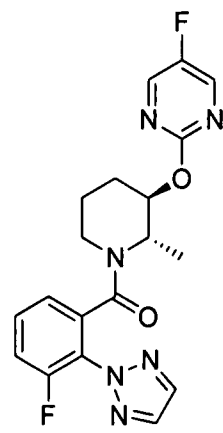
實例 120 ((2S,3R)-3-(*benzo[d]*isoxazol-2-yl)-2-methylpiperidin-1-yl)(3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)methanone。



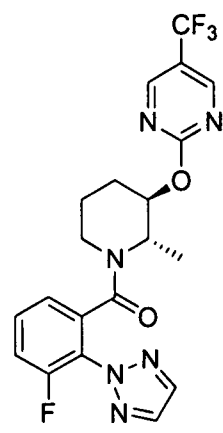
實例 121 (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((2S,3R)-3-((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)-2-methylpiperidin-1-yl)methanone。



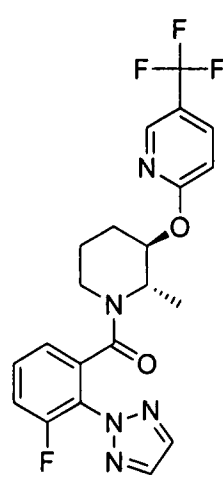
實例 122 (3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl)((2S,3R)-3-((5-fluoropyrimidin-2-yl)oxy)-2-methylpiperidin-1-yl)methanone。



實例 123 (3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。

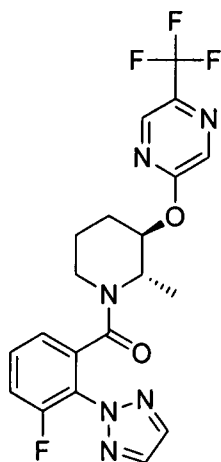


實例 124：(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



【0320】 標題化合物之製備類似於實例 147，但將中間體 A-1 以中間體 A-3 替代。MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_4N_5O_2$ 之質量計算值為 449.1； m/z 實際值為 449.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 - 8.36 (m, 0.55H), 8.23 - 8.18 (m, 0.45H), 7.96 - 7.72 (m, 3H), 7.57 - 7.46 (m, 0.55H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 0.45H), 6.96 - 6.76 (m, 2H), 5.26 - 5.19 (m, 0.55H), 5.05 - 4.88 (m, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 0.45H), 4.15 - 4.01 (m, 0.55H), 3.49 - 3.36 (m, 0.45H), 3.03 - 2.90 (m, 0.55H), 2.82 - 2.68 (m, 0.45H), 2.08 - 1.76 (m, 3H), 1.46 - 1.21 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.45H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.55H)。

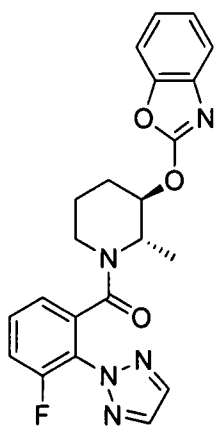
實例 125：(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



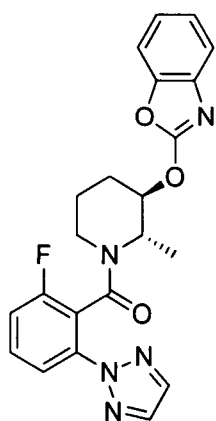
【0321】 標題化合物之製備類似於實例 147，但將 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶以 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶替代，將中間體 A-1 以中間體 A-3 替代。MS (ESI): $C_{20}H_{18}F_4N_6O_2$ 之質量計算值為 450.1； m/z 實際值為 450.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 - 8.38 (m,

0.6H), 8.30 (s, 0.4H), 8.26 (s, 0.6H), 8.21 (s, 0.4H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 0.6H), 7.38 - 7.26 (m, 1.4H), 7.17 - 7.07 (m, 0.4H), 6.97 - 6.85 (m, 0.6H), 5.24 - 5.14 (m, 0.6H), 5.07 - 4.97 (m, 0.6H), 4.95 - 4.82 (m, 0.4H), 4.65 - 4.51 (m, 0.4H), 4.04 - 3.87 (m, 0.6H), 3.47 - 3.37 (m, 0.6H), 3.05 - 2.89 (m, 0.4H), 2.82 - 2.64 (m, 0.4H), 2.15 - 1.78 (m, 3H), 1.65 - 1.56 (m, 0.4H), 1.51 - 1.40 (m, 0.6H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H)。

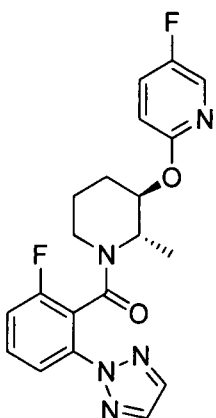
實例 126 ((2S,3R)-3-(苯并[d]呋唑-2-基氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



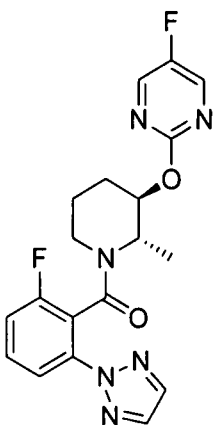
實例 127 ((2S,3R)-3-(苯并[d]呋唑-2-基氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



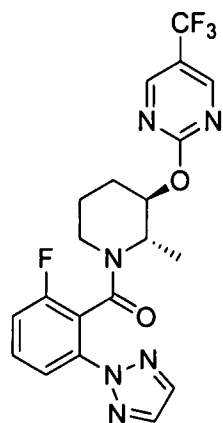
實例 128 (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



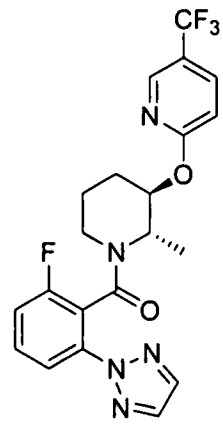
實例 129 (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



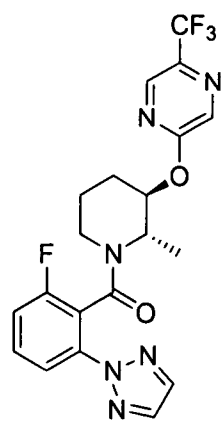
實例 130 (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)噻啉-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



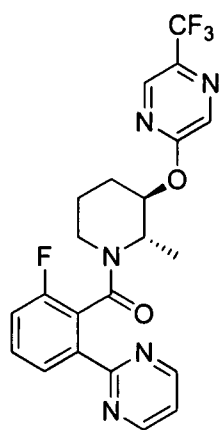
實例 131 (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



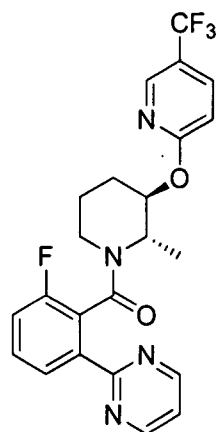
實例 132 (2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



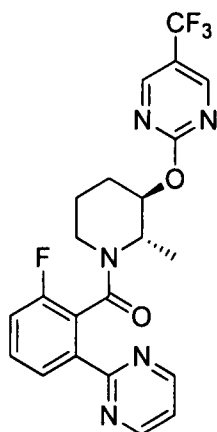
實例 133 (2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



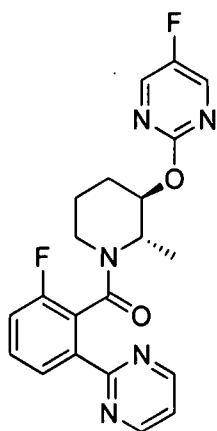
實例 134 (2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



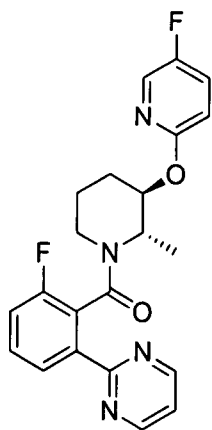
實例 135 (2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



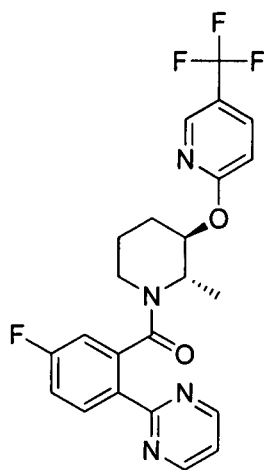
實例 136 (2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



實例 137 (2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



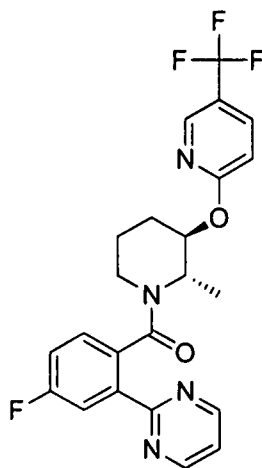
實例 138: (5-氟-2-(嘓啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



【0322】 標題化合物之製備類似於實例 143，但將中間體 A-29 以中間體 A-7 替代。MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_4O_2$ 之質量計算值為 460.2； m/z 實際值為 461.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.50 - 8.35 (m, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 0.5H), 8.17 (s, 0.5H), 7.84 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 0.5H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 0.5H), 7.24 - 7.15 (m, 1.5H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 0.5H), 6.96 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 0.5H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 0.5H), 5.34 - 5.30 (m, 0.5H), 5.15 - 5.05 (m,

0.5H), 4.93 - 4.85 (m, 0.5H), 4.79 - 4.71 (m, 0.5H), 4.11 - 4.00 (m, 0.5H), 3.44 - 3.33 (m, 0.5H), 3.18 - 3.04 (m, 0.6H), 2.95 - 2.89 (m, 0.4H), 2.16 - 1.84 (m, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 0.5H), 1.48 - 1.33 (m, 2H), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H)。

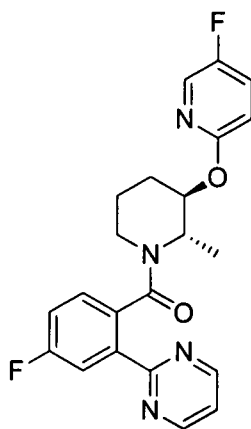
實例 139: (4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



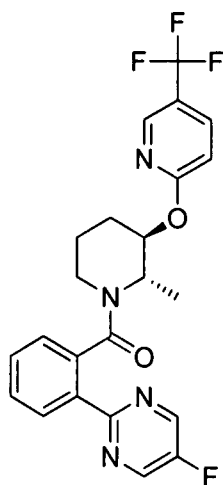
【0323】 標題化合物之製備類似於實例 143，但將中間體 A-29 以中間體 A-37 替代。MS (ESI)： $C_{23}H_{20}F_4N_4O_2$ 之質量計算值為 460.2； m/z 實際值為 461.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.9H), 8.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 1.1H), 8.42 (s, 0.6H), 8.19 (s, 0.4H), 8.11 (dd, $J = 10.2, 2.7$ Hz, 0.4H), 7.95 (d, $J = 10.1$ Hz, 0.6H), 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.4H), 7.78 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 0.6H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 0.6H), 7.25 - 7.17 (m, 1.6H), 7.09 - 7.01 (m, 0.4H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.64 - 6.55 (m, 0.4H), 5.35 - 5.28 (m, 0.6H), 5.17 - 5.07 (m, 0.6H), 4.89 (s, 0.4H), 4.82 - 4.67 (m, 0.4H), 4.10 - 4.01 (m,

0.4H), 3.44 - 3.31 (m, 0.6H), 3.15 - 3.00 (m, 0.6H), 2.94 - 2.89 (m, 0.4H), 2.13 - 1.81 (m, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 0.4H), 1.47 - 1.32 (m, 2.2H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.4H)。

實例 140 (4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



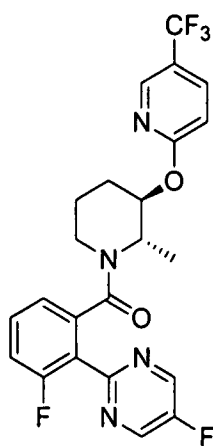
實例 141：(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



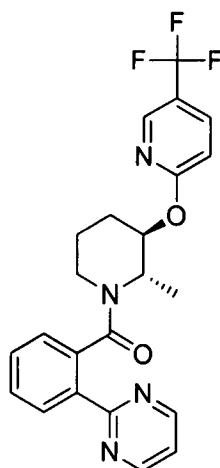
【0324】 標題化合物之製備類似於實例 143，但將中間體 A-29 以中間體 A-25 替代。MS (ESI)： $C_{23}H_{20}F_4N_4O_2$ 之質量計算值為

460.2; m/z 實際值為 461.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 - 8.56 (m, 2H), 8.45 - 8.40 (m, 0.4H), 8.34 - 8.28 (m, 0.4H), 8.22 - 8.10 (m, 1.2H), 7.88 - 7.81 (m, 0.4H), 7.80 - 7.74 (m, 0.4H), 7.55 - 7.45 (m, 1.2H), 7.45 - 7.36 (m, 0.4H), 7.33 - 7.26 (m, 0.6H), 7.11 - 7.00 (m, 0.4H), 6.92 - 6.82 (m, 1.6H), 5.38 - 5.28 (m, 0.6H), 5.17 - 5.07 (m, 0.4H), 4.89 (s, 0.4H), 4.81 - 4.71 (m, 0.4H), 4.15 - 4.03 (m, 0.6H), 3.50 - 3.37 (m, 0.6H), 3.16 - 3.03 (m, 0.6H), 2.98 - 2.84 (m, 0.4H), 2.18 - 1.83 (m, 3H), 1.78 - 1.60 (m, 0.6H), 1.47 - 1.31 (m, 2.2H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.2H)。

實例 142 (3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



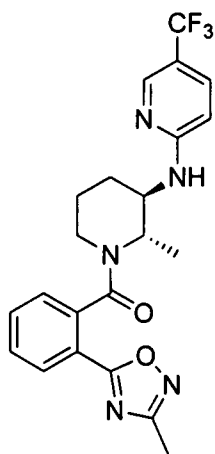
實例 143：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



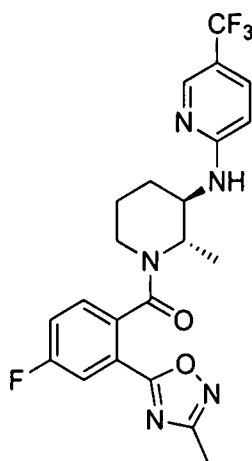
【0325】 標題化合物之製備類似於實例 101 步驟 A 及 B，但將 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶以 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶替代。步驟 C：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。於 2-(((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-(三氟甲基)吡啶(48 mg, 0.181 mmol)及中間體 A-29 (43 mg, 0.217 mmol)中，加入 DCM (1 mL)及 DIPEA (0.04 mL, 0.235 mmol)。之後將 T₃P (0.325 mL, 0.542 mmol, 50%之 DMF 溶液)逐滴加入，並將混合物加熱至 45°C。於完成後，將反應以飽和 NaHCO₃ 溶液驟冷，並將水層以 EtOAc (3X)萃取。將複合有機物質以飽和 NaHCO₃ 溶液、鹽水沖洗，以 MgSO₄ 乾燥、過濾並濃縮。以矽膠層析法純化(0-100 % EtOAc 於己烷中)得到標題化合物(67.2 mg, 84 %)。MS (ESI)：C₂₃H₂₁F₃N₄O₂ 之質量計算值為 442.2；m/z 實際值 443.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 1.1H), 8.74 (d, *J* = 4.9 Hz, 0.9H), 8.42 (s, 0.5H), 8.39 - 8.33 (m, 0.5H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5H), 8.13 (s, 0.5H), 7.86 - 7.81 (m, 0.5H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 0.5H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 0.5H), 7.31 - 7.27 (m, 0.5H), 7.18 (t, *J* = 4.8 Hz,

1H), 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.5H), 6.91 - 6.83 (m, 1.5H), 5.35 - 5.28 (m, 0.5H), 5.18 - 5.08 (m, 0.5H), 4.94 - 4.83 (m, 0.5H), 4.82 - 4.72 (m, 0.5H), 4.13 - 4.01 (m, 0.5H), 3.49 - 3.34 (m, 0.5H), 3.17 - 3.02 (m, 0.5H), 2.94 - 2.8 (m, 0.5H), 2.17 - 1.81 (m, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 0.5H), 1.45 - 1.32 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H)。

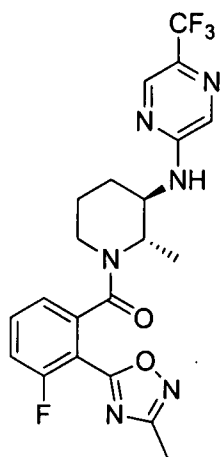
實例 144 (2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



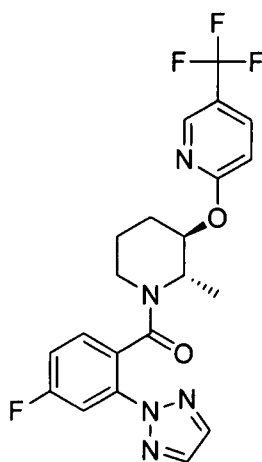
實例 145 (4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



實例 146 (3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



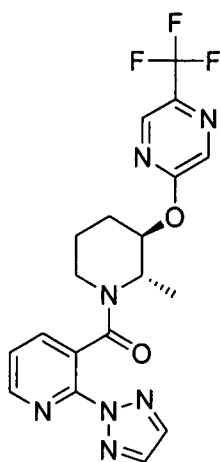
實例 147：(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



【0326】 標題化合物之製備類似於實例 101 步驟 A 及 B，但將 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶以 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶替代。步驟 C：(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。於 2-(((2S,3R)-2-甲基哌啶-3-基)氧

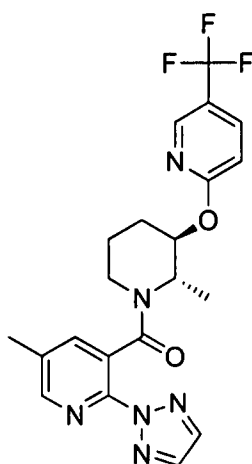
基)-5-(三氟甲基)吡啶(50 mg, 0.169 mmol)之 DCM (5 mL)溶液中，為中間體 A-1 (38 mg, 0.185 mmol)、HOBt (38 mg, 0.279 mmol)、EDCI (53 mg, 0.279 mmol)及 DIPEA (72 μ L, 0.418 mmol)。在室溫下攪拌 2 h 後，將飽和 NaHCO_3 (aq.)加入然後將混合物用 DCM 萃取(3X)。將合併之有機物乾燥(Na_2SO_4)、過濾然後濃縮。以矽膠層析法純化(0-100 % EtOAc 於己烷中)得到標題化合物(66.6 mg, 88 %)。MS (ESI) : $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$ 之質量計算值為 449.1 ; m/z 實際值為 449.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 - 8.41 (m, 0.5H), 8.23 - 8.16 (m, 0.5H), 7.89 - 7.75 (m, 3.6H), 7.65 (dd, $J = 9.5, 2.5$ Hz, 0.5H), 7.44 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 0.4H), 7.15 (td, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 0.5H), 7.05 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 0.5H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.56 - 6.48 (m, 0.5H), 5.32 - 5.24 (m, 0.5H), 5.16 - 5.09 (m, 0.5H), 4.91 - 4.84 (m, 0.5H), 4.77 - 4.68 (m, 0.5H), 4.05 - 3.94 (m, 0.5H), 3.37 - 3.28 (m, 0.5H), 2.99 - 2.81 (m, 1H), 2.18 - 1.80 (m, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 0.6H), 1.42 - 1.34 (m, 1.9H), 0.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H)。

實例 148 : (2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



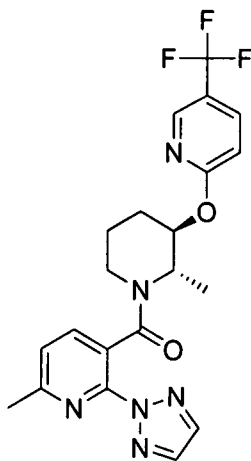
【0327】 標題化合物之製備類似於實例 125，但將中間體 A-3 以中間體 A-31 替代。MS (ESI)：C₁₉H₁₈F₃N₇O₂ 之質量計算值為 433.1；m/z 實際值為 433.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 0.5H), 8.48 - 8.44 (m, 0.5H), 8.42 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 0.5H), 8.31 - 8.26 (m, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 0.5H), 7.95 - 7.83 (m, 2.5H), 7.50 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 0.5H), 7.45 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 0.5H), 6.82 (dd, *J* = 7.6, 4.7 Hz, 0.5H), 5.31 - 5.24 (m, 0.5H), 5.20 - 5.09 (m, 0.5H), 4.86 - 4.80 (m, 0.5H), 4.80 - 4.69 (m, 0.5H), 3.90 - 3.79 (m, 0.5H), 3.33 - 3.24 (m, 0.5H), 3.03 - 2.86 (m, 1H), 2.11 - 1.65 (m, 3.5H), 1.48 - 1.34 (m, 2.5H), 0.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H)。

實例 149：(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



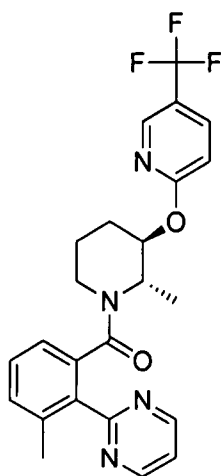
【0328】 標題化合物之製備類似於實例 147，但將中間體 A-1 以中間體 A-30 替代。MS (ESI)：C₂₁H₂₁F₃N₆O₂ 之質量計算值為 446.2；m/z 實際值為 446.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 - 8.44 (m, 0.4H), 8.43 - 8.41 (m, 0.4H), 8.27 - 8.22 (m, 0.6H), 8.21 - 8.19 (m, 0.6H), 7.87 (s, 1.2H), 7.86 - 7.81 (m, 1.4H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 0.4H), 7.67 - 7.63 (m, 0.4H), 7.31 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 0.6H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 5.30 - 5.26 (m, 0.4H), 5.17 - 5.07 (m, 0.4H), 4.88 - 4.82 (m, 0.6H), 4.78 - 4.69 (m, 0.6H), 4.05 - 3.95 (m, 0.6H), 3.30 - 3.21 (m, 0.4H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.46 (s, 1.2H), 2.11 - 1.83 (m, 4.8H), 1.73 - 1.62 (m, 0.6H), 1.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 1.6H), 0.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.8H)。

實例 150：(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



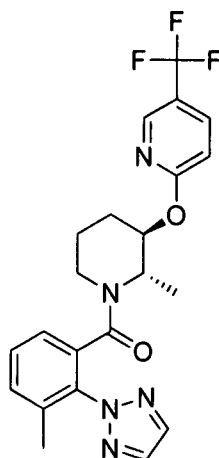
【0329】 標題化合物之製備類似於實例 147，但將中間體 A-1 以中間體 A-8 替代。MS (ESI): $C_{21}H_{21}F_3N_6O_2$ 之質量計算值為 446.2； m/z 實際值為 446.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 - 8.39 (m, 0.4H), 8.15 - 8.10 (m, 0.6H), 7.87 (s, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1.4H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.6H), 5.30 - 5.25 (m, 0.4H), 5.16 - 5.06 (m, 0.4H), 4.85 - 4.77 (m, 0.6H), 4.77 - 4.67 (m, 0.6H), 4.03 - 3.89 (m, 0.6H), 3.33 - 3.25 (m, 0.4H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.70 (s, 1.2H), 2.52 (s, 1.8H), 2.13 - 1.70 (m, 3.6H), 1.42 - 1.34 (m, 1.6H), 0.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.8H)。

實例 151：(3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



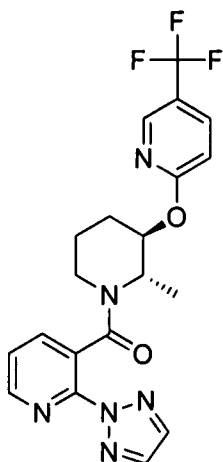
【0330】 標題化合物之製備類似於實例 143，但將中間體 A-29 以中間體 A-27 替代。MS (ESI)：C₂₄H₂₃F₃N₄O₂ 之質量計算值為 456.2；m/z 實際值為 457.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 - 8.71 (m, 2H), 8.37 (s, 0.6H), 8.24 (s, 0.4H), 7.89 - 7.80 (m, 0.4H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.6H), 7.41 - 7.09 (m, 3.4H), 6.94 (dd, *J* = 38.0, 8.2 Hz, 0.6H), 6.88 - 6.72 (m, 1H), 5.19 (s, 0.6H), 5.00 (s, 0.4H), 4.98 - 4.87 (m, 0.6H), 4.55 - 4.43 (m, 0.4H), 4.35 - 4.23 (m, 0.4H), 3.67 - 3.53 (m, 0.6H), 3.13 - 3.01 (m, 0.6H), 2.95 (s, 1.8H), 2.88 (s, 1.2H), 2.79 - 2.66 (m, 0.4H), 2.27 (s, 1H), 2.04 - 1.79 (m, 2.4H), 1.51 - 1.35 (m, 0.6H), 1.22 - 1.00 (m, 3H)。

實例 152：(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



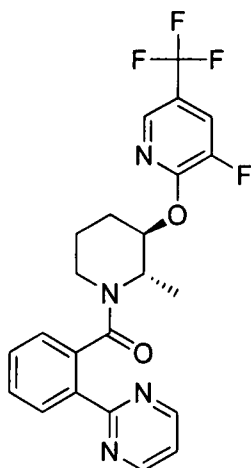
【0331】 標題化合物之製備類似於實例 147，但將中間體 A-1 以中間體 A-25 替代。MS (ESI)：C₂₂H₂₂F₃N₅O₂ 之質量計算值為 445.2；m/z 實際值為 446.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 0.6H), 8.24 (s, 0.4H), 7.95 - 7.78 (m, 3.4H), 7.75 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 0.6H), 7.58 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 0.5H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.5H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.4H), 6.84 - 6.78 (m, 0.6H), 5.21 - 5.16 (m, 0.6H), 5.01 - 4.98 (m, 0.4H), 4.97 - 4.89 (m, 0.6H), 4.56 - 4.46 (m, 0.4H), 4.17 - 4.10 (m, 0.4H), 3.49 - 3.41 (m, 0.6H), 3.03 - 2.95 (m, 0.6H), 2.79 - 2.65 (m, 0.4H), 2.20 (s, 1.6H), 2.12 (s, 1.4H), 2.03 - 1.76 (m, 3H), 1.44 - 1.23 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.2H), 1.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.8H)。

實例 153：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



【0332】 標題化合物之製備類似於實例 147，但將中間體 A-1 以中間體 A-31 替代。MS (ESI)：C₂₀H₁₉F₃N₆O₂ 之質量計算值為 432.2；m/z 實際值為 433.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (dd, *J* = 4.7, 1.8 Hz, 0.4H), 8.47 - 8.38 (m, 1.1H), 8.19 - 8.11 (m, 0.5H), 7.89 (s, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1.6H), 7.84 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 0.4H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 0.4H), 7.49 - 7.42 (m, 1.2H), 6.85 - 6.82 (m, 0.9H), 6.77 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 0.5H), 5.36 - 5.28 (m, 0.4H), 5.16 - 5.06 (m, 0.4H), 4.87 - 4.81 (m, 0.6H), 4.77 - 4.70 (m, 0.6H), 4.01 - 3.90 (m, 0.6H), 3.30 - 3.24 (m, 0.4H), 3.05 - 2.87 (m, 1H), 2.14 - 1.79 (m, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 0.6H), 1.41 - 1.33 (m, 1.9H), 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H)。

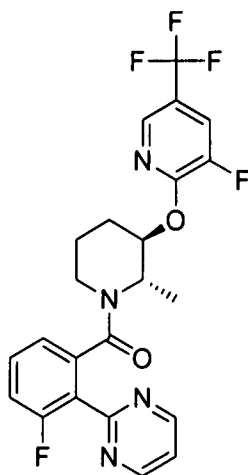
實例 154：((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



【0333】 標題化合物之製備類似於實例 143，但將 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶以 2-氯-3-氟-5-(三氟甲基)吡啶替代。MS (ESI)：
 $C_{23}H_{20}F_4N_4O_2$ 之質量計算值為 460.2； m/z 實際值為 460.9 $[M+H]^+$ 。

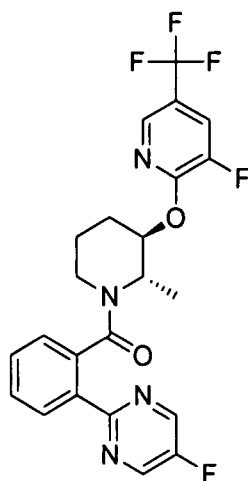
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.8H), 8.74 (d, $J = 4.9$ Hz, 1.2H), 8.39 - 8.32 (m, 0.6H), 8.27 - 8.17 (m, 1H), 7.95 (s, 0.4H), 7.62 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 0.5H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 0.5H), 5.41 - 5.36 (m, 0.6H), 5.22 - 5.11 (m, 0.6H), 4.97 - 4.93 (m, 0.4H), 4.85 - 4.75 (m, 0.4H), 4.09 - 3.99 (m, 0.4H), 3.48 - 3.36 (m, 0.6H), 3.17 - 3.04 (m, 0.6H), 2.95 - 2.90 (m, 0.4H), 2.14 - 1.91 (m, 3H), 1.72 - 1.59 (m, 0.5H), 1.46 - 1.35 (m, 2.3H), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.2H)。

實例 155：(3-氟-2-(嘓啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



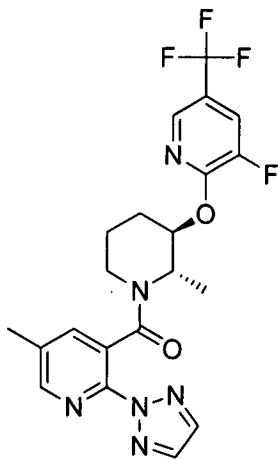
【0334】 標題化合物之製備類似於實例 154，但將中間體 A-29 以中間體 A-28 替代。MS (ESI)：C₂₃H₁₉F₅N₄O₂ 之質量計算值為 478.1；m/z 實際值為 478.9 [M+H]⁺。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm, 150 × 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度= 50℃)。R_t = 6.32 min 於 254 nm 下。

實例 156：((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶啉-1-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



【0335】 標題化合物之製備類似於實例 154，但將中間體 A-29 以中間體 A-25 替代。MS (ESI)：C₂₃H₁₉F₅N₄O₂ 之質量計算值為 478.1；m/z 實際值為 478.9 [M+H]⁺。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm, 150 × 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度= 50℃)。R_t = 6.85 min 於 254 nm 下。

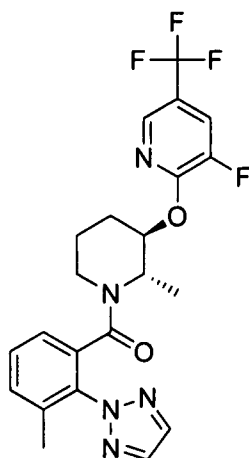
實例 157：((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶啉-1-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



【0336】 標題化合物之製備類似於實例 147，但將 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶以 2-氯-3-氟-5-(三氟甲基)吡啶替代，並將中間體 A-1 以中間體 A-30 替代。MS (ESI)：C₂₁H₂₀F₄N₆O₂ 之質量計算值為 464.2；m/z 實際值為 465.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 - 8.40 (m, 0.5H), 8.34 - 8.26 (m, 0.5H), 8.25 - 8.18 (m, 0.5H), 8.11 - 8.03 (m,

0.5H), 7.87 (s, 1.2H), 7.84 (s, 0.8H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 5.43 - 5.36 (m, 0.4H), 5.21 - 5.11 (m, 0.4H), 5.06 - 4.96 (m, 0.6H), 4.84 - 4.68 (m, 0.6H), 4.01 - 3.89 (m, 0.6H), 3.34 - 3.24 (m, 0.4H), 3.05 - 2.88 (m, 1H), 2.46 (s, 1.2H), 2.19 (s, 1.8H), 2.14 - 1.92 (m, 3H), 1.69 - 1.61 (m, 0.5H), 1.50 - 1.33 (m, 1.7H), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.8H)。

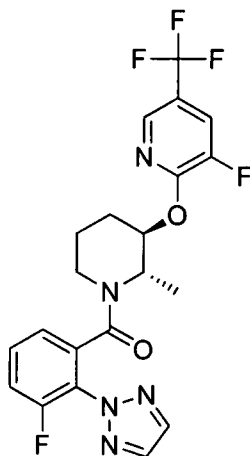
實例 158：((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶啉-1-基)(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



【0337】 標題化合物之製備類似於實例 157，但將中間體 A-30 以中間體 A-15 替代。MS (ESI)： $C_{22}H_{21}F_4N_5O_2$ 之質量計算值為 463.2； m/z 實際值為 463.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 - 8.15 (m, 0.6H), 8.09 - 8.05 (m, 0.4H), 7.82 (s, 0.8H), 7.79 (s, 1.2H), 7.65 - 7.59 (m, 0.4H), 7.51 (dd, $J = 9.4, 2.1$ Hz, 0.6H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 0.6H), 7.02 - 6.95 (m, 0.4H), 5.28 - 5.23 (m, 0.6H), 5.09 - 5.05 (m, 0.4H), 5.04 - 4.91 (m, 0.6H), 4.57 - 4.49 (m, 0.4H),

4.26 - 4.07 (m, 0.4H), 3.52 - 3.40 (m, 0.6H), 3.11 - 2.94 (m, 0.6H), 2.79 - 2.68 (m, 0.4H), 2.20 (s, 1.8H), 2.13 (s, 1.2H), 2.04 - 1.85 (m, 3H), 1.48 - 1.25 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.2H), 1.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1.8H)。

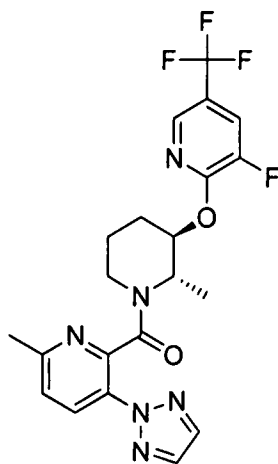
實例 159：(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



【0338】 標題化合物之製備類似於實例 157，但將中間體 A-30 以中間體 A-3 替代。MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_5N_5O_2$ 之質量計算值為 467.1； m/z 實際值為 467.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 0.6H), 8.05 (s, 0.4H), 7.87 (s, 0.8H), 7.84 (s, 1.2H), 7.64 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.04 (m, 1H), 5.35 - 5.27 (m, 0.6H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 0.4H), 4.12 - 3.98 (m, 0.4H), 3.47 - 3.38 (m, 0.6H), 3.07 - 2.96 (m, 0.6H), 2.86 - 2.71 (m, 0.4H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.8H), 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.2H)。

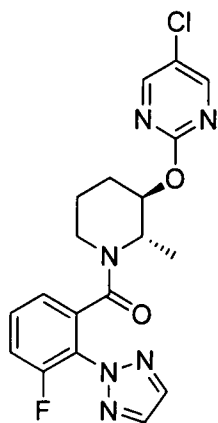
*1H 埋在水峰之下。

實例 160：((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶啉-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



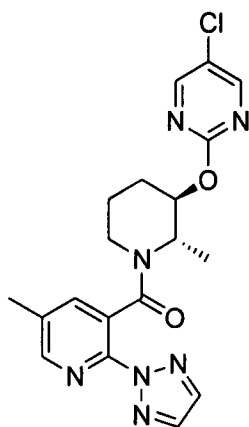
【0339】 標題化合物之製備類似於實例 157，但將中間體 A-30 以中間體 A-22 替代。MS (ESI)：C₂₁H₂₀F₄N₆O₂ 之質量計算值為 464.2；m/z 實際值為 465.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 - 8.19 (m, 0.5H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5H), 7.91 - 7.87 (m, 0.5H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 9.7, 2.2 Hz, 0.5H), 7.39 (dd, *J* = 9.6, 2.1 Hz, 0.5H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.5H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.5H), 5.36 - 5.31 (m, 0.5H), 5.24 - 5.15 (m, 0.5H), 4.92 - 4.84 (m, 0.5H), 4.80 - 4.71 (m, 0.5H), 4.23 - 4.13 (m, 0.5H), 3.39 - 3.30 (m, 0.5H), 3.20 - 3.09 (m, 0.5H), 2.98 (td, *J* = 13.4, 3.2 Hz, 0.5H), 2.63 (s, 1.6H), 2.30 (s, 1.4H), 2.12 - 1.98 (m, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 0.5H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H)。

實例 161：((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



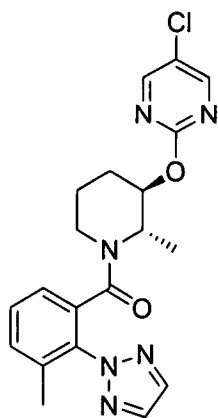
【0340】 標題化合物之製備類似於實例 147，但將 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶以 2,5-二氯嘧啶替代，並將中間體 A-1 以中間體 A-3 替代。MS (ESI)：C₁₉H₁₈ClFN₅O₂ 之質量計算值為 416.1；m/z 實際值為 417.0 [M+H]⁺。¹HNMR 包含超過兩種旋轉異構體之混合物。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm, 150 × 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度= 50°C)。R_t = 6.44 min 於 254 nm 下。

實例 162：((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



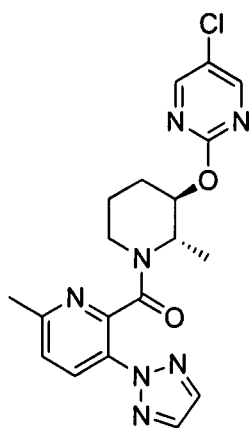
【0341】 標題化合物之製備類似於實例 161，但將中間體 A-3 以中間體 A-30 替代。MS (ESI)：C₁₉H₂₀ClN₇O₂ 之質量計算值為 413.1；m/z 實際值為 414.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 存在多個旋轉異構體且顯示兩個主要的旋轉異構體) δ 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 0.5H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 0.5H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 0.5H), 7.61 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 0.5H), 5.20 - 5.14 (m, 0.5H), 5.12 - 5.08 (m, 0.5H), 4.79 - 4.66 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 0.5H), 3.36 - 3.21 (m, 0.5H), 2.91 (td, *J* = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 1.5H), 2.16 (s, 1.5H), 2.03 - 1.83 (m, 3H), 1.44 - 1.35 (m, 2.5H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H)。

實例 163：((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



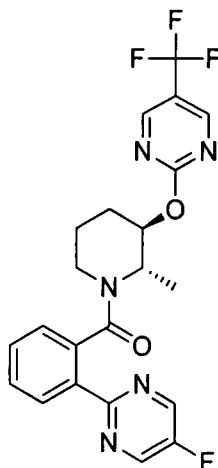
【0342】 標題化合物之製備類似於實例 161，但將中間體 A-3 以中間體 A-15 替代。MS (ESI)：C₂₀H₂₁ClN₆O₂ 之質量計算值為 412.1；m/z 實際值為 412.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 存在多個旋轉異構體且顯示兩個主要的旋轉異構體) δ 8.42 - 8.36 (m, 2H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 0.7H), 6.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 0.3H), 5.09 - 4.92 (m, 1.4H), 4.85 - 4.77 (m, 0.3H), 4.55 - 4.44 (m, 0.3H), 4.18 - 4.10 (m, 0.3H), 3.53 - 3.37 (m, 0.7H), 3.09 - 2.93 (m, 0.7H), 2.78 - 2.65 (m, 0.3H), 2.19 (s, 2.1H), 2.11 (s, 0.9H), 2.10 - 1.77 (m, 3H), 1.49 - 1.28 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.9H), 1.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 2.1H)。

實例 164：((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



【0343】 標題化合物之製備類似於實例 161，但將中間體 A-3 以中間體 A-22 替代。MS (ESI)：C₁₉H₂₀ClN₇O₂ 之質量計算值為 413.1；m/z 實際值為 414.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1.4H), 8.23 (s, 0.6H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.7H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.3H), 7.93 (s, 1.4H), 7.79 (s, 0.6H), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.7H), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.3H), 5.26 - 5.16 (m, 0.7H), 5.14 - 5.04 (m, 0.7H), 4.81 - 4.68 (m, 0.3H), 4.69 - 4.60 (m, 0.3H), 4.19 - 4.09 (m, 0.3H), 3.40 - 3.27 (m, 0.7H), 3.19 - 3.05 (m, 0.7H), 2.97 (td, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 0.3H), 2.63 (s, 2.1H), 2.34 (s, 0.9H), 2.11 - 1.89 (m, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 2.1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.9H)。

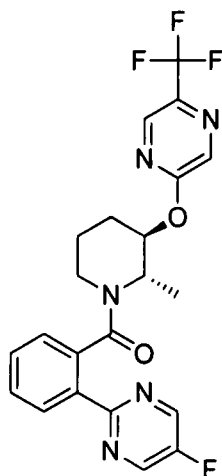
實例 165：(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



【0344】 標題化合物之製備類似於實例 101 步驟 A 及 B 及實例 143 步驟 C，但將中間體 A-29 以中間體 A-25 替代。MS (ESI)： $C_{22}H_{19}F_4N_5O_2$ 之質量計算值為 461.1； m/z 實際值為 462.0 $[M+H]^+$ 。

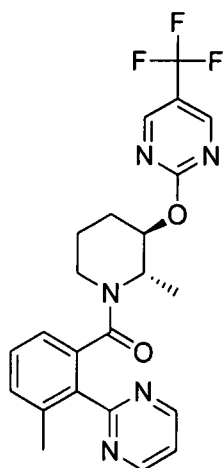
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 2H), 5.40 - 5.30 (m, 0.5H), 5.29 - 5.24 (m, 0.7H), 5.24 - 5.16 (m, 0.5H), 4.87 - 4.81 (m, 0.3H), 4.82 - 4.72 (m, 0.3H), 3.51 - 3.38 (m, 0.7H), 3.23 - 2.84 (m, 1H), 2.15 - 1.89 (m, 3H), 1.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.5H), 1.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 1.5H), 1.36 - 1.27 (m, 1H)。

實例 166：(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



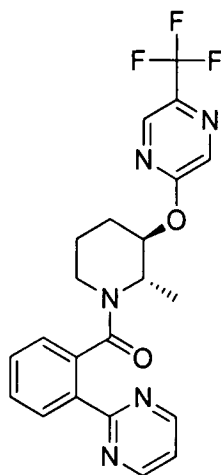
【0345】 標題化合物之製備類似於實例 143，但將 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶以 2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪替代，並將中間體 A-29 以中間體 A-25 替代。MS (ESI)：C₂₂H₁₉F₄N₅O₂ 之質量計算值為 461.1；m/z 實際值為 461.9 [M+H]⁺。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm, 150 × 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度= 50℃)。R_t = 6.34 min 於 254 nm 下。

實例 167：(3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



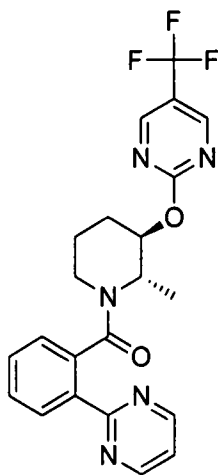
【0346】 標題化合物之製備類似於實例 165，但將中間體 A-25 以中間體 A-27 替代。MS (ESI)： $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$ 之質量計算值為 457.2； m/z 實際值為 457.9 $[M+H]^+$ 。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm , 150 $\times$ 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度= 50°C)。 R_t = 5.69 min 於 254 nm 下。

實例 168：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



【0347】 標題化合物之製備類似於實例 166，但將中間體 A-25 以中間體 A-29 替代。MS (ESI)：C₂₂H₂₀F₃N₅O₂ 之質量計算值為 443.2；m/z 實際值為 443.95 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 0.8H), 8.59 (s, 1.2H), 8.45 (s, 0.8H), 8.35 - 8.27 (m, 1.2H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.58 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1.2H)*, 7.10 - 6.99 (m, 0.4H), 6.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 0.4H), 5.30 (s, 0.6), 5.24 - 5.08 (m, 0.5H), 4.90 - 4.82 (m, 0.4H), 4.82 - 4.74 (m, 0.4H), 4.06 - 3.92 (m, 0.5H), 3.55 - 3.33 (m, 0.6H), 3.22 - 3.05 (m, 0.6H), 2.98 - 2.82 (m, 0.4H), 2.21 - 1.81 (m, 3H), 1.77 - 1.63 (m, 0.4H), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 2.4H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.2H)。*峰係部分埋在 CDCl₃ 峰之下。

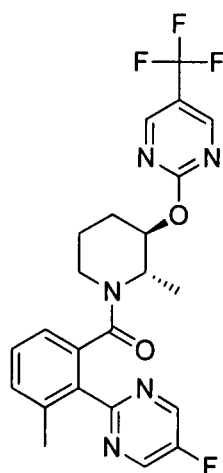
實例 169：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



【0348】 標題化合物之製備類似於實例 165，但將中間體 A-25 以中間體 A-29 替代。MS (ESI)：C₂₂H₂₀F₃N₅O₂ 之質量計算值為

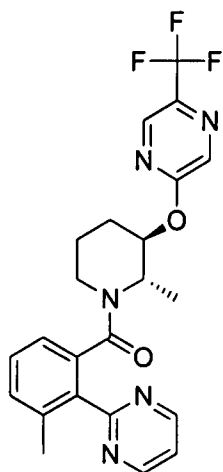
443.2; m/z 實際值為 444.0 $[M+H]^+$ 。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm , 150 $\times$ 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度= 50°C)。 R_t = 5.63 min 於 254 nm 下。

實例 170：(2-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



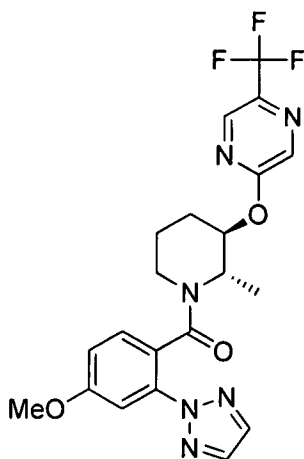
【0349】 標題化合物之製備類似於實例 165，但將中間體 A-25 以中間體 A-38 替代。MS (ESI)： $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$ 之質量計算值為 475.2; m/z 實際值為 475.9 $[M+H]^+$ 。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm , 150 $\times$ 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度= 50°C)。 R_t = 6.30 min 於 254 nm 下。

實例 171：(3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



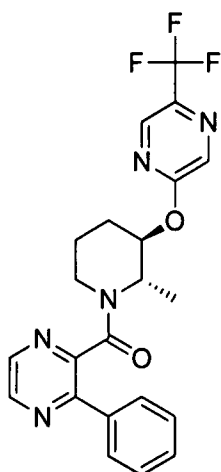
【0350】 標題化合物之製備類似於實例 166，但將中間體 A-25 以中間體 A-27 替代。MS (ESI)：C₂₃H₂₂F₃N₅O₂ 之質量計算值為 457.2；m/z 實際值為 458.0 [M+H]⁺。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm, 150 × 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度= 50°C)。R_t = 6.04 min 於 254 nm 下。

實例 172：(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



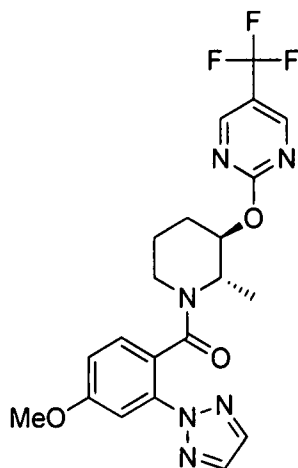
【0351】 標題化合物之製備類似於實例 125，但將中間體 A-3 以中間體 A-10 替代。MS (ESI)：C₂₁H₂₁F₃N₆O₃ 之質量計算值為 462.2；m/z 實際值為 463.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 0.4H), 8.29 (s, 1.2H), 8.18 (s, 0.4H), 7.80 (s, 1.2H), 7.78 (s, 0.8H), 7.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 0.4H), 7.40 - 7.35 (m, 1.1H), 7.03 - 6.94 (m, 1.1H), 6.36 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 0.4H), 5.27 - 5.23 (m, 0.4H), 5.22 - 5.11 (m, 0.6H), 4.86 - 4.82 (m, 0.6H), 4.79 - 4.69 (m, 0.6H), 4.01 - 3.92 (m, 0.4H), 3.91 (s, 1.8H), 3.77 (s, 1.2H), 3.45 - 3.30 (m, 0.4H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.13 - 1.85 (m, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 0.4H), 1.44 - 1.27 (m, 2.4H), 0.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.2H)。

實例 173：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嘰啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(3-苯基吡嘰啶-2-基)甲酮。



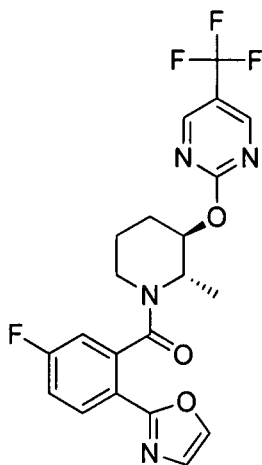
【0352】 標題化合物之製備類似於實例 125，但將中間體 A-3 以中間體 A-33 替代。MS (ESI)：質量針對 $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ 之計算值為 443.2； m/z 實際值為 443.9 $[M+H]^+$ 。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm , 150 $\times$ 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度 = 50°C)。 R_t = 6.07 及 6.18 min 於 254 nm 下。

實例 174：(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



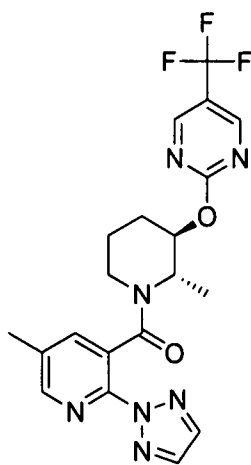
【0353】 標題化合物之製備類似於實例 161，但將 2,5-二氯嘧啶以 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶替代，並將中間體 A-3 以中間體 A-10 替代。MS (ESI): $C_{21}H_{21}F_3N_6O_3$ 之質量計算值為 462.2； m/z 實際值為 464.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 0.3H), 8.75 (s, 0.7H), 8.65 (s, 0.7H), 8.09 (s, 0.3H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 2.6$ Hz, 0.5H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.5H), 7.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.5H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.5H), 6.95 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 0.5H), 6.37 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 0.5H), 5.25 - 5.12 (m, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 0.5H), 4.79 - 4.71 (m, 0.5H), 4.10 - 4.01 (m, 0.5H), 3.89 (s, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.43 - 3.31 (m, 0.5H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 3H), 1.69 - 1.61 (m, 0.5H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H)。

實例 175: (5-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



【0354】 標題化合物之製備類似於實例 174，但將中間體 A-10 以中間體 A-35 替代。MS (ESI)：C₂₁H₁₈F₄N₄O₃ 之質量計算值為 450.1；m/z 實際值為 452.0 [M+H]⁺。¹H NMR 包含超過兩種旋轉異構體之混合物。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm, 150 × 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度= 50°C)。R_t = 5.73 min 於 254 nm 下。

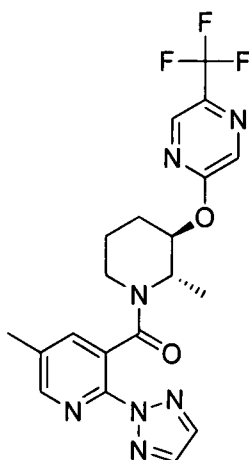
實例 176：(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



【0355】 標題化合物之製備類似於實例 174，但將中間體 A-10 以中間體 A-30 替代。MS (ESI)：C₂₀H₂₀F₃N₇O₂ 之質量計算值為 447.2；m/z 實際值為 448.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 0.7H), 8.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 0.3H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 0.5H), 7.66 (d, *J*

= 2.2 Hz, 0.5H), 5.28 - 5.24 (m, 0.5H), 5.24 - 5.15 (m, 0.5H), 4.89 - 4.84 (m, 0.5H), 4.82 - 4.70 (m, 0.5H), 3.99 - 3.90 (m, 0.5H), 3.31 - 3.22 (m, 0.5H), 2.93 (td, $J = 13.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.43 (s, 1.8H), 2.14 (s, 1.2H), 2.12 - 1.86 (m, 3H), 1.74 - 1.64 (m, 0.5H), 1.49 - 1.37 (m, 2H), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H)。

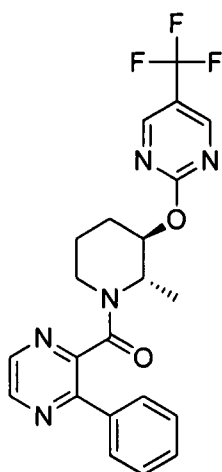
實例 177：(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



【0356】 標題化合物之製備類似於實例 125，但將中間體 A-3 以中間體 A-30 替代。MS (ESI)： $C_{20}H_{20}F_3N_7O_2$ 之質量計算值為 447.2； m/z 實際值為 448.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.31 (d, $J = 1.4$ Hz, 0.5H), 8.28 (d, $J = 1.3$ Hz, 0.5H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 0.5H), 7.38 - 7.34 (m, 0.5H), 5.29 - 5.25 (m, 0.5H), 5.19 - 5.10 (m, 0.5H), 4.89 - 4.80 (m, 0.5H), 4.81 - 4.70 (m, 0.5H), 3.94 - 3.82 (m, 0.5H), 3.33 - 3.23 (m, 0.5H), 2.91 (td, $J = 13.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.47 (s, 1.5H),

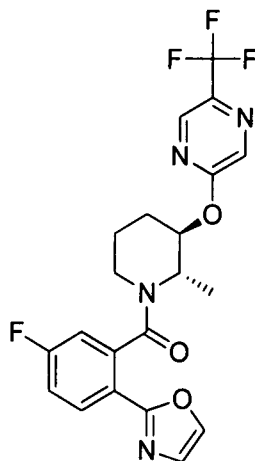
2.05 (s, 1.5H), 2.04 - 1.77 (m, 3H), 1.49 - 1.34 (m, 2.5H), 0.81 (d, 1.5H)。

實例 178：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(3-苯基吡啶-2-基)甲酮。



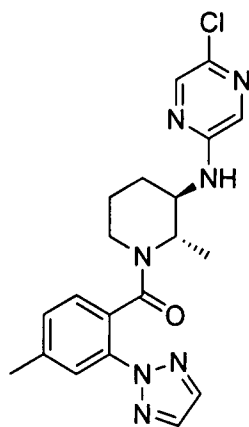
【0357】 標題化合物之製備類似於實例 174，但將中間體 A-10 以中間體 A-33 替代。MS (ESI)：質量針對 $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ 之計算值為 443.2； m/z 實際值為 0-521-4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, $J = 0.9$ Hz, 1.3H), 8.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.65H), 8.61 (d, $J = 0.9$ Hz, 0.7H), 8.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.65H), 8.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.35H), 8.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.35H), 7.94 - 7.76 (系列的 m, 2H), 7.62 - 7.43 (系列的 m, 3H), 5.30 - 5.22 (m, 0.65H), 5.19 - 5.11 (m, 0.65H), 4.89 - 4.79 (m, 0.35H), 4.81 - 4.69 (m, 0.35H), 4.01 - 3.90 (m, 0.35H), 3.32 - 3.15 (m, 0.65H), 3.09 - 2.94 (m, 0.65H), 2.88 (td, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 0.35H), 2.19 - 1.82 (m, 3H), 1.39 - 1.30 (m, 1H), 1.29 - 1.21 (m, 3H)。

實例 179: (5-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



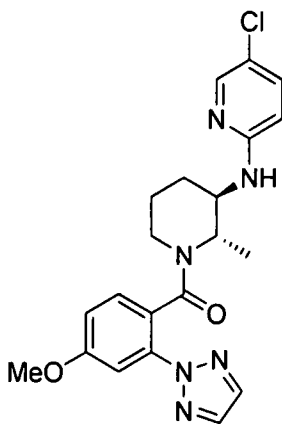
【0358】 標題化合物之製備類似於實例 125，但將中間體 A-3 以中間體 A-35 替代。MS (ESI)：C₂₁H₁₈F₄N₄O₃ 之質量計算值為 450.1；m/z 實際值為 451.0 [M+H]⁺。¹HNMR 包含超過兩種旋轉異構體之混合物。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm, 150 × 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度= 50°C)。R_t = 6.04 min 於 254 nm 下。

實例 180：((2S*,3R*)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



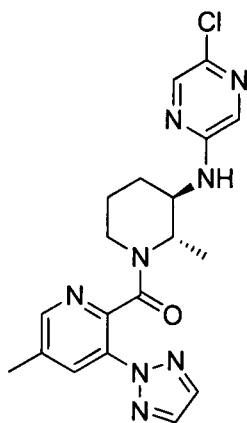
【0359】 標題化合物之製備類似於實例 86，但將中間體 A-17 以中間體 A-11 替代。MS (ESI): $C_{20}H_{22}ClN_7O$ 之質量計算值為 411.2; m/z 實際值為 412.2 $[M+H]^+$ 。MP=111.1°C。

實例 181：((2S*,3R*)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



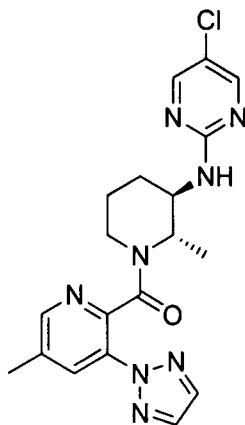
【0360】 標題化合物之製備類似於實例 77，但將中間體 A-17 以中間體 A-10 替代。MS (ESI): $C_{21}H_{23}ClN_6O_2$ 之質量計算值為 426.2; m/z 實際值為 427.2 $[M+H]^+$ 。MP=115.4°C。

實例 182：((2S*,3R*)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



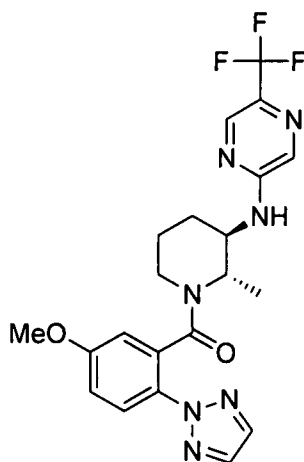
【0361】 標題化合物之製備類似於實例 86，但將中間體 A-17 以中間體 A-21 替代。MS (ESI)：C₁₉H₂₁ClN₈O 之質量計算值為 412.2；m/z 實際值為 413.1 [M+H]⁺。MP=84.4℃。

實例 183：((2S*,3R*)-3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



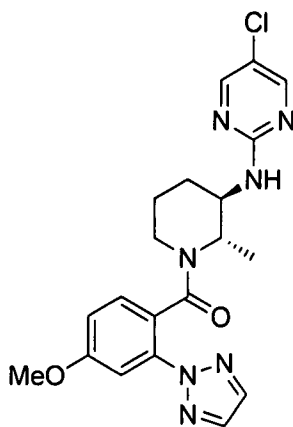
【0362】 標題化合物之製備類似於實例 30，但將中間體 A-4 以中間體 A-21 替代。MP=112.9℃。

實例 184：(5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



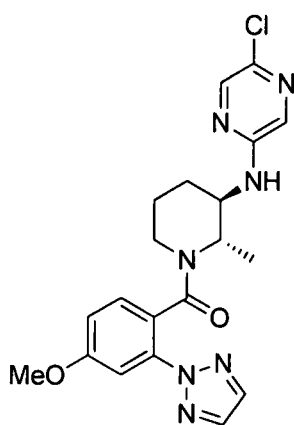
【0363】 標題化合物之製備類似於實例 38，但將中間體 A-4 以中間體 A-14 替代。MP=148.5℃。

實例 185：((2S*,3R*)-3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



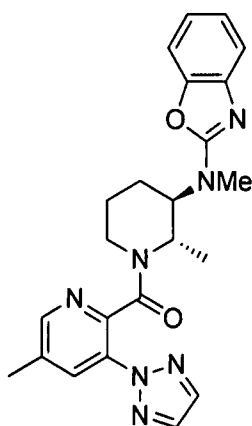
【0364】 標題化合物之製備類似於實例 30，但將中間體 A-4 以中間體 A-10 替代。MP=99.5℃。

實例 186：((2S*,3R*)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。



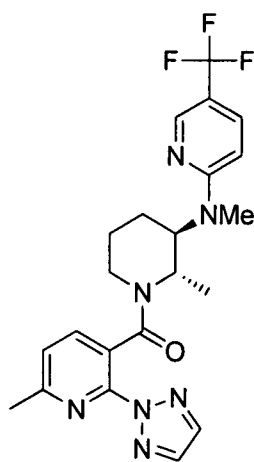
【0365】 標題化合物之製備類似於實例 86，但將中間體 A-17 以中間體 A-10 替代。MS (ESI)：C₂₀H₂₂ClN₇O₂ 之質量計算值為 427.2；m/z 實際值為 428.1 [M+H]⁺。MP=112.8℃。

實例 187：((2S*,3R*)-3-(苯并[d]噁唑-2-基(甲基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



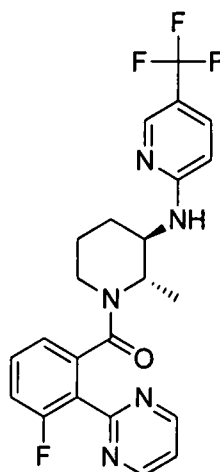
【0366】 步驟 D：((2S*,3R*)-3-(苯并[d]噁唑-2-基(甲基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。於實例 73 之化合物(20 mg, 0.047 mmol)的 DMF (0.47 mL)溶液中加入三級丁醇鈉(6 mg, 0.06 mmol)，之後加入碘甲烷(3 μ L, 0.049 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16h。蒸發溶劑，並以製備型 HPLC 進行純化，以得到標題化合物(14 mg, 69%)。MS (ESI)： $C_{23}H_{25}N_7O_2$ 之質量計算值為 431.2；m/z 實際值為 432.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 5.05 - 4.92 (m, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 4H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.76 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

實例 188：(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



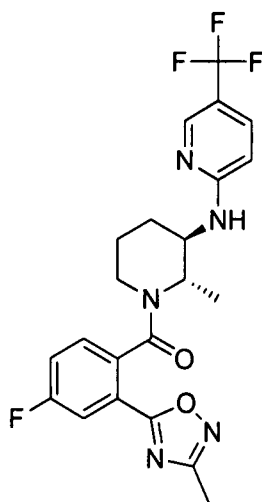
【0367】 標題化合物之製備類似於實例 14，但將中間體 A-11 以中間體 A-8 替代，之後進行實例 187 步驟 D。MS (ESI): $C_{22}H_{24}F_3N_7O$ 之質量計算值為 459.2； m/z 實際值為 460.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.92 - 4.74 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.92 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.43 (m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 3H)。

實例 189：(3-氟-2-(嘓啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



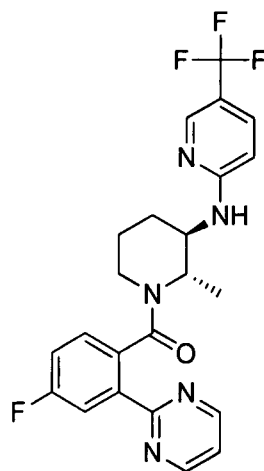
【0368】 標題化合物之製備類似於實例 14，但將中間體 A-11 以中間體 A-28 替代。MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_4N_5O$ 之質量計算值為 459.2; m/z 實際值為 460.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.32 - 8.15 (m, 2H), 7.53 - 7.33 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.97 - 2.80 (m, 1H), 2.11 - 1.90 (m, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。1H 埋在 $CDCl_3$ 峰之下。

實例 190：(4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0369】 標題化合物之製備類似於實例 14，但將中間體 A-11 以中間體 A-36 替代。MS (ESI): $C_{22}H_{21}F_4N_5O_2$ 之質量計算值為 463.2; m/z 實際值為 464.0 $[M+H]^+$ 。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Inertsil ODS-3 管柱(3 μm , 50 $\times$ 3 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 1.6 min，之後於 99% ACN 下保持 0.4 min，流速為 2.2 mL/min (溫度 = 50°C)。R_t = 1.37 min (主要旋轉異構體)於 254 nm 下。

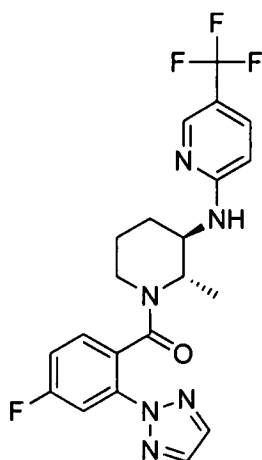
實例 191: (4-氟-2-(嘓啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0370】 標題化合物之製備類似於實例 14，但將中間體 A-11 以中間體 A-37 替代。MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_4N_5O$ 之質量計算值為 459.2; m/z 實際值為 460.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m,

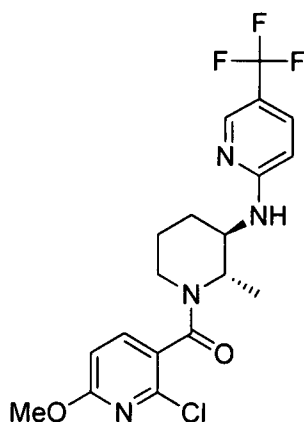
2H), 6.01 - 5.84 (m, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.08 - 1.77 (m, 4H), 1.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例 192：(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



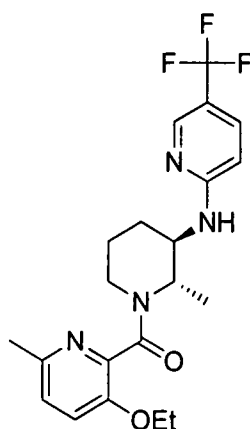
【0371】 標題化合物之製備類似於實例 14，但將中間體 A-11 以中間體 A-1 替代。MS (ESI): $C_{21}H_{20}F_4N_6O$ 之質量計算值為 448.2； m/z 實際值為 448.9 $[M+H]^+$ 。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Inertsil ODS-3 管柱(3 μ m, 50 $\times$ 3 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 1.6 min，之後於 99% ACN 下保持 0.4 min，流速為 2.2 mL/min (溫度 = 50°C)。 $R_t = 1.34$ min (主要旋轉異構體)於 254 nm 下。

實例 193：(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)((2S*, 3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



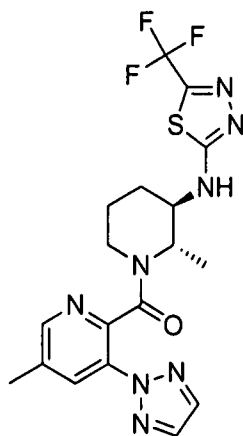
【0372】 標題化合物之製備類似於實例 14，但將中間體 A-11 以中間體 A-32 替代。MS (ESI)：C₁₉H₂₀ClF₃N₄O₂ 之質量計算值為 428.1；m/z 實際值為 428.9 [M+H]⁺。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Inertsil ODS-3 管柱(3 μm, 50 × 3 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 1.6 min，之後於 99% ACN 下保持 0.4 min，流速為 2.2 mL/min (溫度= 50℃)。R_t = 1.34 min (主要旋轉異構體)於 254 nm 下。

實例 194：(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0373】 標題化合物之製備類似於實例 14，但將中間體 A-11 以中間體 A-12 替代。MS (ESI)：C₂₁H₂₅F₃N₄O₂ 之質量計算值為 422.2；m/z 實際值為 423.0 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 - 8.19 (m, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 2H), 6.59 - 6.44 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.78 - 4.61 (m, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 1H), 2.97 (td, *J* = 13.2, 3.3 Hz, 1H), 2.52 - 2.37 (m, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.73 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例 195：((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

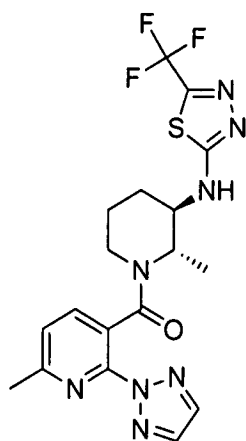


【0374】 步驟 A：(2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基)哌啶-1-羧酸三級丁酯。於微波玻璃瓶中將中間體 B-4 (58 mg, 0.27 mmol)溶解於 ACN (0.7 mL)中。先後加入 2-氯-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑(0.59 mg, 0.30 mmol)及 DIPEA (0.12 mL, 0.68 mmol)。將微波玻璃瓶封蓋，並以微波將反應混合物於 120°C 下加熱

30 分鐘，之後以 EtOAc 稀釋。將有機相以 NaHCO₃ 飽和溶液、NaCl 沖洗，以 MgSO₄ 乾燥、過濾且蒸發。以矽膠層析法純化(0-40% EtOAc 於己烷中)得到標題化合物(87 mg, 88%)。MS (ESI)：C₁₄H₂₁F₃N₄O₂S 之質量計算值為 366.1；m/z 實際值為 367.0 [M+H]⁺。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Inertsil ODS-3 管柱(3 μm, 50 × 3 mm) 進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 1.6 min，之後於 99% ACN 下保持 0.4 min，流速為 2.2 mL/min (溫度= 50℃)。R_t = 1.409 min 於 254 nm 下。

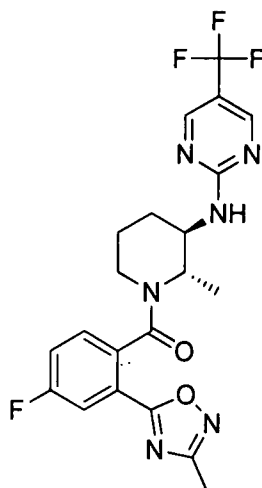
【0375】 步驟 B 及 C：((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。標題化合物之製備類似於實例 1 步驟 B 及 C，但將中間體 A-1 以中間體 A-21 替代。MS (ESI)：C₁₈H₁₉F₃N₈OS 之質量計算值為 452.1；m/z 實際值為 452.9 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 4.68 - 4.60 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.04 (td, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.21 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 3H)。

實例 196：(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



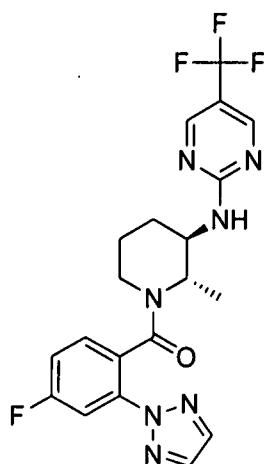
【0376】 標題化合物之製備類似於實例 195，但將中間體 A-21 以中間體 A-8 替代。MS (ESI): $C_{18}H_{19}F_3N_8OS$ 之質量計算值為 452.1; m/z 實際值為 452.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 0.6H), 8.30 (s, 0.8H), 8.04 (s, 1.2H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 0.6H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 0.4H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 0.6H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 0.4H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 0.4H), 5.38 - 5.29 (m, 0.4H), 4.74 - 4.62 (m, 0.6H), 4.20 - 4.11 (m, 0.6H), 4.11 - 4.05 (m, 0.6H), 3.83 - 3.69 (m, 0.4H), 3.60 - 3.42 (m, 0.4H), 3.31 (td, J = 13.5, 3.3 Hz, 0.4H), 2.96 (td, J = 13.4, 3.3 Hz, 0.6H), 2.71 (s, 1.2H), 2.70 (s, 1.8H), 2.23 - 1.67 (系列的 m, 4H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 1.8H), 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 1.2H)。

實例 197：(4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



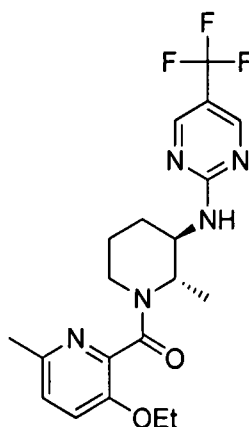
【0377】 標題化合物之製備類似於實例 69，但將中間體 A-21 以中間體 A-36 替代。MS (ESI)：C₂₁H₂₀F₄N₆O₂ 之質量計算值為 464.2；m/z 實際值為 464.9 [M+H]⁺。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Inertsil ODS-3 管柱(3 μm, 50 × 3 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 1.6 min，之後於 99% ACN 下保持 0.4 min，流速為 2.2 mL/min (溫度= 50℃)。R_t = 1.42 min (主要旋轉異構體)於 254 nm 下。

實例 198：(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



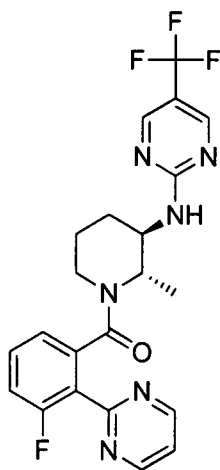
【0378】 標題化合物之製備類似於實例 69，但將中間體 A-21 以中間體 A-1 替代。MS (ESI): $C_{20}H_{19}F_4N_7O$ 之質量計算值為 449.2； m/z 實際值為 449.9 $[M+H]^+$ 。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Inertsil ODS-3 管柱(3 μm , 50 $\times$ 3 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 1.6 min，之後於 99% ACN 下保持 0.4 min，流速為 2.2 mL/min (溫度 = 50°C)。 R_t = 1.43 min (主要旋轉異構體)於 254 nm 下。

實例 199: (3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0379】 標題化合物之製備類似於實例 69，但將中間體 A-21 以中間體 A-12 替代。MS (ESI): $C_{20}H_{24}F_3N_5O_2$ 之質量計算值為 423.2; m/z 實際值為 424.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 - 8.42 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.20 - 7.03 (m, 2H), 4.76 - 4.62 (m, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 1H), 2.97 (td, $J = 13.2, 3.3$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.74 (m, 3H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.46 - 1.42 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

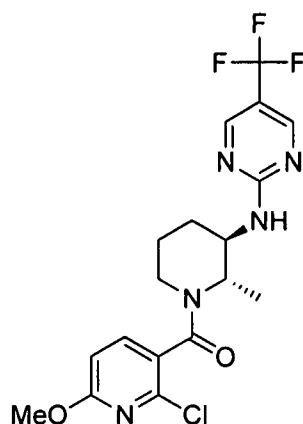
實例 200: (3-氟-2-(嘓啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0380】 標題化合物之製備類似於實例 69，但將中間體 A-21 以中間體 A-28 替代。MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_4N_6O$ 之質量計算值為 460.2; m/z 實際值為 460.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 9.03 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 1H), 2.90 (td, $J =$

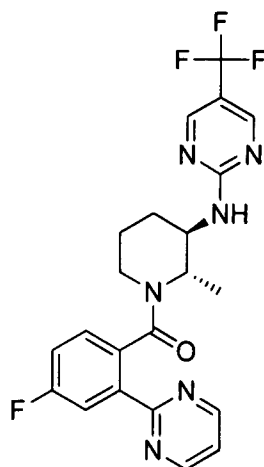
13.4, 3.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.81 - 1.56 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。1H 埋在 CDCl_3 峰之下。

實例 201: (2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



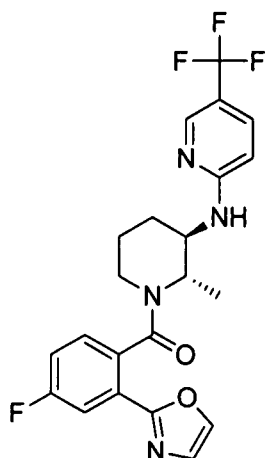
【0381】 標題化合物之製備類似於實例 69，但將中間體 A-21 以中間體 A-32 替代。MS (ESI)： $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 之質量計算值為 429.1； m/z 實際值為 429.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 存在多個旋轉異構體且僅顯示主要的旋轉異構體) δ 8.49 (寬 s, 2H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.18 - 4.98 (m, 1H), 4.69 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.48 - 3.26 (m, 1H), 1.99 - 1.72 (m, 4H), 1.48 - 1.39 (m, 3H)。

實例 202: (4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



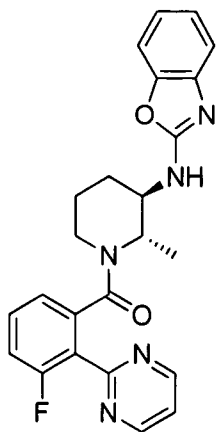
【0382】 標題化合物之製備類似於實例 69，但將中間體 A-21 以中間體 A-37 替代。MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_4N_6O$ 之質量計算值為 460.2； m/z 實際值為 460.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.6H), 8.98 (d, $J = 4.9$ Hz, 1.4H), 8.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.7H), 8.52 (s, 0.6H), 8.44 - 8.35 (m, 0.7H), 8.30 - 8.24 (m, 0.7H), 8.21 - 8.16 (m, 0.3H), 7.89 (dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz, 0.7H), 7.37 - 7.29 (m, 1.3H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 5.30 - 5.21 (m, 0.3H), 4.72 (d, $J = 13.5$ Hz, 0.7H), 4.34 - 4.23 (m, 0.3H), 4.23 - 4.12 (m, 0.7H), 4.08 - 3.98 (m, 0.7H), 3.54 - 3.44 (m, 0.3H), 3.23 (td, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 0.3H), 2.95 (td, $J = 13.3, 3.1$ Hz, 0.7H), 2.14 - 1.63 (m, 4H), 1.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 2.1H), 1.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.9H)。

實例 203：(4-氟-2-(吡啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



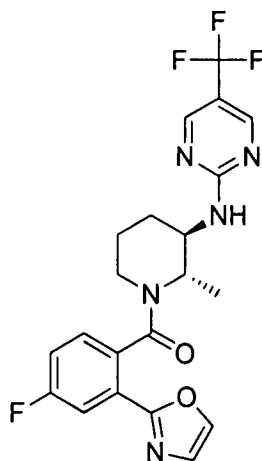
【0383】 標題化合物之製備類似於實例 14，但將中間體 A-11 以中間體 A-34 替代。MS (ESI)：C₂₂H₂₀F₄N₄O₂ 之質量計算值為 448.2；m/z 實際值為 448.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 0.5H), 8.19 (s, 0.5H), 7.89 - 7.86 (m, 0.5H), 7.85 - 7.80 (m, 0.5H), 7.79 (dd, *J* = 9.6, 2.5 Hz, 0.5H), 7.61 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 0.5H), 7.57 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 0.5H), 7.41 - 7.27 (m, 1.5H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.5H), 5.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.5H), 5.34 - 5.19 (m, 0.5H), 4.83 - 4.70 (m, 0.5H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 0.5H), 3.36 - 3.27 (m, 0.5H), 3.20 (td, *J* = 13.3, 3.2 Hz, 0.5H), 2.97 (td, *J* = 13.3, 12.7, 3.3 Hz, 0.5H), 1.99 - 1.65 (m, 4H), 1.46 - 1.39 (m, 3H)。

實例 204：((2S*,3R*)-3-(苯并[d]噁唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



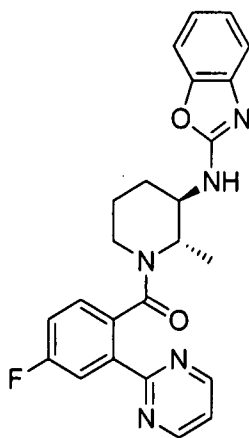
【0384】 標題化合物之製備類似於實例 73，但將中間體 A-21 以中間體 A-28 替代。MS (ESI): $C_{24}H_{22}FN_5O_2$ 之質量計算值為 431.2； m/z 實際值為 432.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 9.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.96 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 2.91 (td, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.57 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例 205：(4-氟-2-(嘔唑-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



【0385】 標題化合物之製備類似於實例 69，但將中間體 A-21 以中間體 A-34 替代。MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_4N_5O_2$ 之質量計算值為 449.1; m/z 實際值為 449.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 - 8.47 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 5.37 - 5.23 (m, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 3.45 - 3.30 (m, 1H), 3.21 (td, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.06 - 1.64 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

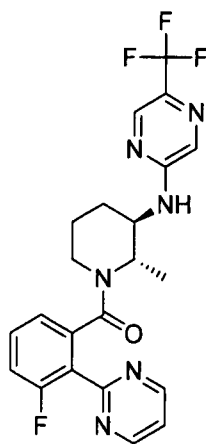
實例 206: ((2S*,3R*)-3-(苯并[d]呋唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



【0386】 標題化合物之製備類似於實例 73，但將中間體 A-21 以中間體 A-37 替代。MS (ESI): $C_{24}H_{22}FN_5O_2$ 之質量計算值為 431.2; m/z 實際值為 432.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 9.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m,

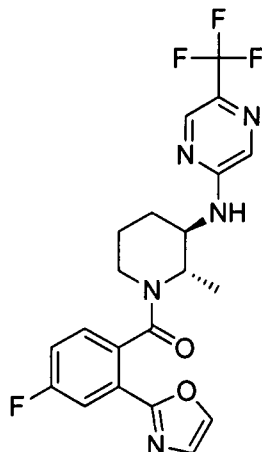
1H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 2.97 (td, $J = 13.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例 207：(3-氟-2-(嘓啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡咩-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



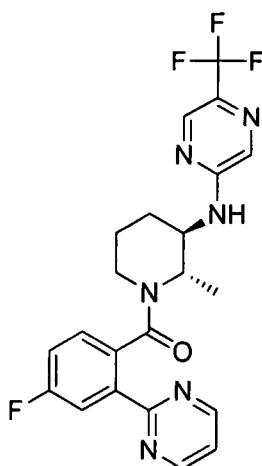
【0387】 標題化合物之製備類似於實例 38，但將中間體 A-4 以中間體 A-28 替代。MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_4N_6O$ 之質量計算值為 460.2； m/z 實際值為 460.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.42 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 1H), 2.10 - 1.88 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例 208：(4-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



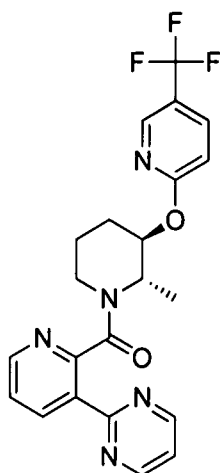
【0388】 標題化合物之製備類似於實例 38，但將中間體 A-4 以中間體 A-34 替代。MS (ESI)：C₂₁H₁₉F₄N₅O₂ 之質量計算值為 449.1；m/z 實際值為 449.9 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 0.4H), 8.18 (s, 0.6H), 8.04 - 7.95 (m, 1H), 7.87 (s, 0.6H), 7.83 - 7.76 (m, 0.8H), 7.62 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 0.6H), 7.54 - 7.47 (m, 0.4H), 7.41 (s, 0.6H), 7.33 - 7.28 (m, 0.6H), 7.25 - 7.17 (m, 1.4H), 5.33 - 5.18 (m, 0.4H), 4.84 - 4.68 (m, 0.6H), 4.37 - 4.21 (m, 0.4H), 4.16 - 4.04 (m, 0.6H), 3.96 - 3.83 (m, 0.6H), 3.43 - 3.30 (m, 0.4H), 3.24 (td, *J* = 13.4, 3.2 Hz, 0.4H), 2.98 (td, *J* = 13.2, 3.1 Hz, 0.6H), 2.05 - 1.67 (m, 4H), 1.51-1.41 m, 3H)。

實例 209：(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮。



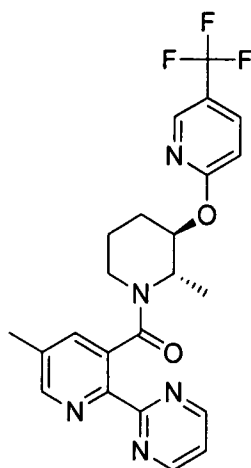
【0389】 標題化合物之製備類似於實例 38，但將中間體 A-4 以中間體 A-37 替代。MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_4N_6O$ 之質量計算值為 460.2； m/z 實際值為 460.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 9.4$, 2.6 Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.5$, 5.3 Hz, 1H), 7.20 (td, $J = 8.1$, 2.7 Hz, 1H), 4.79 - 4.66 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 1H), 2.97 (td, $J = 13.3$, 3.2 Hz, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.63 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例 210：((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



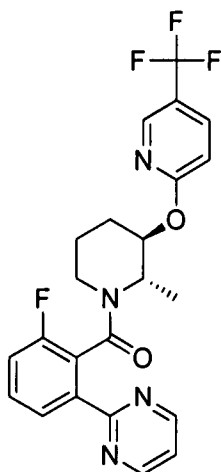
【0390】 標題化合物之製備類似於實例 143，但將中間體 A-29 以中間體 A-38 替代。MS (ESI)：C₂₂H₂₀F₃N₅O₂ 之質量計算值為 443.2；m/z 實際值為 444.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 - 8.75 (m, 2H), 8.72 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 0.5H), 8.64 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 0.5H), 8.50 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 0.4H), 8.44 - 8.40 (m, 0.6H), 8.09 - 8.03 (m, 0.4H), 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 0.6H), 7.76 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 0.6H), 7.69 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 0.4H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 0.5H), 7.29 - 7.14 (m, 1.5H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.6H), 6.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.4H), 5.35 - 5.30 (m, 0.6H), 5.17 - 5.08 (m, 0.6H), 4.88 - 4.80 (m, 0.4H), 4.80 - 4.70 (m, 0.4H), 4.10 - 3.97 (m, 0.4H), 3.47 - 3.34 (m, 0.6H), 3.21 (td, *J* = 12.9, 3.0 Hz, 0.6H), 2.98 (td, *J* = 13.3, 3.2 Hz, 0.4H), 2.25 - 1.91 (m, 3H), 1.76 - 1.48 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1.8H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.2H)。

實例 211：(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



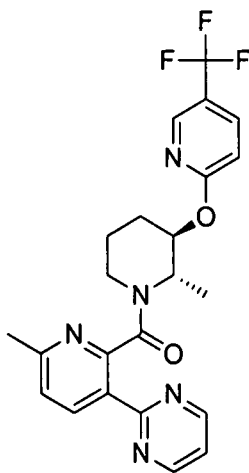
【0391】 標題化合物之製備類似於實例 143，但將中間體 A-29 以中間體 A-39 替代。MS (ESI)：C₂₃H₂₂F₃N₅O₂ 之質量計算值為 457.2；m/z 實際值為 458.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.71 - 8.67 (m, 0.5H), 8.50 - 8.46 (m, 0.5H), 8.45 - 8.41 (m, 0.5H), 8.24 - 8.15 (m, 0.5H), 7.87 - 7.81 (m, 0.5H), 7.79 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 0.5H), 7.59 - 7.53 (m, 0.5H), 7.32 - 7.24 (m, 1.5H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 5.36 - 5.31 (m, 0.5H), 5.17 - 5.08 (m, 0.5H), 4.92 - 4.85 (m, 0.5H), 4.81 - 4.74 (m, 0.5H), 4.08 - 4.01 (m, 0.5H), 3.45 - 3.26 (m, 0.5H), 3.16 - 3.01 (m, 0.5H), 2.97 - 2.85 (m, 0.5H), 2.47 (s, 1.5H), 2.15 - 1.80 (m, 4.5H), 1.76 - 1.60 (m, 0.5H), 1.52 - 1.35 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H)。

實例 212：(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2*S*,3*R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



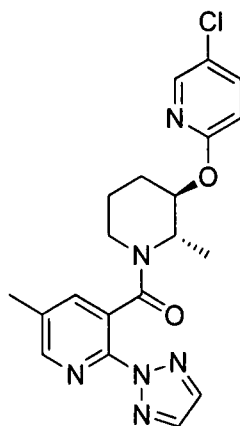
【0392】 標題化合物之製備類似於實例 143，但將中間體 A-29 以中間體 A-40 替代。MS (ESI)：C₂₃H₂₀F₄N₄O₂ 之質量計算值為 460.2；m/z 實際值為 461.0 [M+H]⁺。¹HNMR 包含超過兩種旋轉異構體之混合物。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm, 150 × 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度= 50°C)。R_t = 6.79 min 於 254 nm 下。

實例 213：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘓啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



【0393】 標題化合物之製備類似於實例 143，但將中間體 A-29 以中間體 A-19 替代。MS (ESI)：C₂₃H₂₂F₃N₅O₂ 之質量計算值為 457.2；m/z 實際值為 457.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.5H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 0.5H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 0.5H), 7.62 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 0.5H), 7.30 - 7.27 (m, 0.5H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.5H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.5H), 6.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.5H), 5.33 - 5.28 (m, 0.5H), 5.19 - 5.08 (m, 0.5H), 4.87 - 4.83 (m, 0.5H), 4.82 - 4.76 (m, 0.5H), 4.09 - 4.00 (m, 0.5H), 3.41 - 3.31 (m, 0.5H), 3.14 (td, *J* = 13.0, 3.0 Hz, 0.5H), 2.96 (td, *J* = 13.3, 3.2 Hz, 0.5H), 2.65 (s, 1.5H), 2.27 (s, 1.5H), 2.21 - 1.90 (m, 3H), 1.71 - 1.62 (m, 0.5H), 1.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.5H), 1.41 - 1.32 (m, 0.5H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H)。

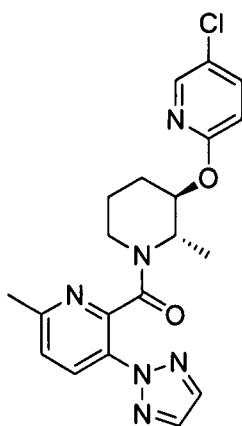
實例 214：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



【0394】 標題化合物之製備類似於實例 147，但將 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶以 2-溴-5-氯吡啶替代，並將 A-1 以 A-41 替代。MS (ESI)： $C_{20}H_{21}ClN_6O_2$ 之質量計算值為 412.1； m/z 實際值為 412.9 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.4H), 8.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 0.6H), 8.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.4H), 7.86 (s, 1.2H), 7.85 - 7.82 (m, 1.4H), 7.66 - 7.63 (m, 0.4H), 7.57 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 0.6H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 0.4H), 7.32 - 7.29 (m, 0.6H), 6.76 - 6.68 (m, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 0.4H), 5.13 - 5.04 (m, 0.4H), 4.77 - 4.67 (m, 1.2H), 4.05 - 3.93 (m, 0.6H), 3.30 - 3.19 (m, 0.4H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.44 (s, 1.2H), 2.13 - 1.77 (m, 4.8H), 1.67 - 1.60 (m, 0.6H), 1.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.2H), 1.33 - 1.18 (m, 0.4H), 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.8H)。

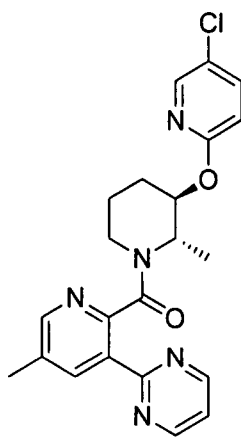
實例 215：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



【0395】 標題化合物之製備類似於實例 214，但將中間體 A-41 以中間體 A-22 替代。MS (ESI)： $C_{20}H_{21}ClN_6O_2$ 之質量計算值為

412.1; m/z 實際值為 412.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 8.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.5H), 7.80 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.5H), 7.51 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 0.5H), 7.42 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 0.5H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.5H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.5H), 6.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.5H), 5.17 - 5.13 (m, 0.5H), 5.11 - 5.03 (m, 0.5H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 0.5H), 3.34 - 3.27 (m, 0.5H), 3.06 (td, $J = 13.0, 3.1$ Hz, 0.5H), 2.92 (td, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 0.5H), 2.64 (s, 1.5H), 2.31 (s, 1.5H), 2.24 - 1.77 (m, 3H), 1.68 - 1.54 (m, 0.5H), 1.42 - 1.28 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.5H)。

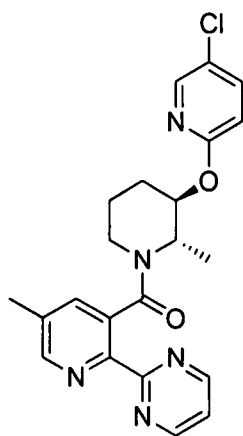
實例 216：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



【0396】 標題化合物之製備類似於實例 143，但將 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶以 2-溴-5-氯吡啶替代，並將 A-29 以 A-20 替代。MS (ESI): $C_{22}H_{22}ClN_5O_2$ 之質量計算值為 423.1； m/z 實際值為 424.1 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 - 8.74 (m, 2H), 8.57 - 8.51 (m, 0.6H), 8.46 - 8.39 (m, 0.6H), 8.33 - 8.28 (m, 0.4H), 8.10 - 8.04 (m, 0.6H), 7.94 - 7.88 (m, 0.4H), 7.75 - 7.68 (m, 0.4H), 7.51 (dd, $J = 8.8$, 2.7 Hz, 0.6H), 7.45 (dd, $J = 8.8$, 2.7 Hz, 0.4H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.6H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.4H), 5.23 - 5.14 (m, 0.6H), 5.12 - 5.03 (m, 0.6H), 4.79 - 4.71 (m, 0.4H), 4.69 - 4.66 (m, 0.4H), 4.01 - 3.90 (m, 0.4H), 3.43 - 3.34 (m, 0.6H), 3.17 (td, $J = 12.9$, 3.0 Hz, 0.6H), 2.93 (td, $J = 13.3$, 3.2 Hz, 0.4H), 2.44 (s, 1.8H), 2.32 (s, 1.2H), 2.18 - 1.81 (m, 3H), 1.68 - 1.57 (m, 0.6H), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.8H), 1.39 - 1.32 (m, 0.4H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.2H)。

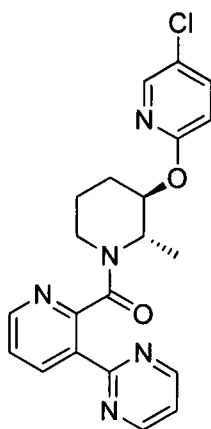
實例 217：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



【0397】 標題化合物之製備類似於實例 216，但將 A-20 以 A-19 替代。MS (ESI)： $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 之質量計算值為 423.1； m/z 實際值為 424.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm , 150 $\times$ 4.6 mm)進行，移動相為 5-99%

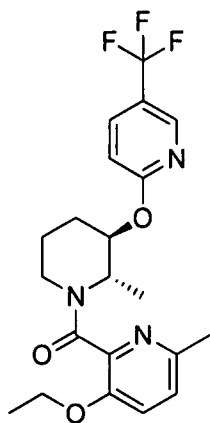
ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度 = 50°C)。R_t = 4.90 min 於 254 nm 下。

實例 218：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



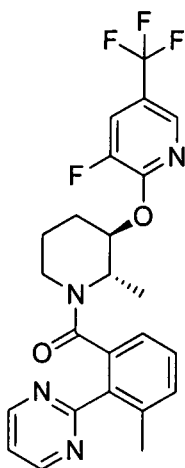
【0398】 標題化合物之製備類似於實例 216，但將 A-20 以 A-38 替代。MS (ESI)：C₂₁H₂₀ClN₅O₂ 之質量計算值為 409.1；m/z 實際值為 410.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 - 8.76 (m, 2.4H), 8.73 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 0.6H), 8.64 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 0.6H), 8.53 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 0.4H), 8.14 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 0.4H), 8.07 (d, *J* = 2.7 Hz, 0.6H), 7.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 0.4H), 7.52 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 0.6H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.6H), 6.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 0.4H), 5.24 - 5.17 (m, 0.6H), 5.15 - 5.03 (m, 0.6H), 4.80 - 4.70 (m, 0.8H), 4.02 - 3.92 (m, 0.4H), 3.44 - 3.31 (m, 0.6H), 3.20 (td, *J* = 13.0, 3.1 Hz, 0.6H), 2.97 (td, *J* = 13.3, 3.2 Hz, 0.4H), 2.25 - 1.57 (m, 3.4H), 1.47 - 1.34 (m, 2.4H), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.2H)。

實例 219: (3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



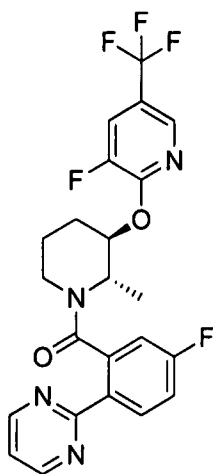
【0399】 標題化合物之製備類似於實例 143，但將中間體 A-29 以中間體 A-12 替代。MS (ESI): $C_{21}H_{24}F_3N_3O_3$ 之質量計算值為 423.2; m/z 實際值為 424.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 - 8.40 (m, 0.4H), 8.16 - 8.04 (m, 0.6H), 7.85 - 7.67 (m, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 2H), 5.32 - 5.25 (m, 0.4H), 5.23 - 5.12 (m, 0.4H), 4.90 - 4.83 (m, 0.6H), 4.81 - 4.69 (m, 0.6H), 4.02 - 3.80 (m, 2.6H), 3.34 - 3.17 (m, 0.8H), 2.97 (td, $J = 13.4, 12.9, 3.0$ Hz, 0.6H), 2.51 (s, 1.2H), 2.16 (s, 1.8H), 2.14 - 1.89 (m, 3H), 1.69 - 1.61 (m, 0.4H), 1.43 - 1.32 (m, 6H)。*0.6H 埋在溶劑峰之下。

實例 220: ((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-甲基-2-(嘓啶-2-基)苯基)甲酮。



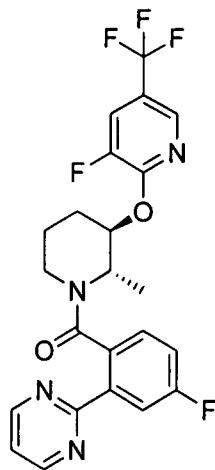
【0400】 標題化合物之製備類似於實例 143，但將 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶以 2-氯-3-氟-5-(三氟甲基)吡啶替代，並將中間體 A-29 以中間體 A-27 替代。MS (ESI)：C₂₄H₂₂F₄N₄O₂ 之質量計算值為 474.2；m/z 實際值為 475.1 [M+H]⁺。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm, 150 × 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度= 50℃)。R_t = 6.60 min 於 254 nm 下。

實例 221：(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



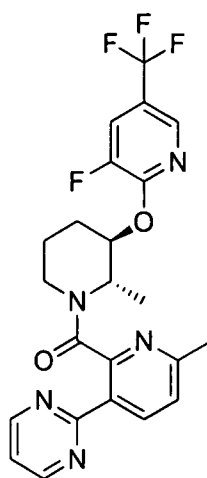
【0401】 其製備類似於實例 220，但將中間體 A-27 以中間體 A-7 替代。MS (ESI)：C₂₃H₁₉F₅N₄O₂ 之質量計算值為 478.1；m/z 實際值為 479.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 0.5H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 0.5H), 7.65 - 7.57 (m, 0.5H), 7.56 (dd, *J* = 9.5, 2.1 Hz, 0.5H), 7.23 - 7.15 (m, 1.5H), 7.12 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 0.5H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 0.5H), 5.19 - 5.09 (m, 0.5H), 5.04 - 4.94 (m, 0.5H), 4.82 - 4.72 (m, 0.5H), 4.07 - 3.96 (m, 0.5H), 3.41 - 3.33 (m, 0.5H), 3.18 - 3.06 (m, 0.5H), 2.99 - 2.84 (m, 0.5H), 2.15 - 1.89 (m, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 0.5H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H)。

實例 222：(4-氟-2-(嘓啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



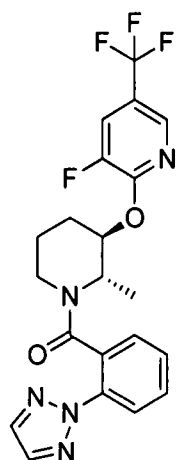
【0402】 其製備類似於實例 220，但將中間體 A-27 以中間體 A-37 替代。MS (ESI)：C₂₃H₁₉F₅N₄O₂ 之質量計算值為 478.1；m/z 實際值為 479.1 [M+H]⁺。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm, 150 × 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度= 50℃)。R_t = 6.72 min 於 254 nm 下。

實例 223：((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



【0403】 其製備類似於實例 220，但將中間體 A-27 以中間體 A-19 替代。MS (ESI)：C₂₃H₂₁F₄N₅O₂ 之質量計算值為 475.2；m/z 實際值為 476.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.5H), 8.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.5H), 8.25 - 8.16 (m, 0.5H), 7.90 - 7.81 (m, 0.5H), 7.53 (dd, *J* = 9.7, 2.1 Hz, 0.5H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 0.5H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 5.39 - 5.32 (m, 0.5H), 5.25 - 5.16 (m, 0.5H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 0.5H), 3.43 - 3.31 (m, 0.5H), 3.25 - 3.10 (m, 0.5H), 2.99 (td, *J* = 13.3, 3.2 Hz, 0.5H), 2.62 (s, 1.7H), 2.35 (s, 1.3H), 2.13 - 1.96 (m, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 0.5H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 1.7H), 1.43 - 1.37 (m, 0.5H), 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.3H)。

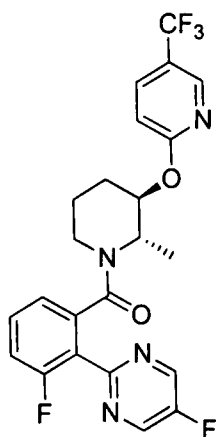
實例 224：(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



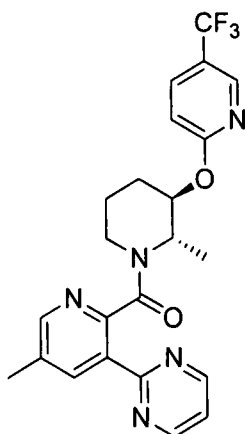
【0404】 其製備類似於實例 220，但將中間體 A-27 以中間體 A-4 替代。MS (ESI)：C₂₁H₁₉F₄N₅O₂ 之質量計算值為 449.2；m/z 實

際值為 450.1 $[M+H]^+$ 。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 Zorbax SB-C18 管柱(3.5 μm , 150 $\times$ 4.6 mm)進行，移動相為 5-99% ACN 溶於 0.05% TFA 中，進行 7 min，之後於 99% ACN 下保持 3 min，流速為 2 mL/min (溫度 = 50°C)。R_t = 6.61 min 於 254 nm 下。

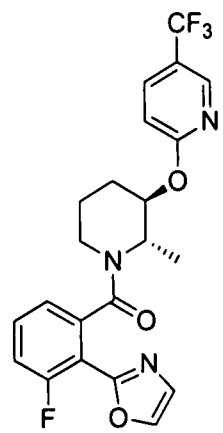
實例 225：(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



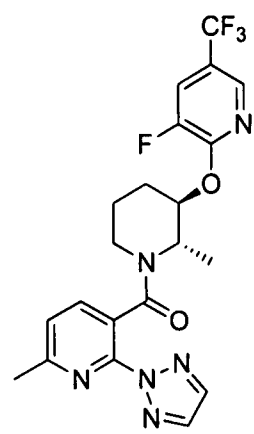
實例 226：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



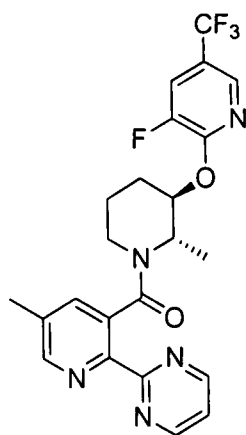
實例 227: (3-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮。



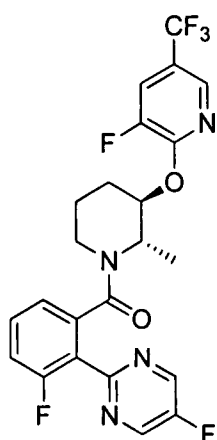
實例 228：((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



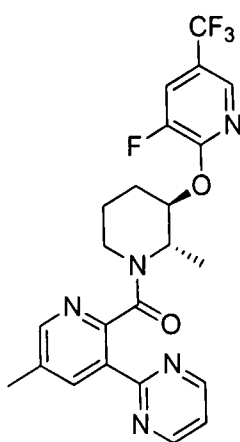
實例 229：((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



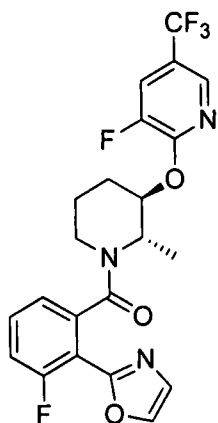
實例 230：(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



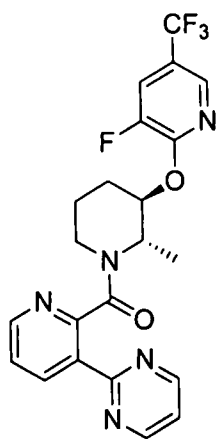
實例 231：((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



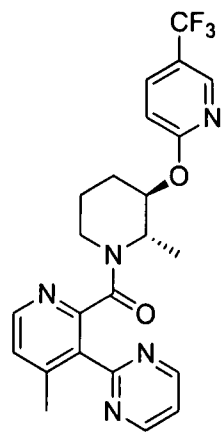
實例 232：(3-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮。



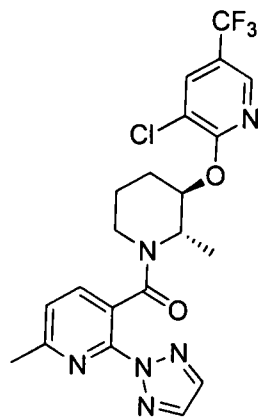
實例 233：((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



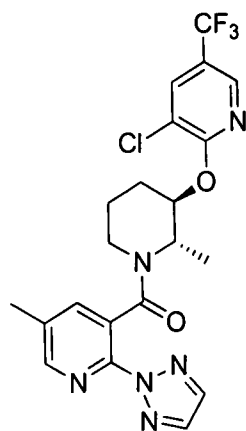
實例 234：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(4-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



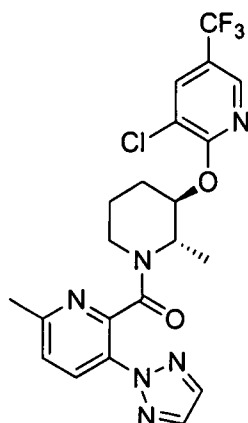
實例 235：((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



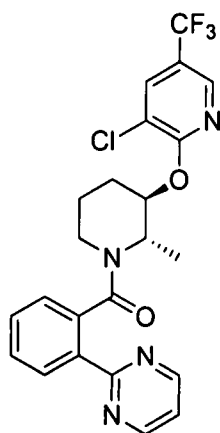
實例 236：((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



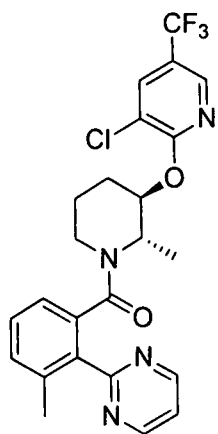
實例 237：((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶啉-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



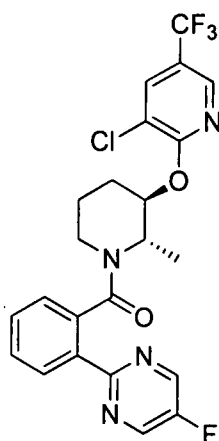
實例 238：((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶啉-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



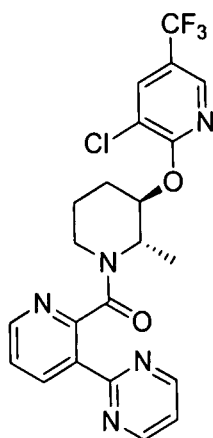
實例 239：((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶啉-1-基)(3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



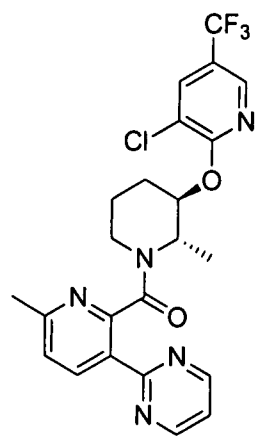
實例 240：((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(5-氟吡啶-2-基)苯基)甲酮。



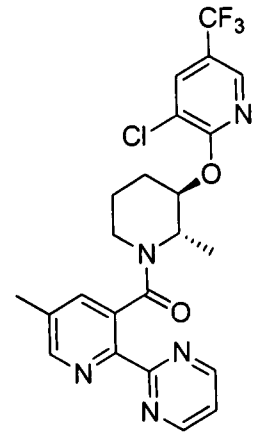
實例 241：((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-(吡啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



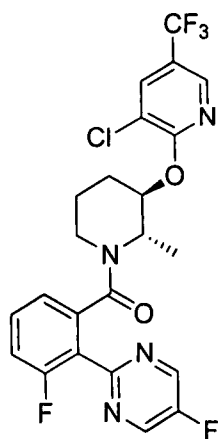
實例 242：((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶啉-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



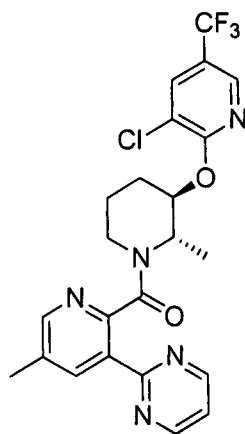
實例 243：((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶啉-1-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



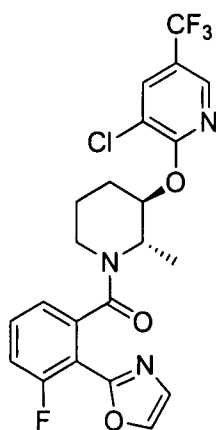
實例 244：((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶啉-1-基)(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



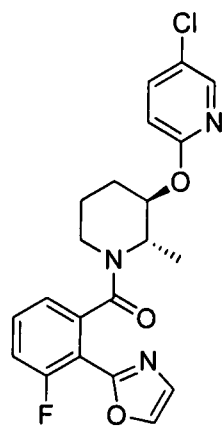
實例 245：((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



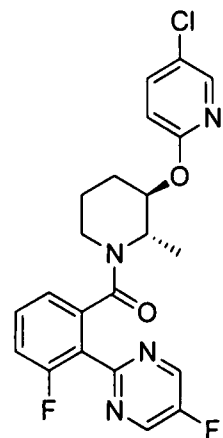
實例 246：((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(噁唑-2-基)苯基)甲酮。



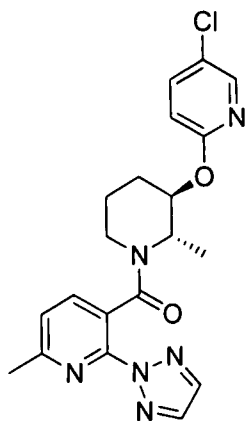
實例 247：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)甲酮。



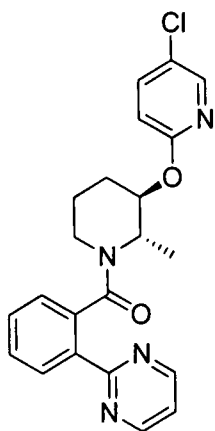
實例 248：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



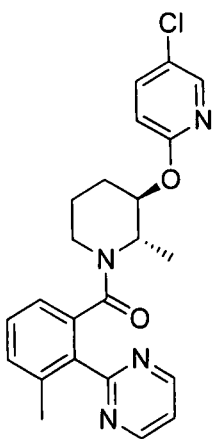
實例 249：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



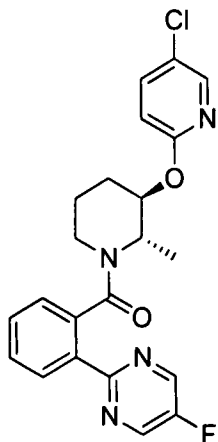
實例 250：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(吡啶-2-基)苯基)甲酮。



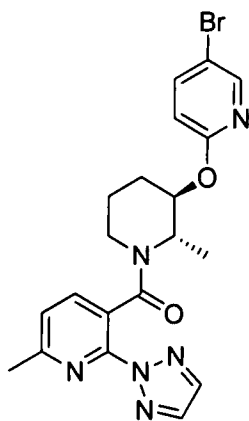
實例 251：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-甲基-2-(吡啶-2-基)苯基)甲酮。



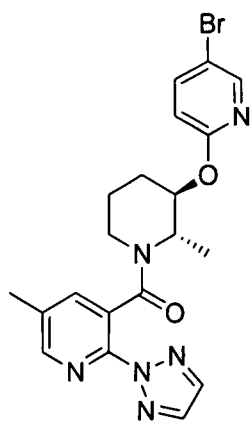
實例 252：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



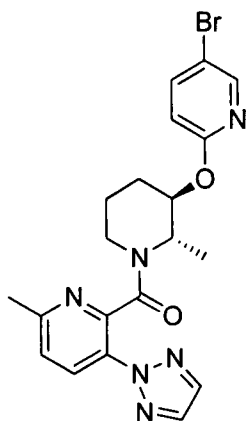
實例 253：((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



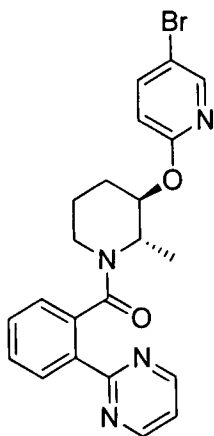
實例 254：((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



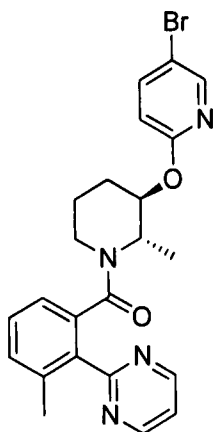
實例 255：((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



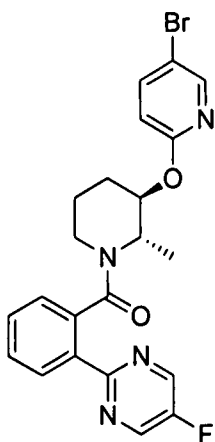
實例 256：((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(噻啖-2-基)苯基)甲酮。



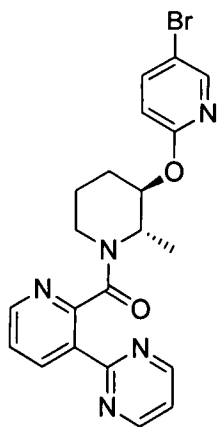
實例 257：((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



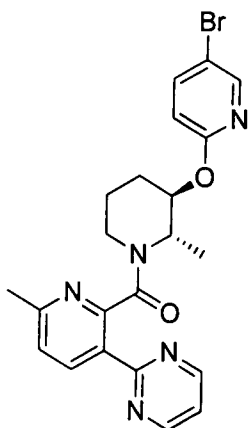
實例 258：((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



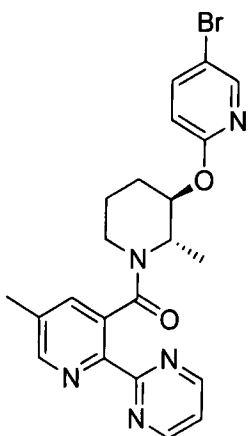
實例 259：((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



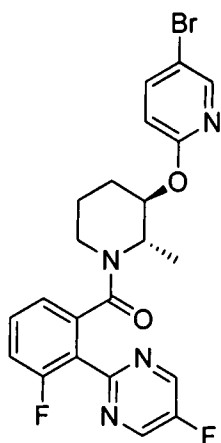
實例 260：((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



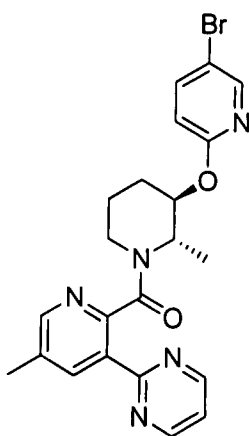
實例 261：((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮。



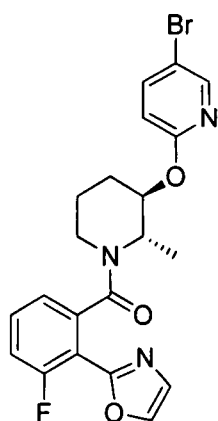
實例 262：((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



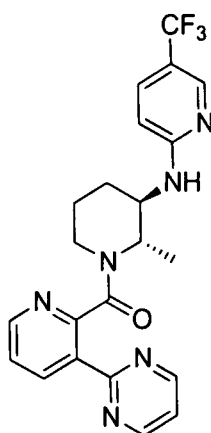
實例 263：((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



實例 264：((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)甲酮。

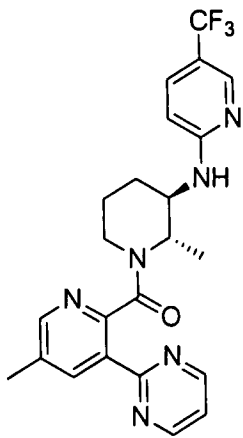


實例 265：((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。

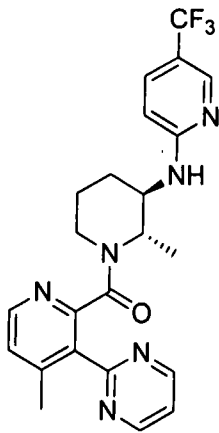


【0405】 標題化合物之製備類似於實例 14，但將中間體 A-11 以中間體 A-38 替代。MS (ESI): $C_{22}H_{21}F_3N_6O$ 之質量計算值為 442.2; m/z 實際值為 443.2 $[M+H]^+$ 。分析型 HPLC 係利用 Agilent 1100 Series 配合 XBridge C18 管柱(5 μm , 100 $\times$ 4.6 mm)進行，移動相為 10-100% ACN 溶於 20 mM NH_4OH 中，進行 8 min，接著在 100% ACN 下保持 3 min，流速為 1 mL/min (溫度 = 30°C)。 R_t = 6.71 min 於 280 nm 下。

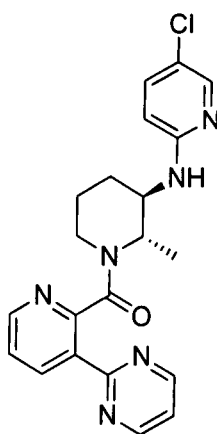
實例 266：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



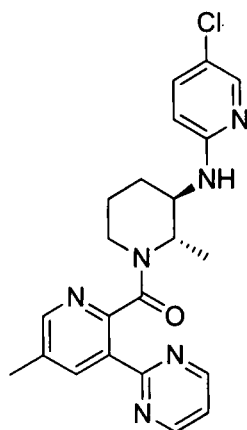
實例 267：((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(4-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



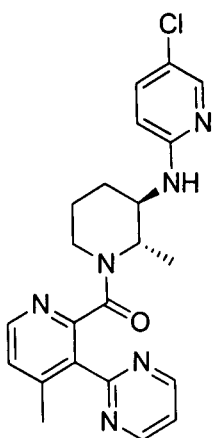
實例 268：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



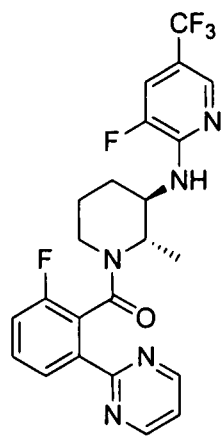
實例 269：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



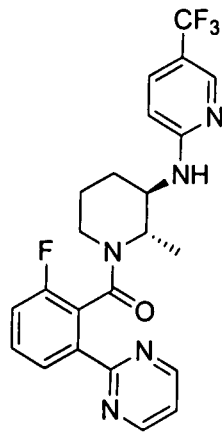
實例 270：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮。



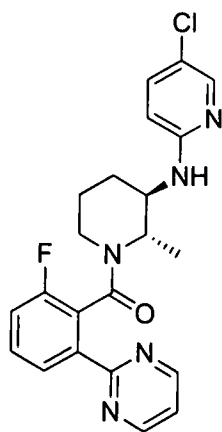
實例 271：((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶啉-1-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



實例 272：(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶啉-1-基)甲酮。



實例 273：((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶啉-1-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。



分析：

【0406】 本發明之化合物對於大鼠/人類食慾素 1 及人類食慾素 2 受體的體外親和力測試，是以競爭型放射性配體結合分別利用 [^3H] (1-(5-(2-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基)-1-((S)-2-(5-苯基-(1,3,4)噁二唑-2-基甲基)-吡咯啉-1-基)-甲酮)(Langmead et al., 2004)以及 [^3H]EMPA (n-乙基-2-[96-甲氧基-吡啶-3-基)-(甲苯-2-磺醯基)-胺基]-N-吡啶-3-基甲基乙醯胺) (Langmead et al., 2004, British Journal of Pharmacology 141:340-346; Malherbe et al., 2004, British Journal of Pharmacology 156:1326-41)進行。

【0407】 化合物在人類食慾素 1 及食慾素 2 受體上之體外功能性拮抗作用係使用基於螢光成像盤式分析儀(fluorometric imaging plate reader, FLIPR)之鈣分析測試。

【0408】 數據係使用 pc-Sandy macro 分析且在 Graphpad Prism 5 上繪圖。針對分析，各濃度點係自三重複值平均而來，而其平均值係繪於 Graphpad Prism 上。採用以下方程式(GraphPad Prism 5.0, SanDiego)對於單一位置競爭量測 IC_{50} ，其中 $X=\log$ (濃度)而 Y =專

一性結合。頂部表示總 [³H]- (1-(5-(2-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基)-1-((S)-2-(5-苯基-(1,3,4)噁二唑-2-基甲基)-吡咯啉-1-基)-甲酮) 結合，底部表示非專一性 [³H]- (1-(5-(2-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基)-1-((S)-2-(5-苯基-(1,3,4)噁二唑-2-基甲基)-吡咯啉-1-基)-甲酮) 結合。Graphpad Prism 由 IC50 計算 Ki 值以及針對 [³H]- (1-(5-(2-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基)-1-((S)-2-(5-苯基-(1,3,4)噁二唑-2-基甲基)-吡咯啉-1-基)-甲酮) 及 [3H]-EMPA 之預定 Kd 值。接著會將各化合物之 Ki 上傳至 3DX 中。每次運行皆包含個別化合物之三重複。表 1 及表 2 中之數據代表來自 2-20 次運行之間的平均。

大鼠及人類食慾素 1 受體放射性配體結合研究

【0409】 使可穩定表現大鼠食慾素 1 受體(Genebank 登錄編號 NM_001525)的人類胚胎腎 293 細胞(HEK293)，或可穩定表現人類食慾素 1 受體(Genebank 登錄編號 NM_001526)的中國卵巢細胞(CHO)，在 DMEM (Hyclone, cat # SH30022)、10% FBS、1X Pen/Strep、1X 丙酮酸鈉、10 mM HEPES、600 µg/mL G418，以及 DMEM/F12 (Gibco, Cat #11039)、10% FBS、1X Pen/Strep、600 µg/mL G418 培養基中長到全滿(分別在 150 cm² 組織培養盤上進行)，以 5 mM EDTA 之 PBS (HyClone Dulbecco's 磷酸緩衝鹽水 1X，含有鈣及鎂，Cat # SH30264.01，文後簡稱為 PBS)沖洗，並刮下放入 50 ml 管中。離心後(2K xG, 5 min, 4°C)，吸出上清液並將團塊物質冷凍且保存於-80°C 下。將細胞再次懸浮於 PBS 中，其中每 50 mL 含有 1

錠蛋白酶抑制劑混合物(Roche, Cat. #11836145001)。將來自 15 cm 盤之各細胞團塊再懸浮於 10 mL 中、儲存於冰上然後在加入至反應物前先均質 45 sec。於 96 孔聚丙烯盤中進行競爭結合實驗，此係利用 [³H]- (1-(5-(2-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基)-1-((S)-2-(5-苯基-(1,3,4) 噁二唑-2-基甲基)-吡咯啉-1-基)-甲酮) (Moraveck Corporation, 專一性活性 = 35.3 Ci/mmol)，稀釋成 10 nM 濃度的 PBS 溶液（最終為 4 nM）。將化合物溶解化於 100% DMSO (Acros Organics, Cat. #61042-1000) 中然後在 7 個濃度的範圍內測試（從 0.1 nM 至 10 μM）。反應中 DMSO 的最終濃度係等於或少於 0.1%。總計及非專一性結合係在 10 μM 阿莫倫特(almorexant)不存在或存在下測得。各反應的總體積為 200 μL (20 μL 的稀釋化合物、80 μL 的 [³H]- (1-(5-(2-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基)-1-((S)-2-(5-苯基-(1,3,4) 噁二唑-2-基甲基)-吡咯啉-1-基)-甲酮) 稀釋於 PBS 中及 100 μL 的細胞懸浮液)。使反應在室溫下運行 60 min 然後藉由將其過濾通過 GF/C 濾板 (PerkinElmer, Cat. #6005174) 而中止，該濾盤係預浸於 0.3% 聚乙烯亞胺中並且使用細胞收集器 (PerkinElmer Filtermate)。藉由抽吸 30 ml PBS 通過濾板將濾板清洗 3 次。將濾板於 55°C 烘箱中乾燥 60 min，加入閃爍液，並在 €Topcount (Packard) 上計數放射性。

【0410】 IC₅₀ 值（即，競爭 50% 對該放射性配體之專一性結合所需的未標記化合物濃度）係使用 GraphPad Prism 軟體 (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) 來計算，並且適配於 S 形劑量-反應曲線。以 $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$ 方式計算 K_i 的表觀值，其中 C 為

放射性配體濃度，而大鼠食慾素 1 受體之 $K_d = 4 \text{ nM}$ ，人類食慾素 1 受體為 6 nM 。

人類食慾素 2 受體放射性配體結合研究

【0411】 使穩定表現人類食慾素 2 受體 (Genebank 登錄編號 NM_001526) 之 HEK293 生長至滿，此係於 DMEM (Hyclone, cat # SH30022)、10% FBS、1X Pen/Strep、1X 丙酮酸鈉、10 mM HEPES、600 $\mu\text{g/ml}$ G418 培養基中在 150 cm^2 組織培養盤上進行，以 5 mM EDTA 之 PBS (HyClone Dulbecco's 磷酸緩衝鹽水 1X，含有鈣及鎂，Cat # SH30264.01，文後簡稱為 PBS) 沖洗，然後刮入 50 ml 管中。離心後 (2K xG, 5 min, 4°C)，吸出上清液並將團塊物質冷凍且保存於 -80°C 下。將細胞再次懸浮於 PBS 中，其中每 50 mL 含有 1 錠蛋白酶抑制劑混合物 (Roche, Cat. #11836145001)。將來自 15 cm 盤之各細胞團塊再懸浮於 10 mL 中、儲存於冰上然後在即將加入至反應物前先均質 45 sec。96 孔聚丙稀盤中之競爭結合實驗係使用 [^3H]-EMPA (Moraveck Corporation, 專一性活性 = 29.6 Ci/mmol) 來執行，將其在 PBS 中稀釋為 5 nM 濃度 (最終濃度 2 nM)。將化合物溶解化於 100% DMSO (Acros Organics, Cat. #61042-1000) 中然後在 7 個濃度的範圍內測試 (從 0.1 nM 至 10 μM)。反應中 DMSO 的最終濃度係等於或少於 0.1%。總計及非特定性結合係在 10 μM 阿莫倫特 (almorexant) 不存在或存在下測得。各反應的總體積為 200 μL (20 μL 的稀釋化合物、80 μL 的 [^3H]-EMPA 稀釋於 PBS 中及 100 μL 的

細胞懸浮液)。使反應在室溫下運行 60 min 然後藉由將其過濾通過 GF/C 濾盤(PerkinElmer, Cat. #6005174)而中止，該濾盤係預浸於 0.3%聚乙烯亞胺中並且使用細胞收集器(PerkinElmer Filtermate)。藉由抽吸 30 ml PBS 通過濾板將濾板清洗 3 次。將濾板於 55°C 烘箱中乾燥 60 min，加入閃爍液，並以 Topcount (Packard)計數放射性。

【0412】 IC_{50} 值（競爭 50%對該放射性配體之特定性結合所需的未標記化合物濃度）係使用 GraphPad Prism 軟體(GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA)來計算，並且適配於 S 形劑量-反應曲線。 K_i 的表觀值以 $K_i = IC_{50}/(1+C/K_d)$ 計算，其中 C 為放射性配體的濃度且 $K_d = 2$ nM。

人類食慾素 1 受體 Ca^{2+} 動員分析法(mobilization assay)

【0413】 使以人類食慾素 1 受體（Genebank 登錄號 NM_001526）穩定轉染之 CHO 細胞生長至滿，此係於 DMEM/F12、10% FBS、1X 青黴素/鏈黴素、400 μ g/ml G418 中進行。將細胞以 10,000 個細胞/孔的密度種在 384 孔 Packard 觀看盤中，並於 37°C、5% CO_2 下培養過夜。將細胞以 BD Calcium Assay 套組(BD, cat # 640178)於含有 2.5 mM 丙磺舒之 HBSS (Gibco, cat# 14025-092)中染色，並培養於 37°C、5% CO_2 下 45 min。將細胞用化合物（稀釋於 DMEM/F-12 中）預培養 15-30 分鐘，之後進行促效劑（食慾素 A，10 nM）刺激。利用螢光成像分析儀(Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA))測量配體誘導的

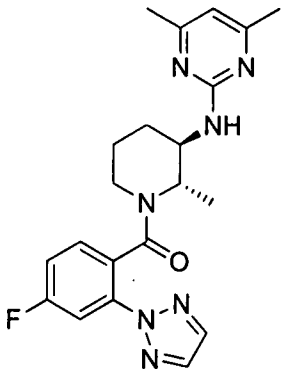
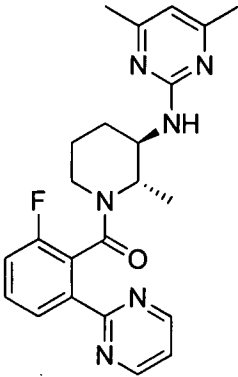
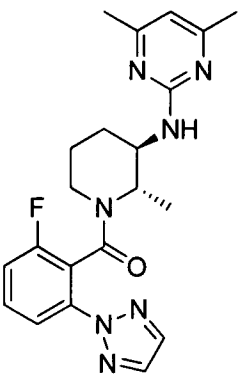
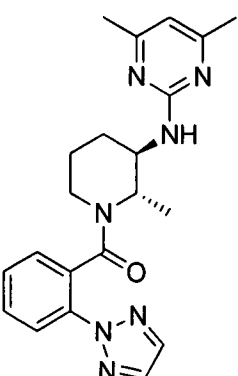
Ca^{2+} 釋放。功能反應的測量為螢光強度峰值減去基值。產生半最大反應(half-maximal response)的促效劑濃度表示為 EC_{50} 值。利用修正過的 Cheng-Prusoff 校正將拮抗效力值轉換為表觀 pK_B 值。表觀 $\text{pK}_B = -\log \text{IC}_{50}/1+[\text{促效劑濃度}/\text{EC}_{50}]$ 。

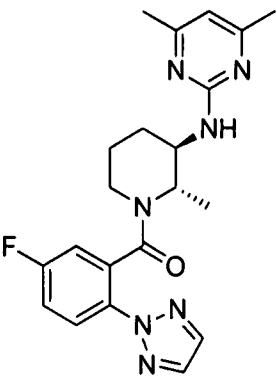
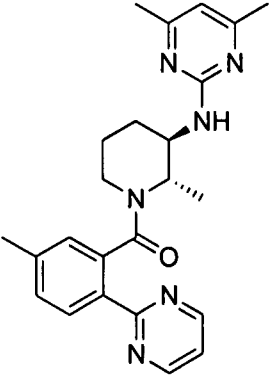
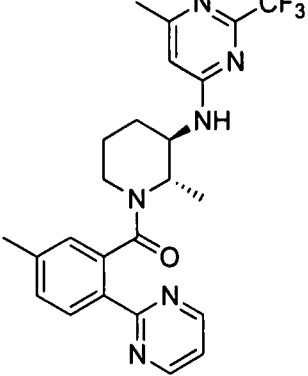
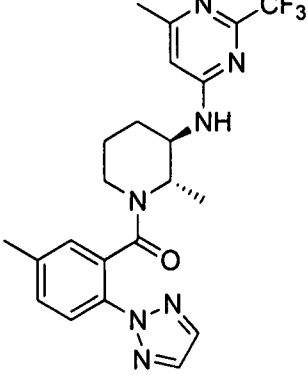
人類食慾素 2 受體 Ca^{2+} 動員分析法(mobilization assay)

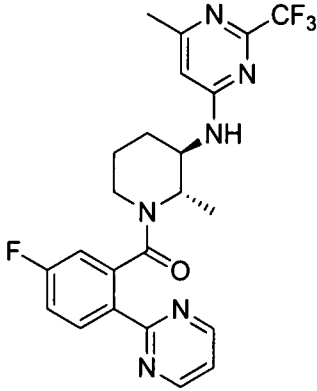
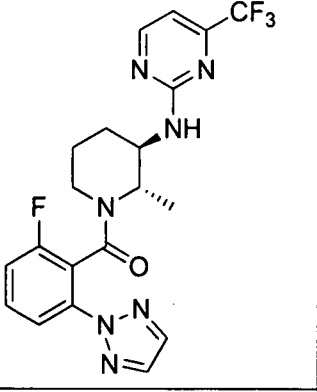
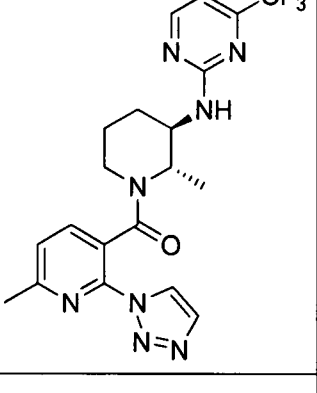
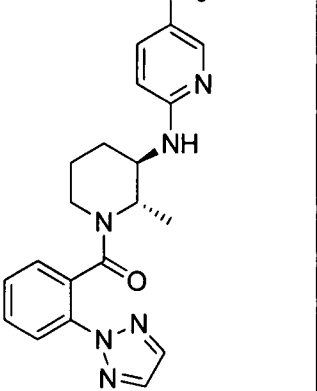
【0414】 使內生表現人類食慾素 2 受體之 PFSK-1 細胞生長至匯合，此係於 RPMI1640 (Hyclone, cat# 30027.02)、10% FBS、1X 青黴素/鏈黴素中進行。將細胞以 5,000 個細胞/孔的密度種在 384 孔 Packard 觀看盤中，並於 37°C 、5% CO_2 下培養過夜。將細胞以 BD Calcium Assay 套組(BD, cat # 640178)於含有 2.5 mM 丙磺舒之 HBSS (Gibco, cat# 14025-092)中染色，並培養於 37°C 、5% CO_2 下 45 min。將細胞用化合物（稀釋於 DMEM/F-12 中）預培養 15-30 分鐘，之後進行促效劑（食慾素 B，100 nM）刺激。利用螢光成像分析儀 (Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA))測量配體誘導的 Ca^{2+} 釋放。功能反應的測量為螢光強度峰值減去基值。產生半最大反應(half-maximal response)的促效劑濃度表示為 EC_{50} 值。利用修正過的 Cheng-Prusoff 校正將拮抗效力值轉換為表觀 pK_B 值。表觀 $\text{pK}_B = -\log \text{IC}_{50}/1+[\text{促效劑濃度}/\text{EC}_{50}]$ 。

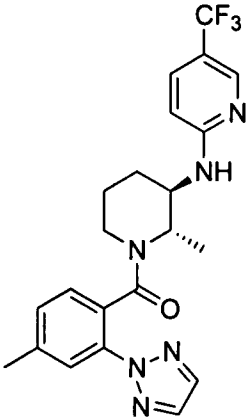
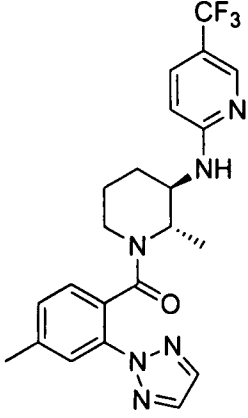
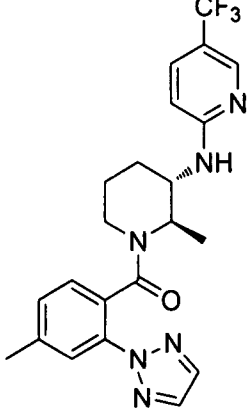
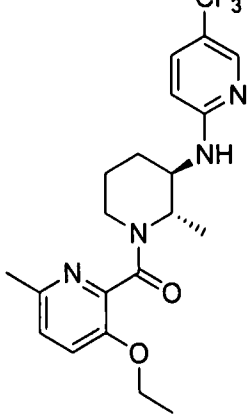
【0415】 較佳本發明化合物係提出於下表 1 中。本發明某些化合物的食慾素受體活性同樣列示於下表中。

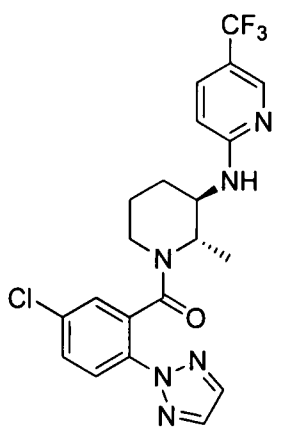
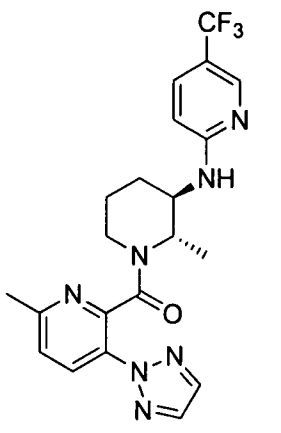
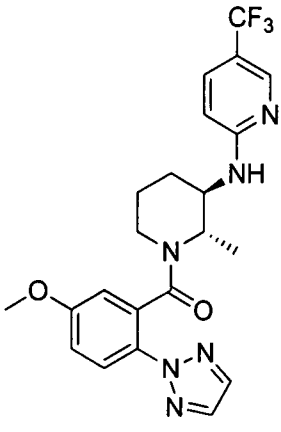
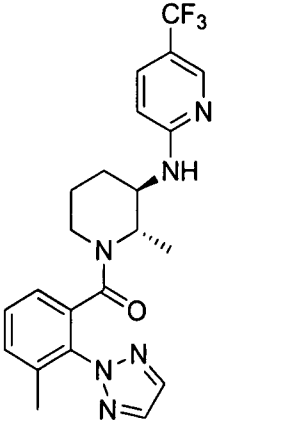
表 1

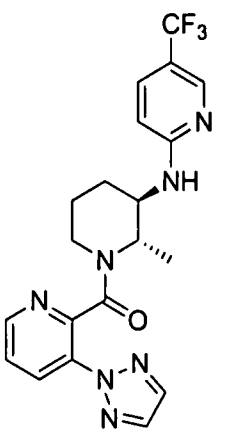
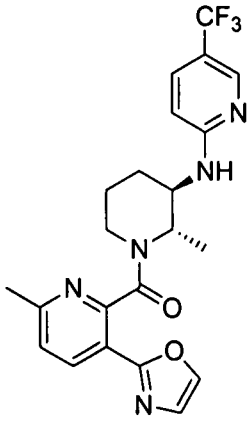
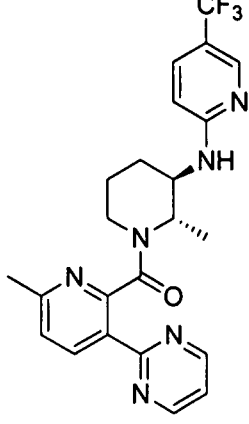
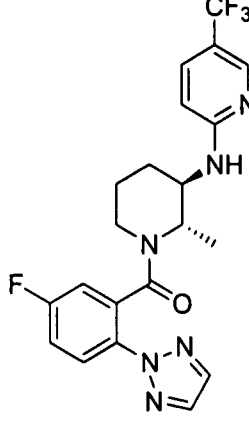
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
1			1034	290	(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
2			400	217	(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
3			1065	260	(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
4			78	40	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

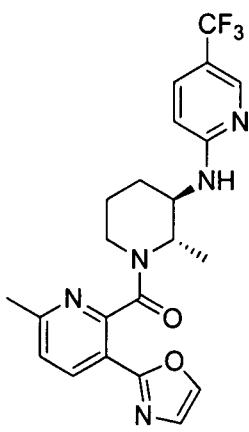
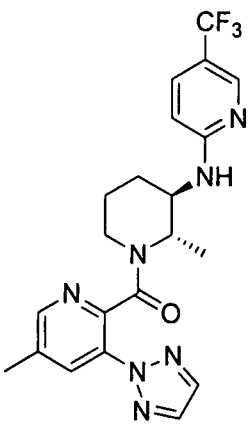
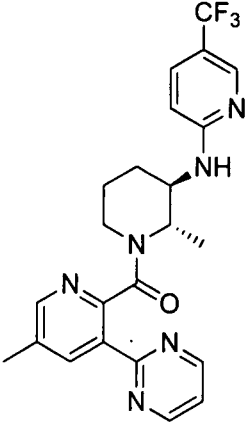
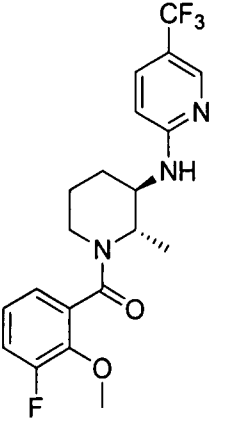
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
5			560	116	(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
6		25	40	25	(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
7			126	228	(±)-反-(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
8			462	587	(±)-反-(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

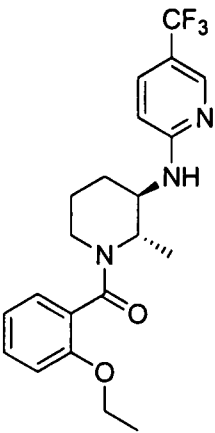
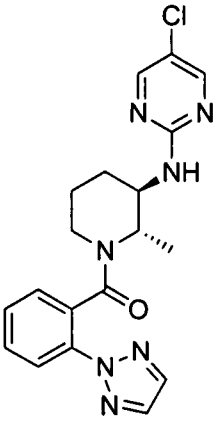
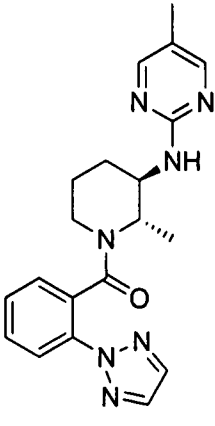
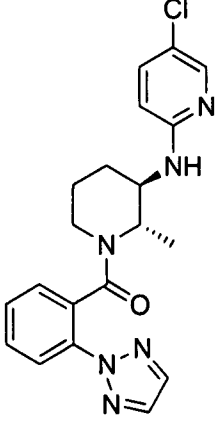
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
9			6708	2054	(±)-反-(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
10			315	144	(±)-反-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
11			8999	634	(±)-反-(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)(2-甲基-3-((4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
12		14	11	332	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

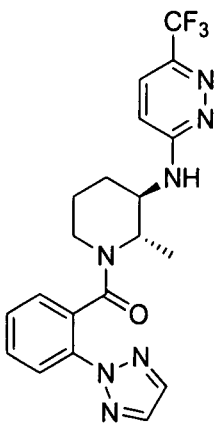
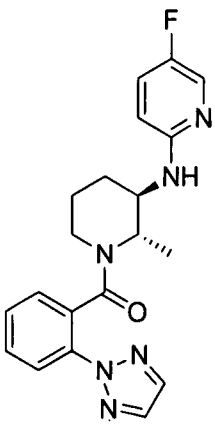
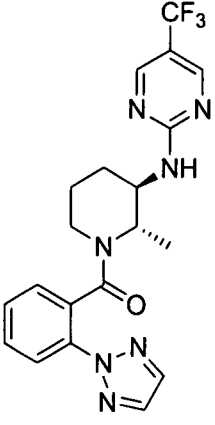
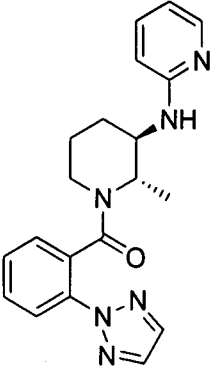
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
13		15	9	920	(±)-反-(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
14		9	7	681	(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
15		8200		>10000	(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2R,3S)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
16		35	38	680	(±)-反-(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

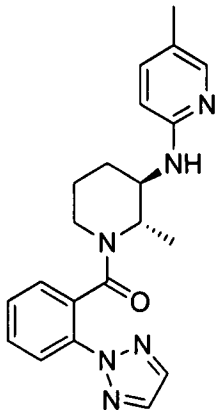
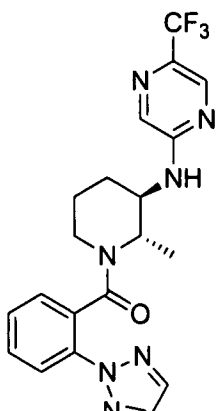
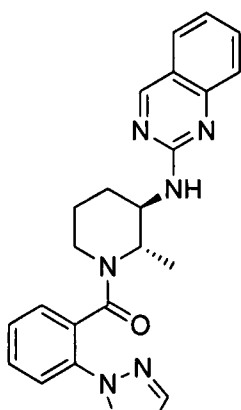
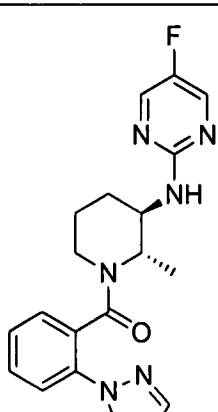
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
17		11	8	221	(±)-反-(5-氯 -2-(2H-1,2,3-三唑-2- 基)苯基)(2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)吡啶 -2-基)胺基)哌啶-1-基) 甲酮
18		13	10	272	(±)-反-(2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)吡啶 -2-基)胺基)哌啶-1- 基)(6-甲基 -3-(2H-1,2,3-三唑-2- 基)吡啶-2-基)甲酮
19		10	10	238	(±)-反-(5-甲氧基 -2-(2H-1,2,3-三唑-2- 基)苯基)(2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)吡啶 -2-基)胺基)哌啶-1-基) 甲酮
20		14	8	150	(±)-反-(3-甲基 -2-(2H-1,2,3-三唑-2- 基)苯基)(2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)吡啶 -2-基)胺基)哌啶-1-基) 甲酮

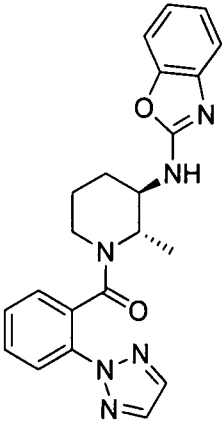
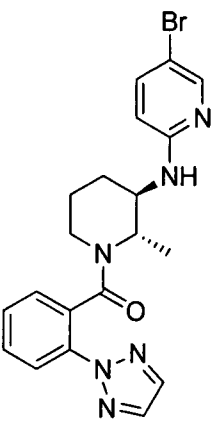
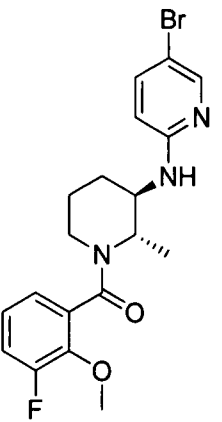
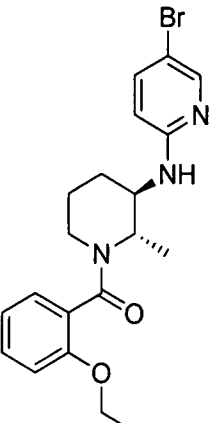
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
21		19	25	595	(±)-反-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
22		33	19	422	(±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
23		36	23	208	(±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
24		8	16	324	(±)-反-(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
25		11	19	190	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
26		11	14	2035	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
27		19	26	91	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
28		496		3900	(±)-反-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

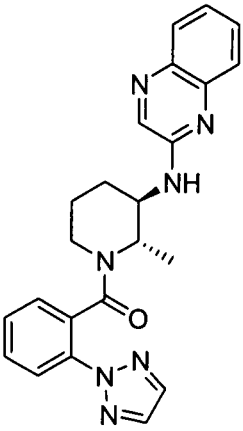
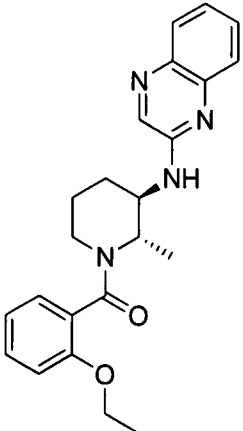
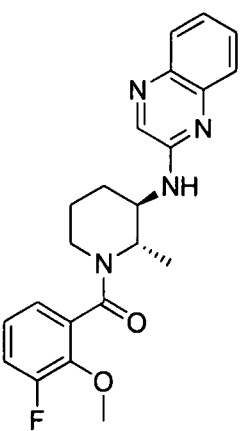
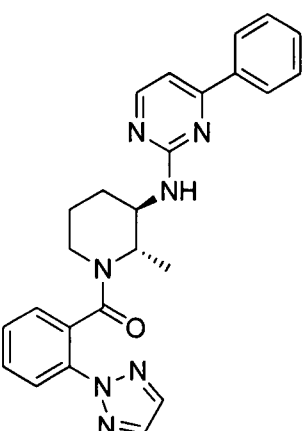
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
29		97	90	1400	(±)-反-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
30		55	54	656	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
31		131	120	508	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-甲基嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
32		34	12	286	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

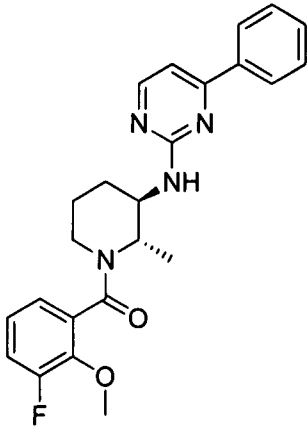
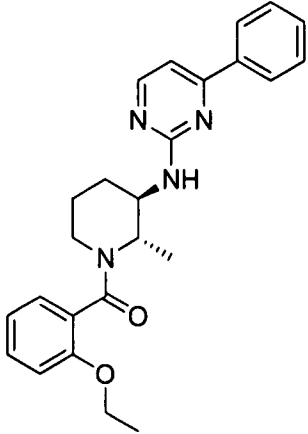
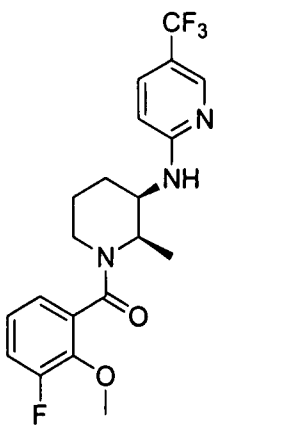
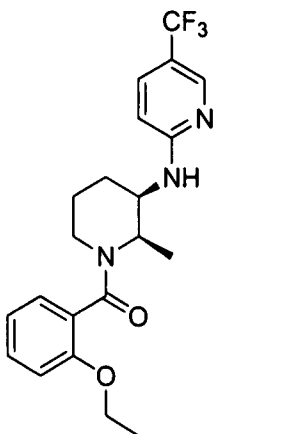
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
33		199	160	4800	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-(三氟甲基)嗒咭-3-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
34		355		700	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
35		20	29	738	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
36		690		1500	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(吡啶-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮

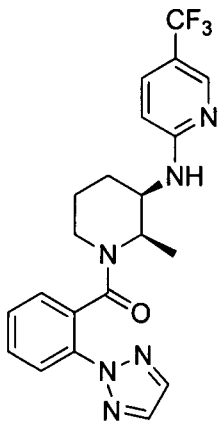
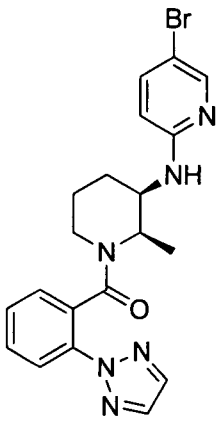
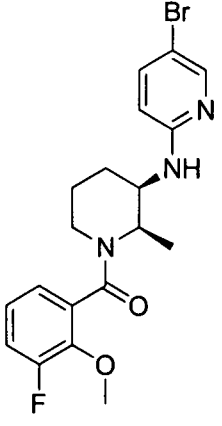
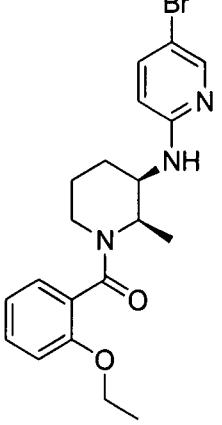
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
37		76	71	824	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-甲基吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
38		18	25	529	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
39		32	12	189	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
40		870		822	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氟嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

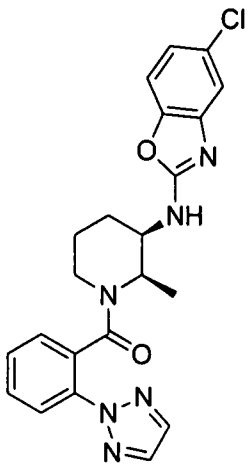
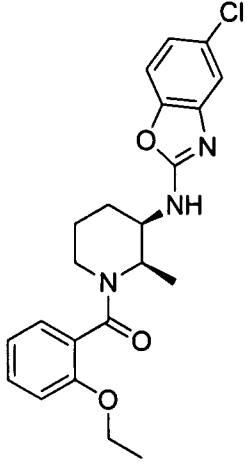
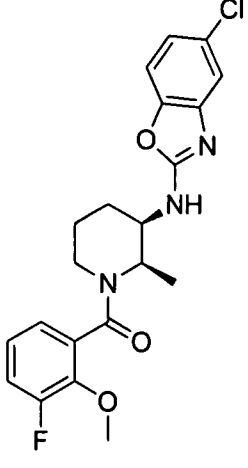
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
41		9	9	284	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-(苯并[d]噁唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
42		11	10	410	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
43		715		4600	(±)-反-(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮
44		82	72	1600	(±)-反-(3-(5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮

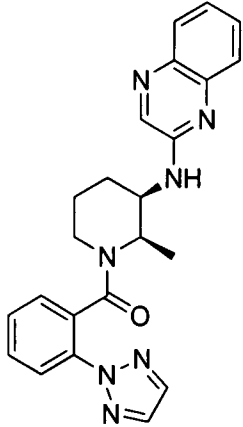
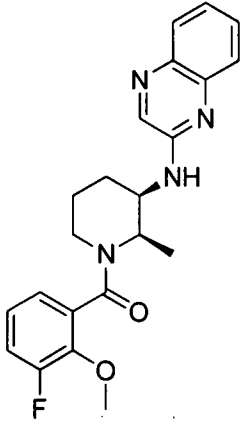
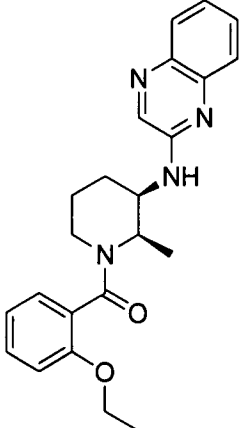
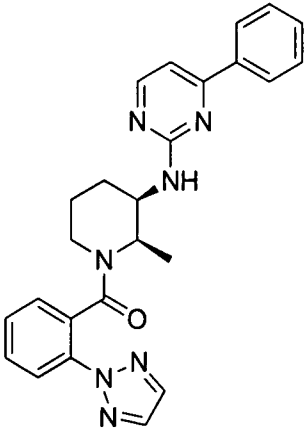
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
45		28	26	281	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
46		185	153	489	(±)-反-(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮
47		373		1300	(±)-反-(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮

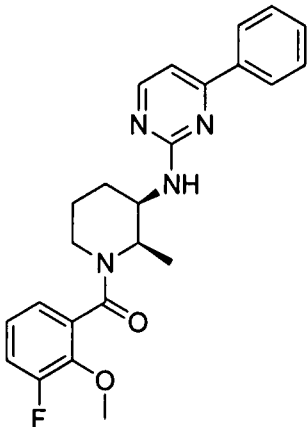
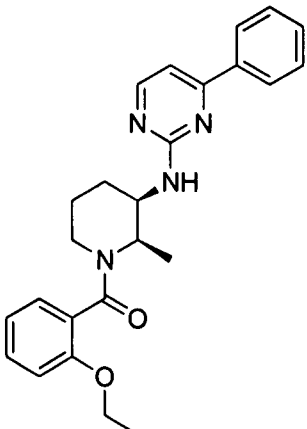
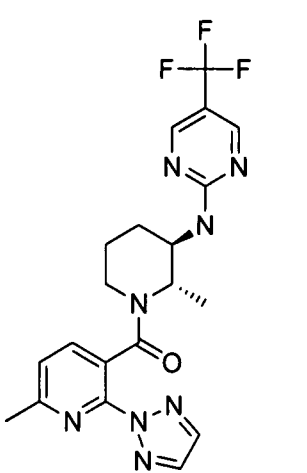
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
48		14	11	96	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
49		95	70	89	(±)-反-((2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
50		396		353	(±)-反-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
51		341		2100	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

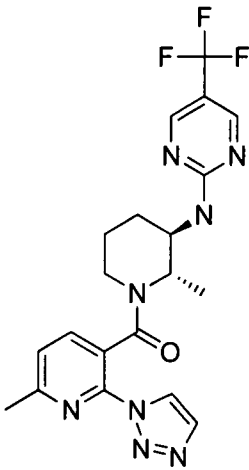
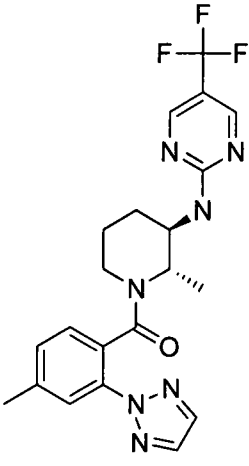
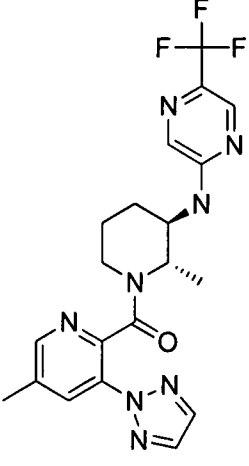
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
52		6200		2700	(±)-反-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘓啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
53		715		58	(±)-反-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘓啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
54		4500		>1000 0	(±)-順-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
55		1200		>1000 0	(±)-順-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

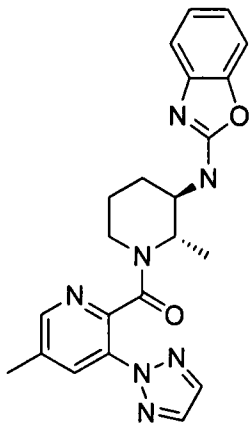
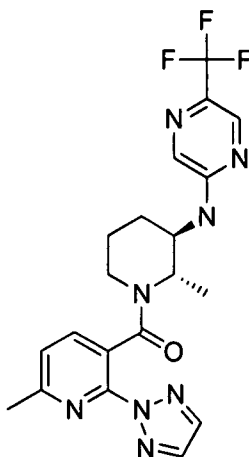
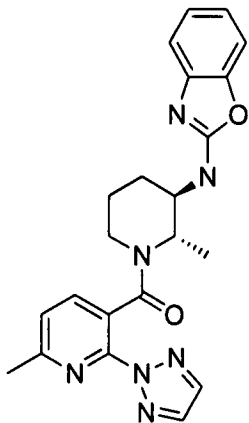
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
56		128	112	3600	(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
57		720		>1000 0	(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
58		>1000 0		>1000 0	(±)-順-(3-(5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮
59		1800		>1000 0	(±)-順-(3-(5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮

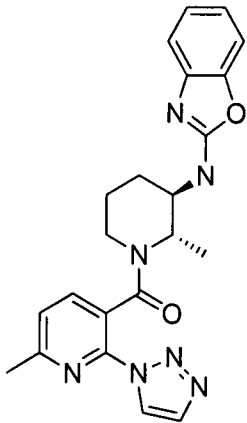
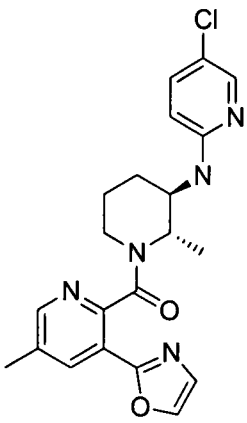
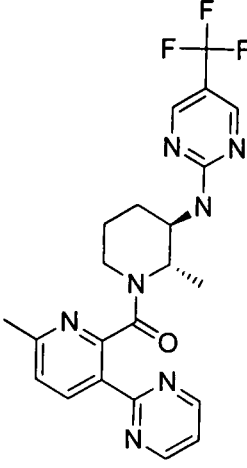
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
60		>1000 0		>1000 0	(±)-順-((2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
61		1100		2500	(±)-順-(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮
62		1800		5700	(±)-順-(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮

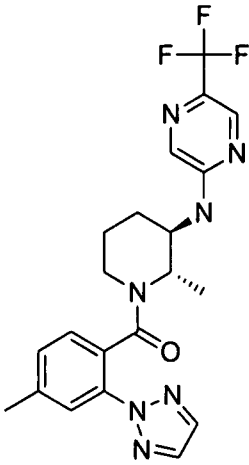
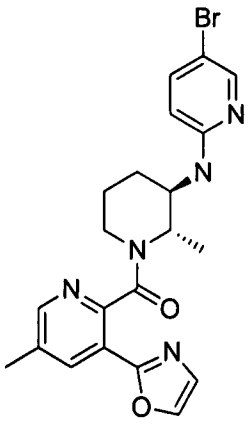
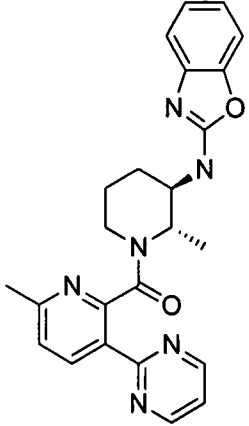
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
63		3300		>1000 0	(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
64		1100		1300	(±)-順-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
65		314		295	(±)-順-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
66		570		1800	(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

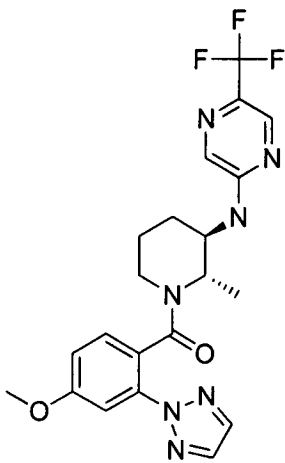
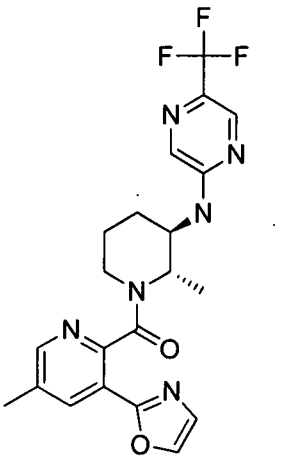
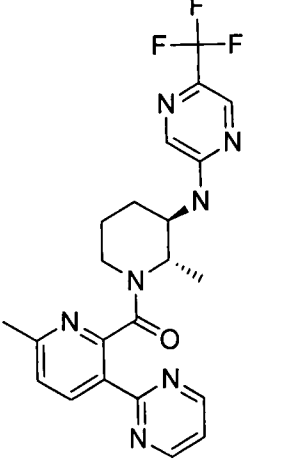
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
67		840		>1000 0	(±)-順-(3-氟-2-甲氧基 苯基)(2-甲基-3-((4-苯 基嘧啶-2-基)胺基)哌 啶-1-基)甲酮
68		1400		>1000 0	(±)-順-(2-乙氧基苯 基)(2-甲基-3-((4-苯 基嘧啶-2-基)胺基)哌 啶-1-基)甲酮
69		70	112	>1000 0	(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三 唑-2-基)吡啶-3- 基)((2S,3R)-2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)嘧 啶-2-基)胺基)哌啶-1-基) 甲酮

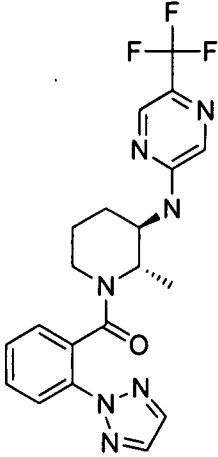
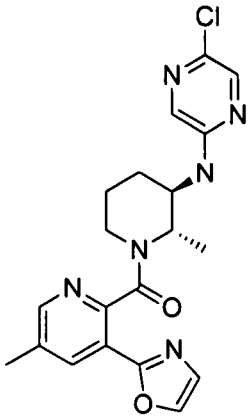
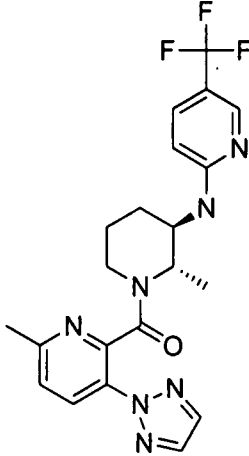
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
70		170	165	7501	(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
71		10	12	1500	(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
72		24	33	4025	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嘓-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
73		7	21	1889	((2S,3R)-3-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
74		40	52	>1000 0	(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)甲酮
75		23	40	9499	((2S,3R)-3-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮

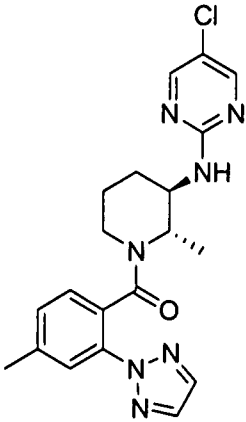
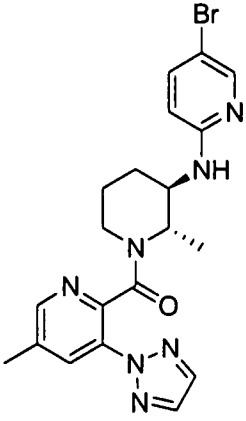
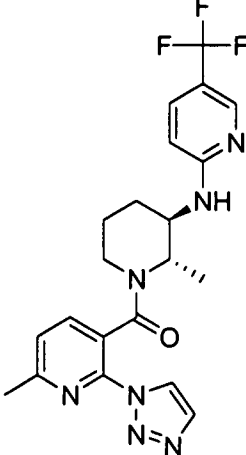
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
76		54	62	1300	((2S,3R)-3-(苯并[d]呋唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)甲酮
77		36	55	4018	((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
78		30	57	436	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

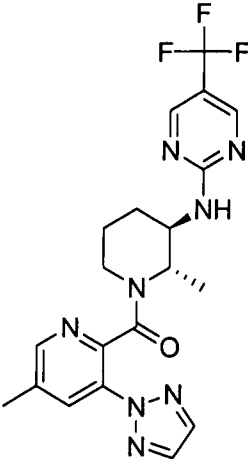
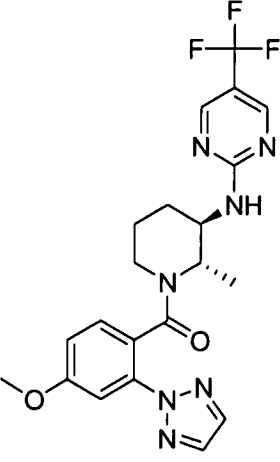
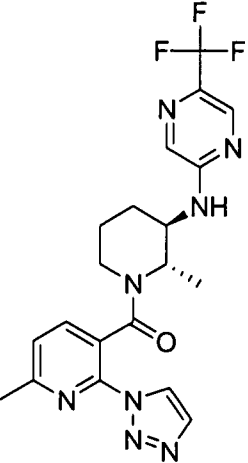
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
79		8	7	1300	(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
80		29	24	4900	((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
81		14	23	100	((2S,3R)-3-(苯并[d]噁唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

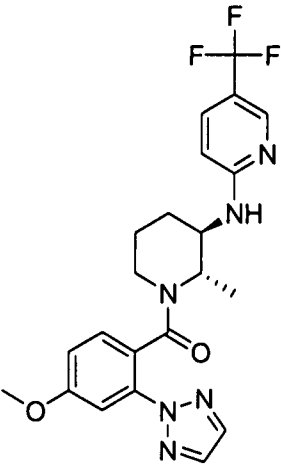
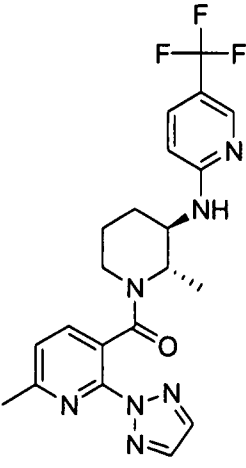
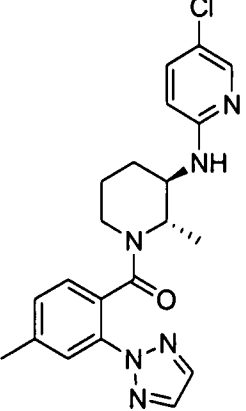
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
82		53	58	6400	(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
83		57	53	7000	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(咪唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
84		23	28	173	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

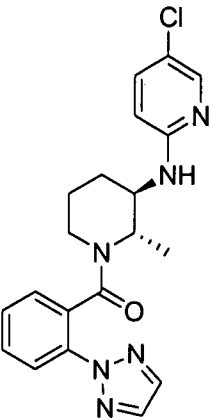
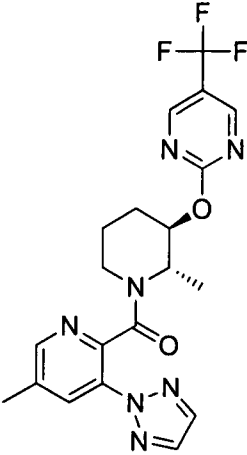
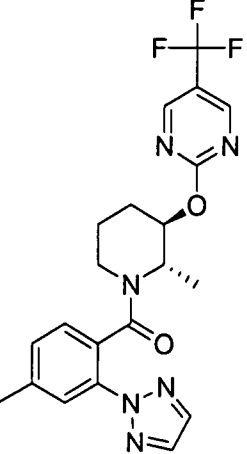
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
85		8	10	210	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
86		213	249	>1000 0	((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
87		7	12	154	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

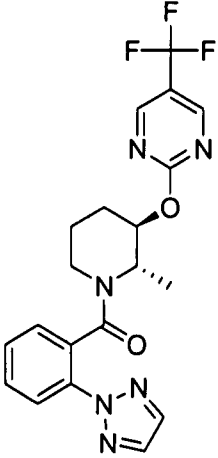
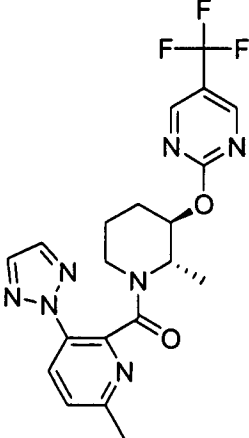
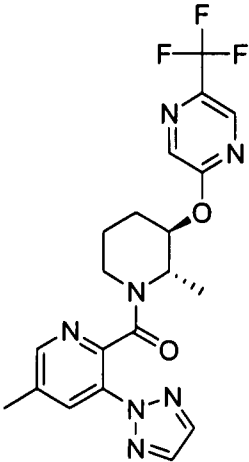
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
88		13	25	3300	((2S,3R)-3-(苯并[d]噁唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
89		14	10	371	(5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
90		20	19	486	(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

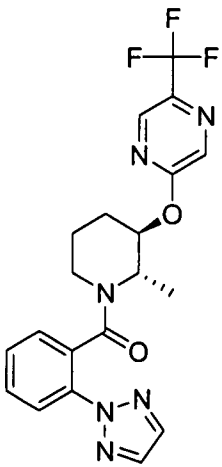
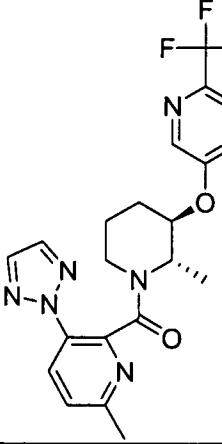
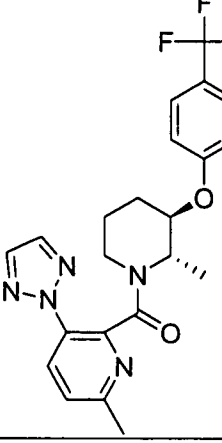
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
91		32	48	2100	((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
92		19	18	4200	((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
93		52	38	2700	(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

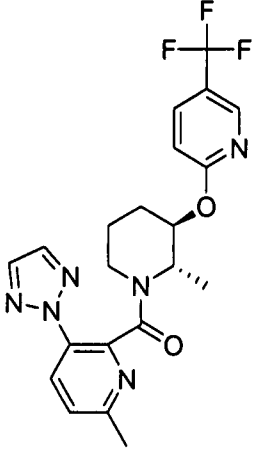
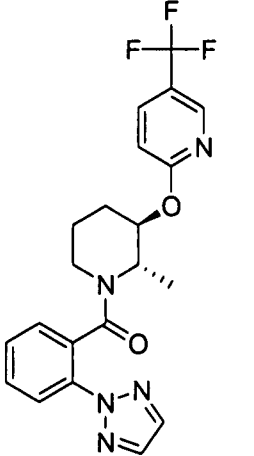
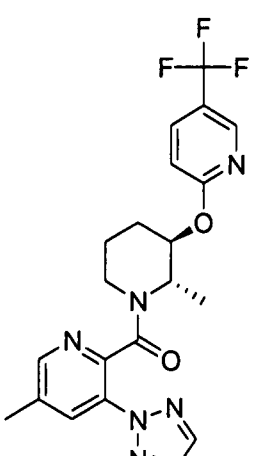
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
94		38	25	>1000 0	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
95		81	103	>1000 0	(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
96		81	47	3900	(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

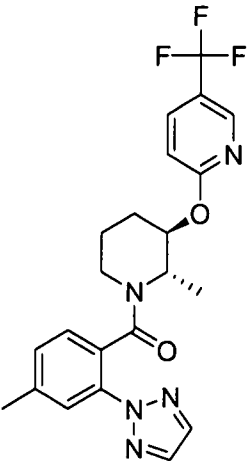
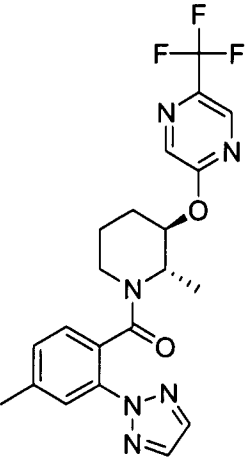
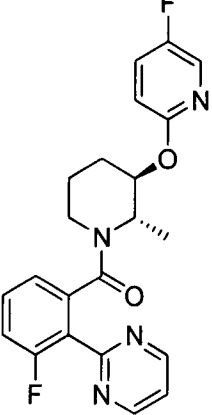
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
97		44	32	6100	(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
98		26	12	>1000 0	(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
99		23	15	1400	((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮

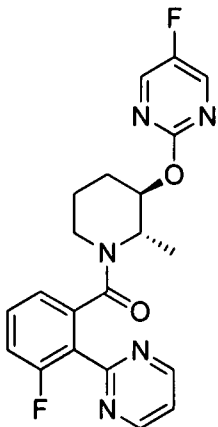
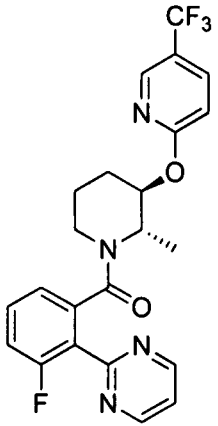
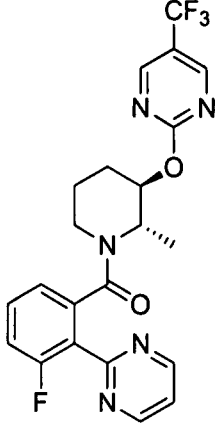
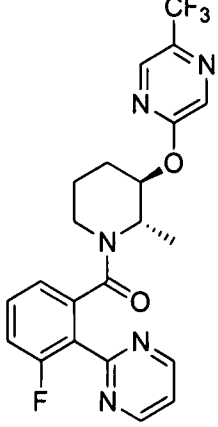
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
100		8	12	207	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
101		215	446	>1000 0	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
102		28	25	5200	(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

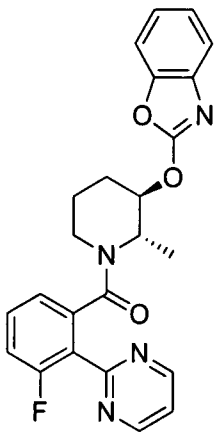
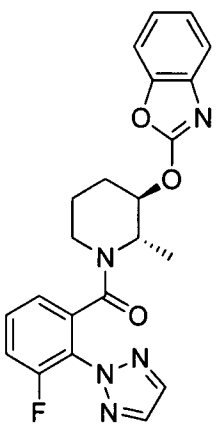
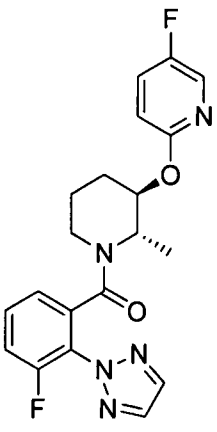
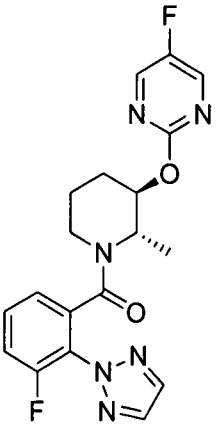
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
103		44	97	2300	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
104		119	173	>1000 0	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
105					((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

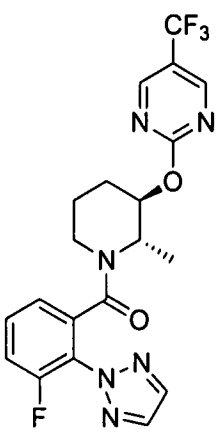
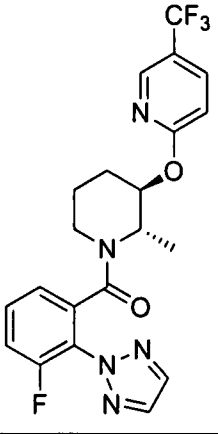
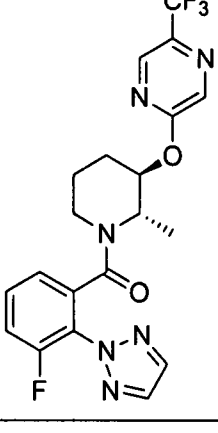
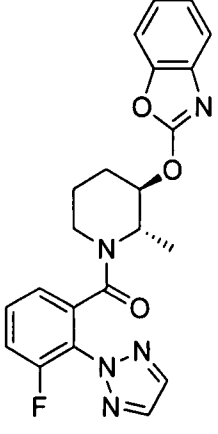
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
106					(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
107					((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
108					((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

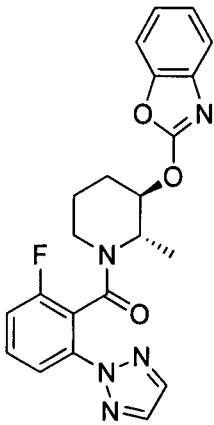
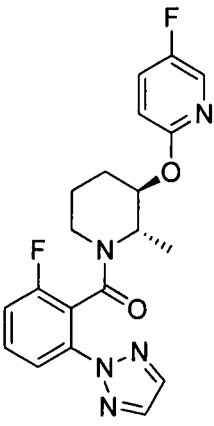
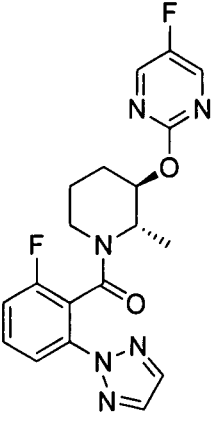
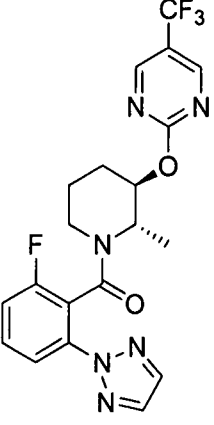
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
109					(±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
110					(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
111					((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

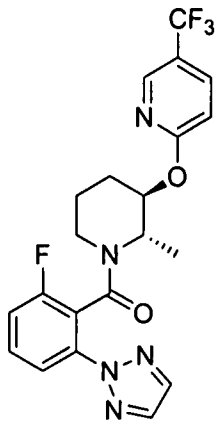
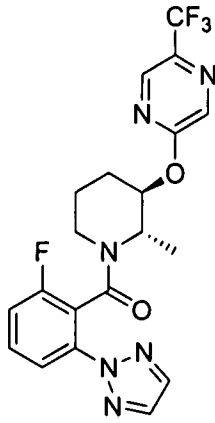
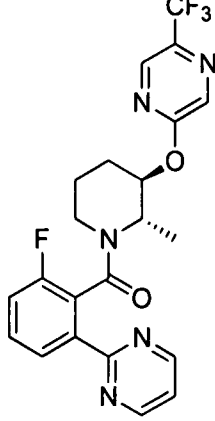
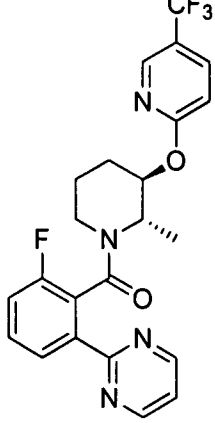
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
112		8	12	562	(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
113					(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
114					(3-氟-2-(吡啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
115					(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
116					(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
117					(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
118					(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

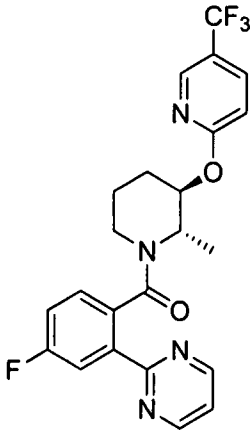
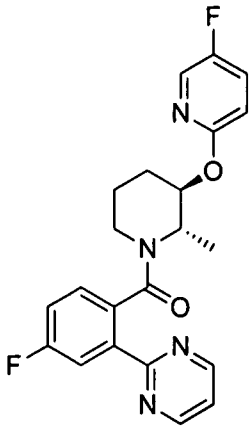
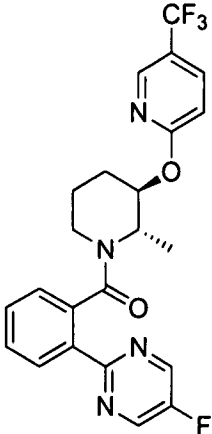
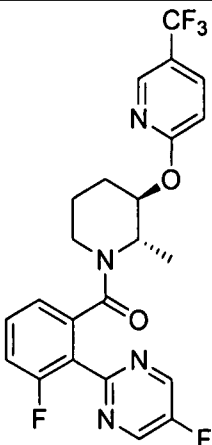
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
119					((2S,3R)-3-(苯并[d]呋唑-2-基氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(吡啶-2-基)苯基)甲酮
120					((2S,3R)-3-(苯并[d]呋唑-2-基氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
121					(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
122					(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟咪唑-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

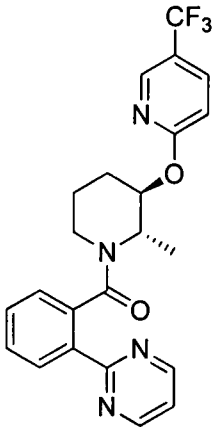
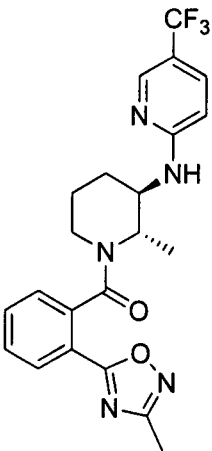
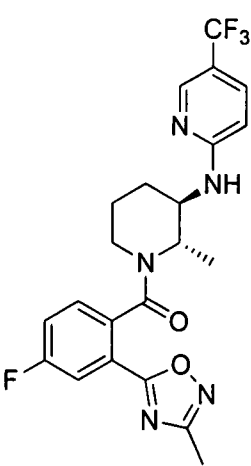
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
123					(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
124					(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
125					(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
126					((2S,3R)-3-(苯并[d]噁唑-2-基氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮

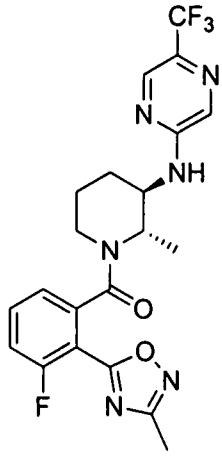
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
127					((2S,3R)-3-(苯并[d]呋 唑-2-基氧基)-2-甲基哌 啶-1-基)(2-氟 -6-(2H-1,2,3-三唑-2- 基)苯基)甲酮
128					(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑 -2-基)苯 基)((2S,3R)-3-((5-氟吡 啶-2-基)氧基)-2-甲基 哌啶-1-基)甲酮
129					(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑 -2-基)苯 基)((2S,3R)-3-((5-氟嘧 啶-2-基)氧基)-2-甲基 哌啶-1-基)甲酮
130					(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑 -2-基)苯基)((2S,3R)-2- 甲基-3-((5-(三氟甲基) 嘧啶-2-基)氧基)哌啶 -1-基)甲酮

實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
131					(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
132					(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
133					(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
134					(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
135					(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
136					(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
137					(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
138					(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

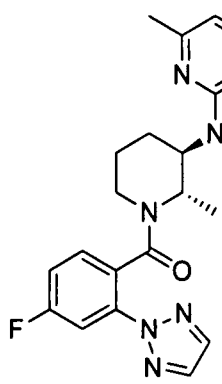
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
139					(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
140					(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
141					(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
142					(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

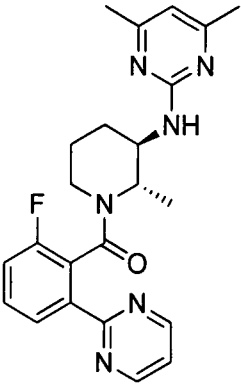
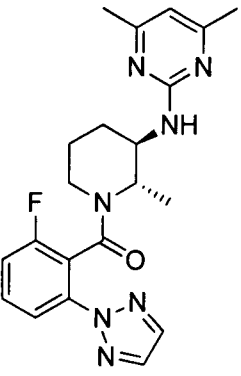
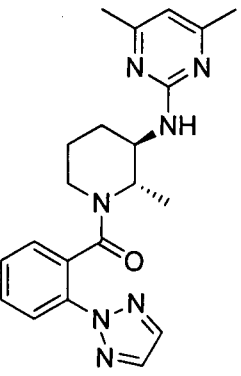
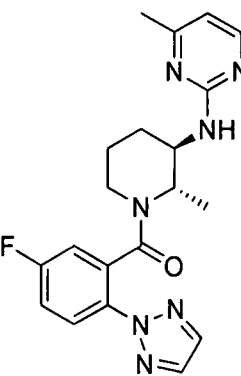
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
143					((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
144					(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
145					(4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

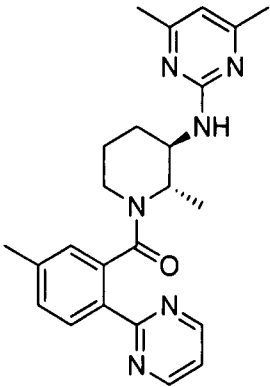
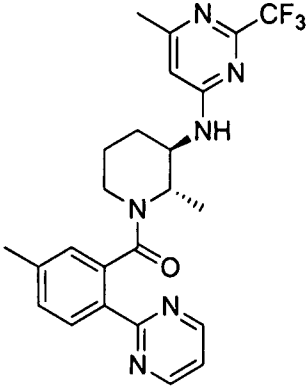
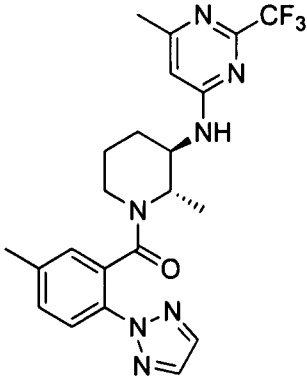
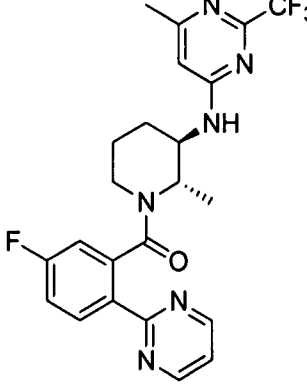
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名稱
146					(3-氟-2-(3-甲基-1,2,4- 嘔二唑-5-基)苯 基)((2S,3R)-2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)吡 啶-2-基)胺基)吡啶-1- 基)甲酮

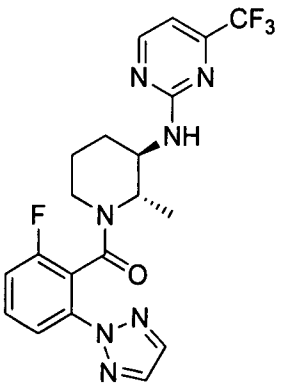
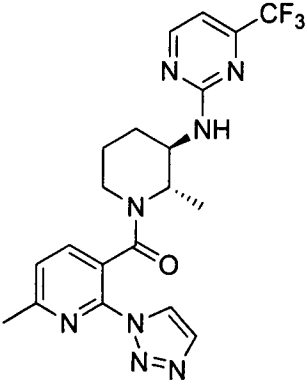
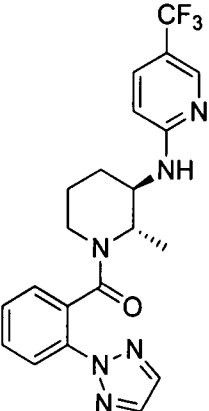
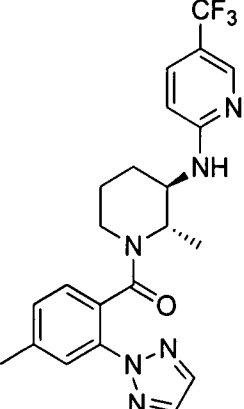
【0416】 本發明之較佳化合物列示於下表 2。本發明某些化合物的食慾素受體活性額外測試數據也列示於表 2 中。

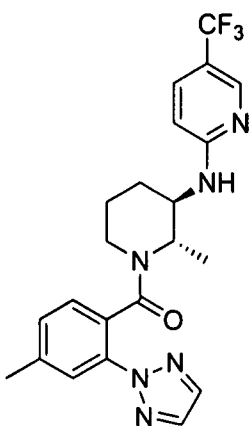
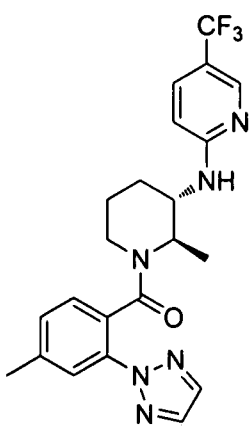
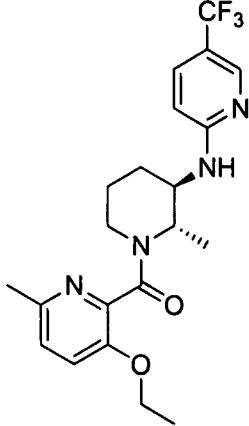
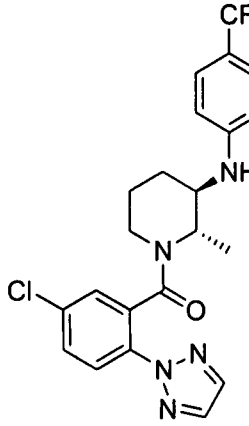
表 2

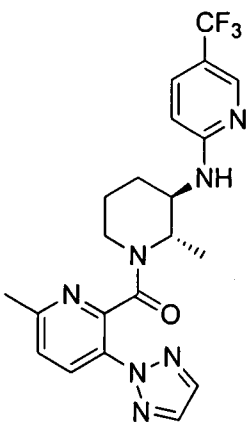
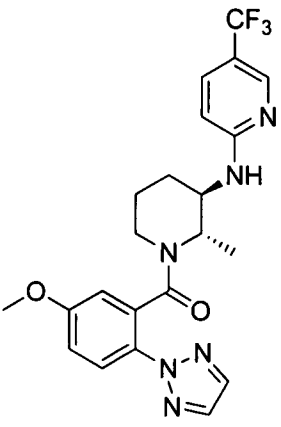
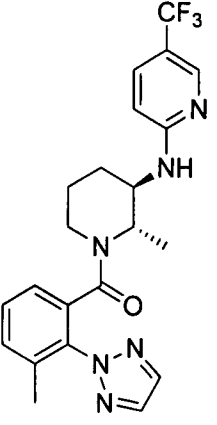
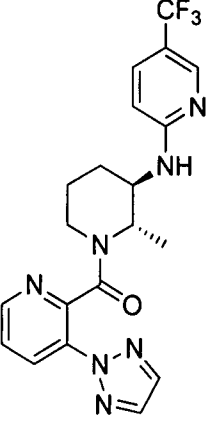
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
1			1034	290	(±)-反-(3-((4,6-二甲基 嘔啶-2-基)胺基)-2-甲 基吡啶-1-基)(4-氟 -2-(2H-1,2,3-三唑-2- 基)苯基)甲酮

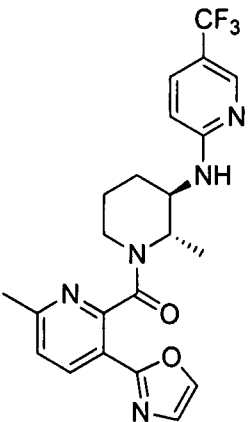
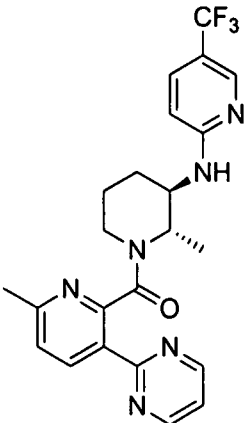
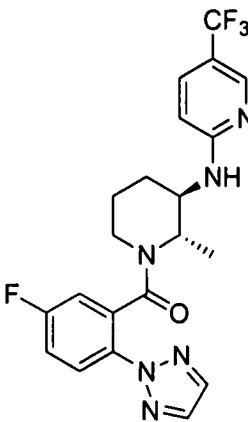
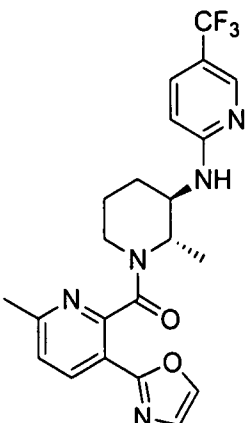
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
2			400	217	(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
3			1065	260	(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
4			78	40	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
5			560	116	(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮

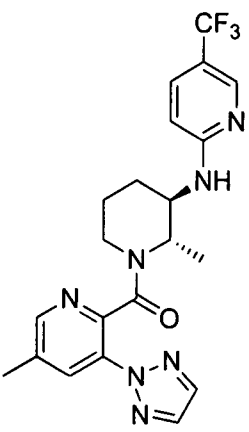
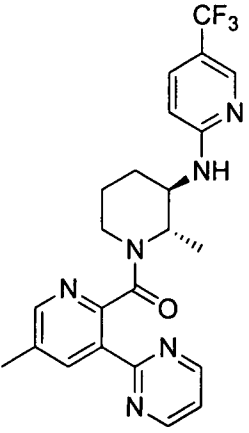
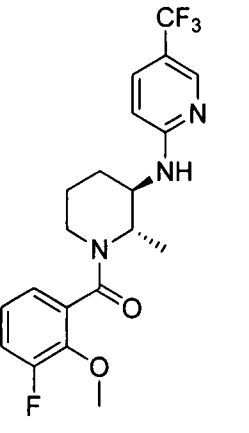
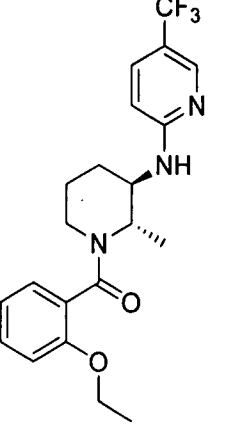
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
6		25	40	27	(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
7			127	243	(±)-反-(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
8			466	590	(±)-反-(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
9			7000	2256	(±)-反-(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

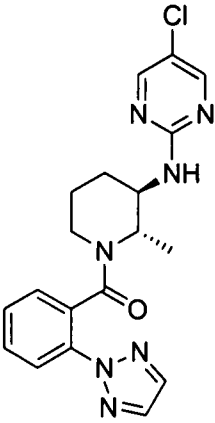
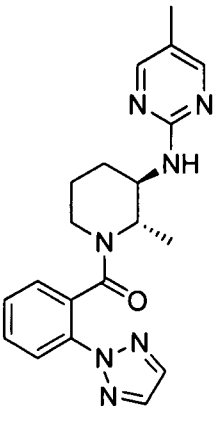
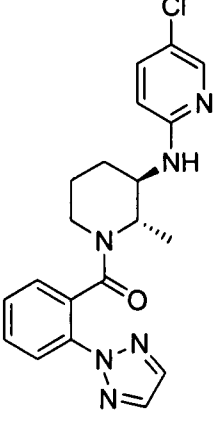
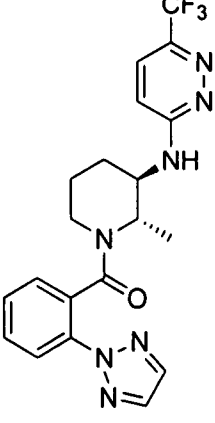
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
10			315	144	(±)-反-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
11			9000	634	(±)-反-(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)(2-甲基-3-((4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
12		16	16	437	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
13		16	9	923	(±)-反-(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

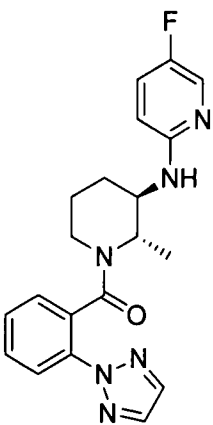
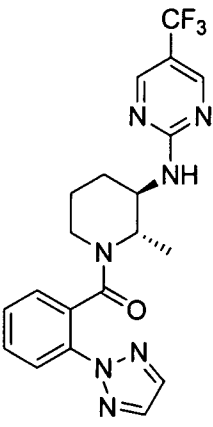
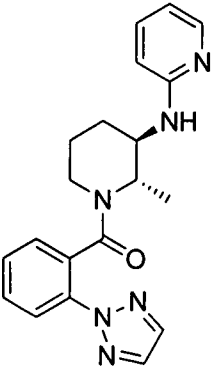
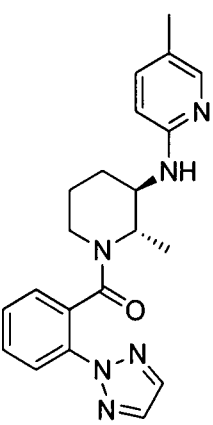
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
14		9	7	687	(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
15		8200		>10000	(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2R,3S)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
16		35	38	680	(±)-反-(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
17		11	8	221	(±)-反-(5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

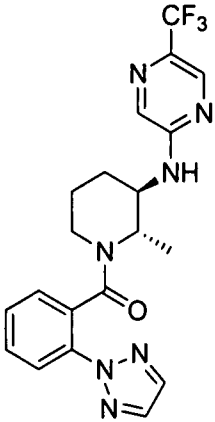
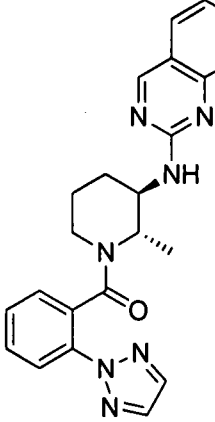
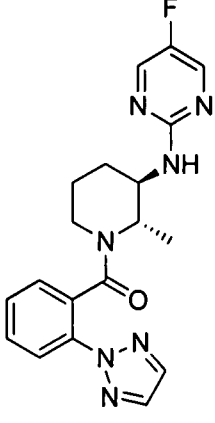
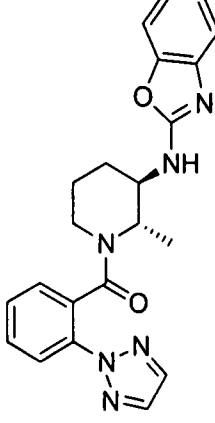
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
18		13	10	272	(±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
19		10	10	239	(±)-反-(5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
20		14	8	150	(±)-反-(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
21		19	25	595	(±)-反-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

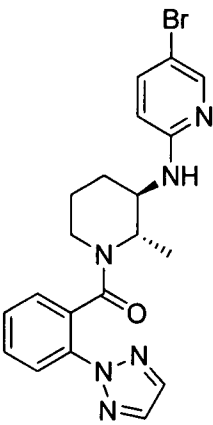
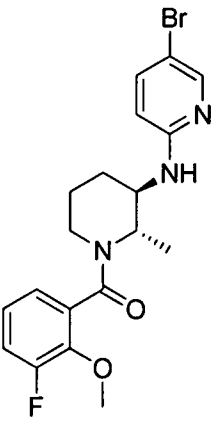
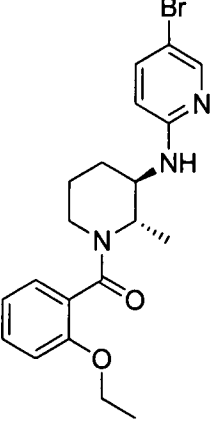
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
22		36	21	422	(±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
23		36	23	208	(±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
24		8	16	324	(±)-反-(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
25		12	19	191	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(呋唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

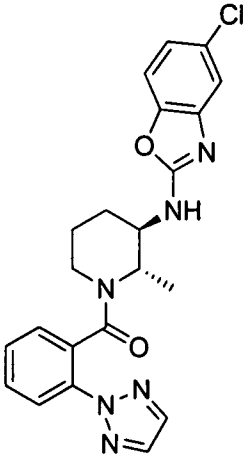
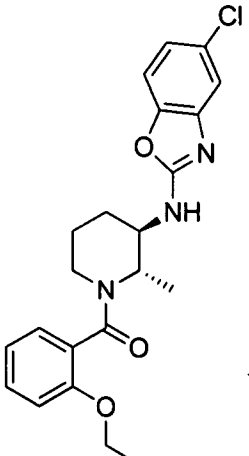
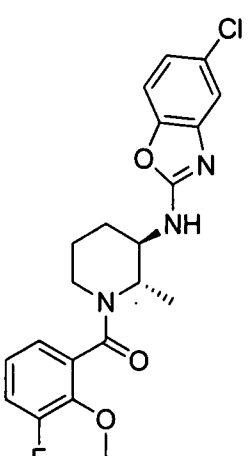
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
26		12	16	2367	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
27		19	26	91	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
28		496		3900	(±)-反-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
29		97	90	1400	(±)-反-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

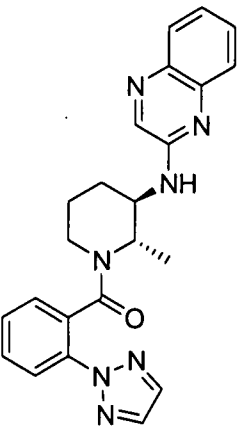
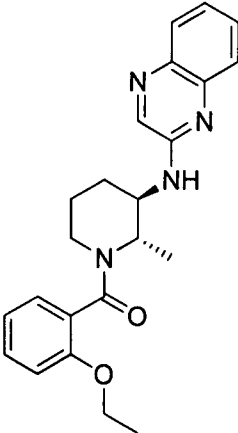
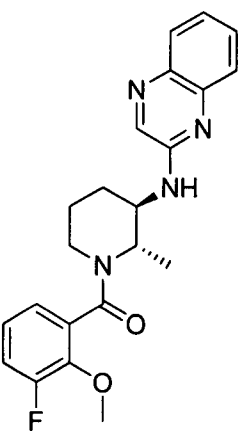
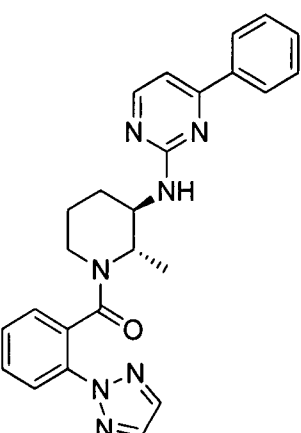
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
30		55	54	656	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
31		131	120	508	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-甲基嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
32		34	12	286	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
33		199	160	4800	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-(三氟甲基)嗒咩-3-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

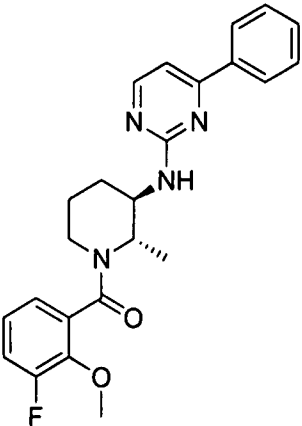
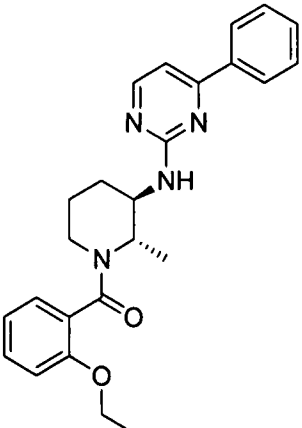
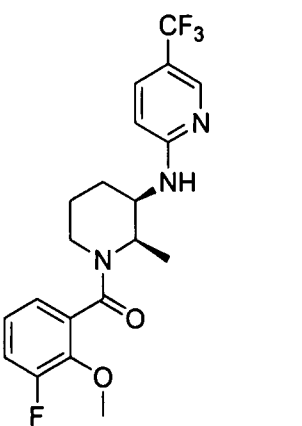
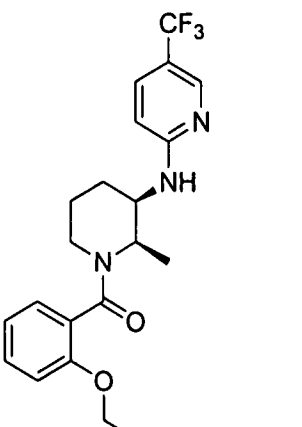
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
34		355		700	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
35		20	29	738	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
36		690		1500	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(吡啶-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
37		76	71	824	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-甲基吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

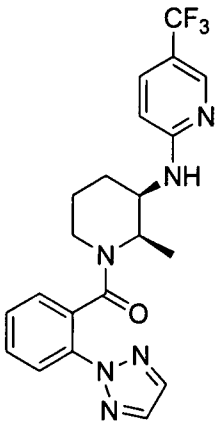
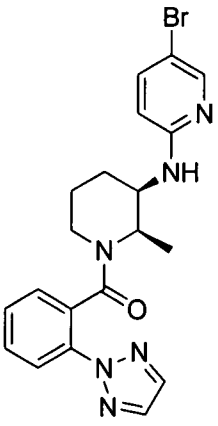
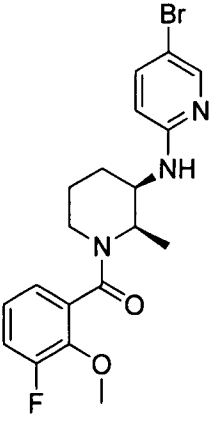
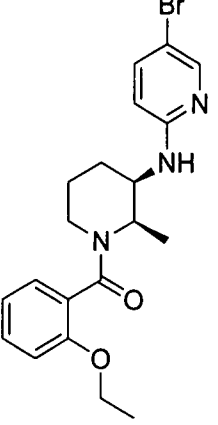
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
38		18	25	529	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
39		32	12	189	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
40		870		822	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氟嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
41		9	9	284	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-(苯并[d]呋喃-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

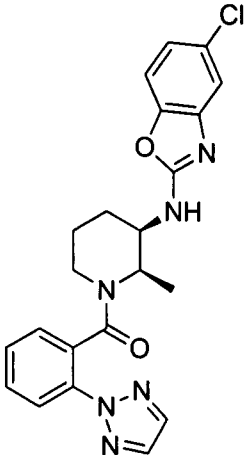
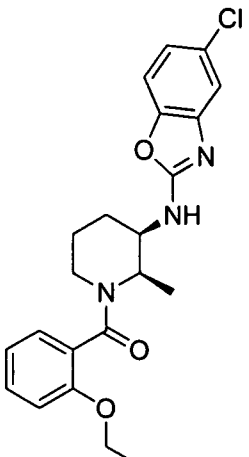
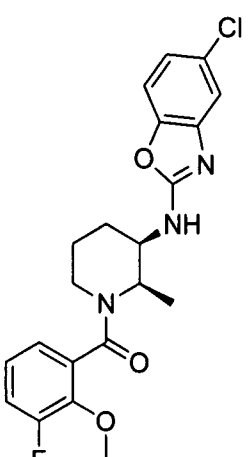
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
42		11	10	410	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
43		715		4600	(±)-反-(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮
44		82	72	1600	(±)-反-(3-(5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮

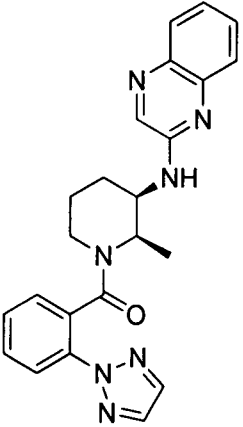
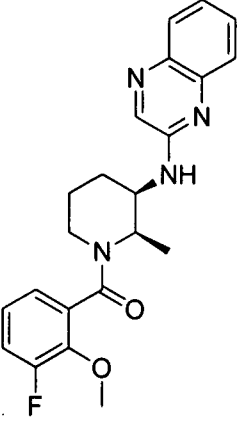
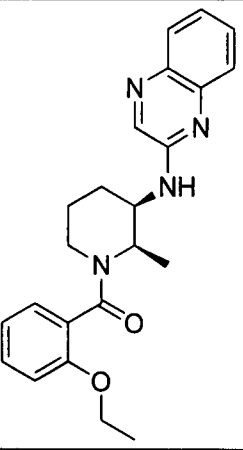
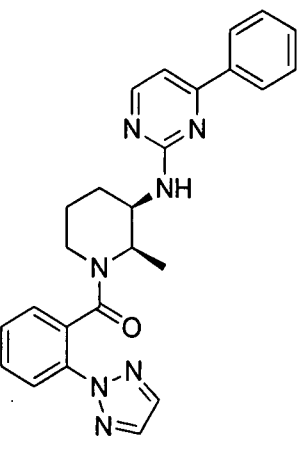
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
45		28	26	281	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
46		185	153	489	(±)-反-(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮
47		373		1300	(±)-反-(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮

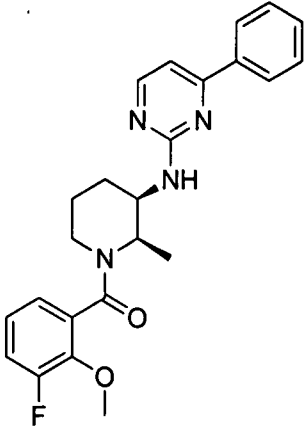
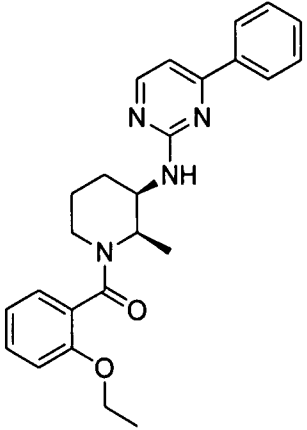
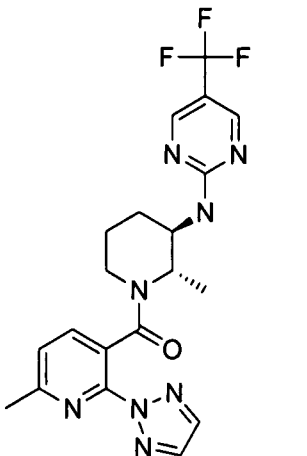
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
48		14	11	96	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
49		95	70	89	(±)-反-((2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
50		396		353	(±)-反-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
51		341		2100	(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

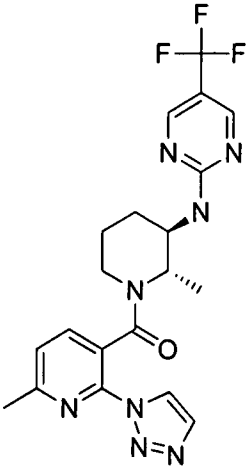
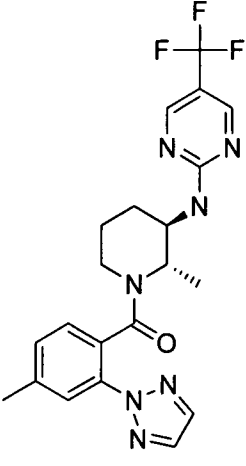
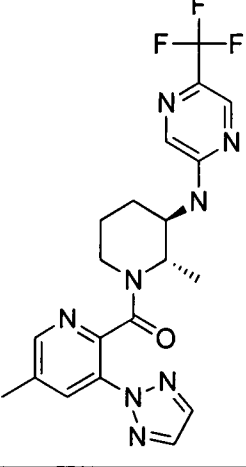
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
52		6200		2700	(±)-反-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘍啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
53		715		58	(±)-反-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘍啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
54		4500		>10000	(±)-順-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
55		1200		>10000	(±)-順-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

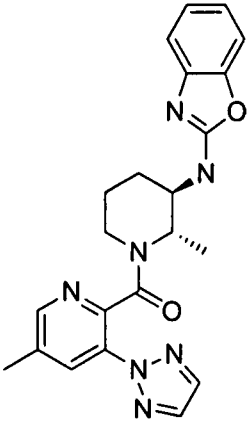
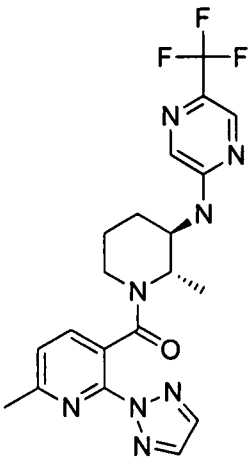
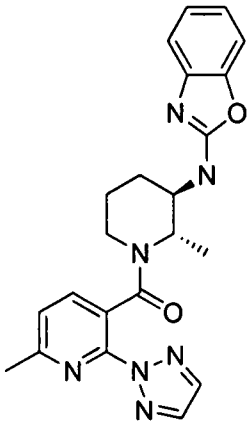
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
56		128	112	3600	(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
57		720		>100 00	(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
58		>100 00		>100 00	(±)-順-(3-(5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮
59		1800		>100 00	(±)-順-(3-(5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮

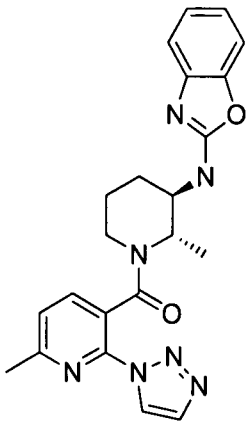
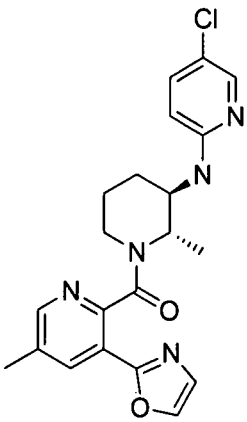
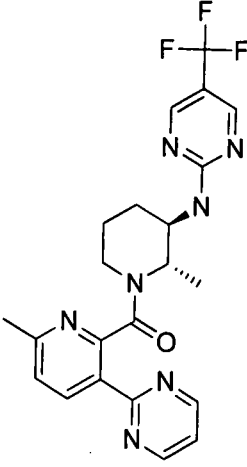
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
60		>100 00		>100 00	(±)-順-((2-((2H-1,2,3-三 唑-2-基)苯基)(3-((5-氯 苯并[d]呋唑-2-基)胺 基)-2-甲基哌啶-1-基) 甲酮
61		1100		2500	(±)-順-(3-((5-氯苯并[d] 呋唑-2-基)胺基)-2-甲 基哌啶-1-基)(2-乙氧基 苯基)甲酮
62		1800		5700	(±)-順-(3-((5-氯苯并[d] 呋唑-2-基)胺基)-2-甲 基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲 氧基苯基)甲酮

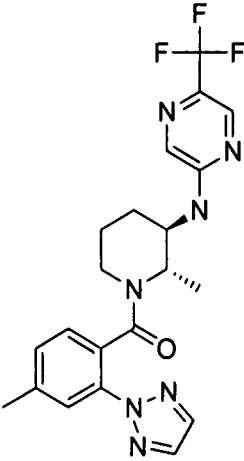
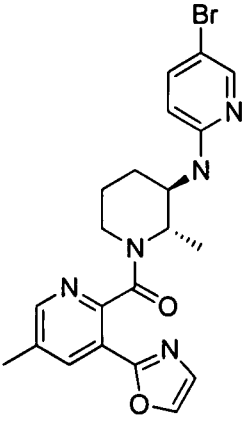
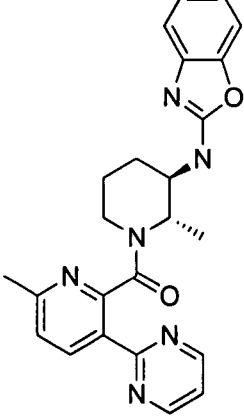
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
63		3300		>100 00	(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
64		1100		1300	(±)-順-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
65		314		295	(±)-順-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
66		570		1800	(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘓啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

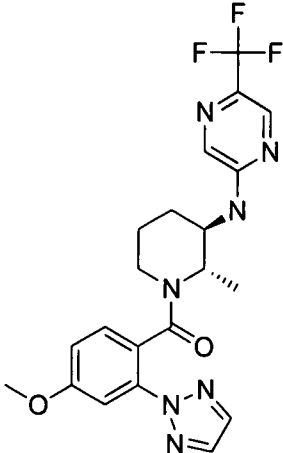
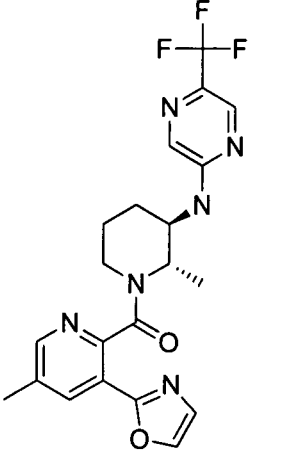
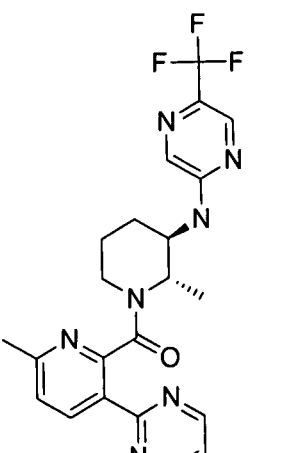
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
67		840		>100 00	(±)-順-(3-氟-2-甲氧基 苯基)(2-甲基-3-((4-苯 基嘧啶-2-基)胺基)哌啶 -1-基)甲酮
68		1400		>100 00	(±)-順-(2-乙氧基苯 基)(2-甲基-3-((4-苯 基嘧啶-2-基)胺基)哌啶 -1-基)甲酮
69		70	112	>100 00	(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三 唑-2-基)吡啶-3- 基)((2S,3R)-2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)嘧啶 -2-基)胺基)哌啶-1-基) 甲酮

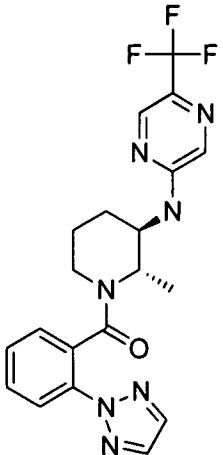
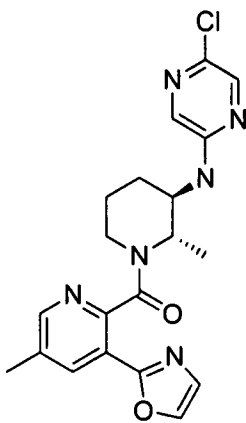
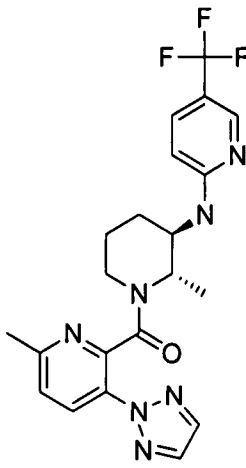
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
70		170	165	7500	(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
71		10	12	1500	(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
72		24	33	4050	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

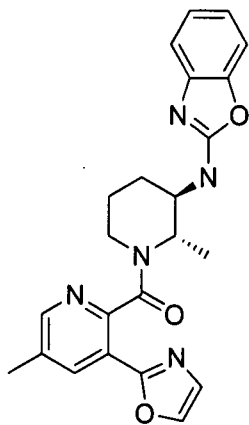
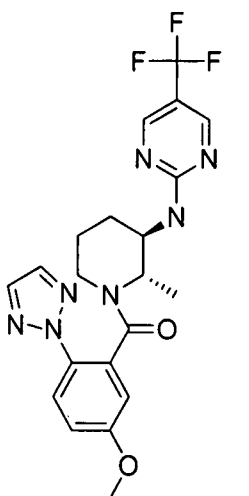
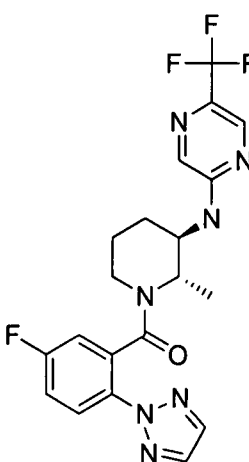
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
73		8	22	2267	((2S,3R)-3-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
74		40	52	>10000	(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
75		22	42	8950	((2S,3R)-3-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮

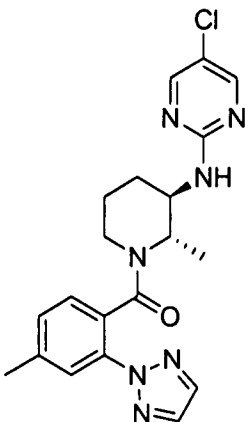
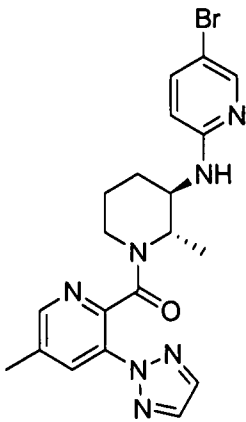
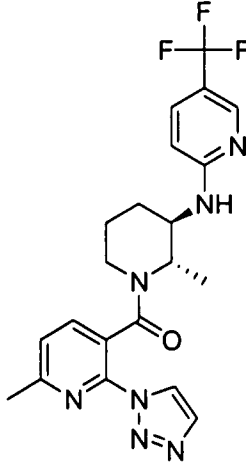
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
76		54	62	1300	((2S,3R)-3-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)甲酮
77		41	60	4233	((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
78		30	57	436	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

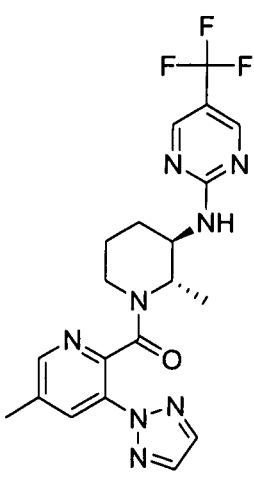
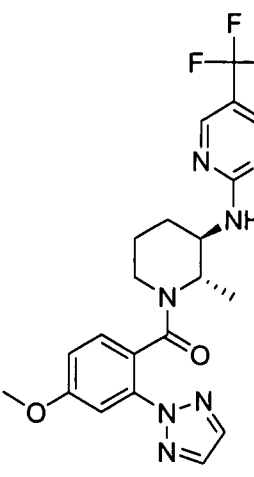
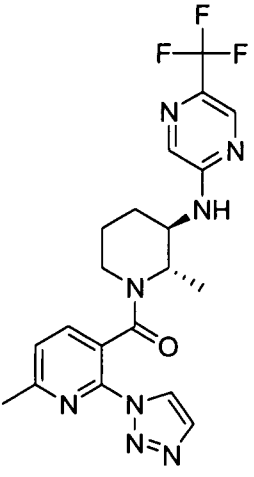
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
79		8	7	1300	(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
80		29	24	4900	((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
81		14	23	100	((2S,3R)-3-(苯并[d]噁唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

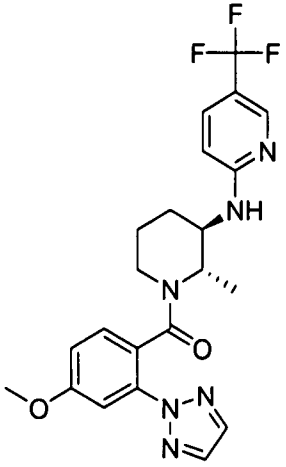
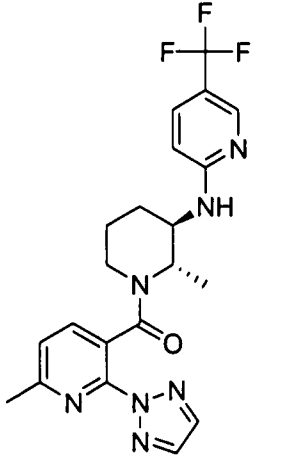
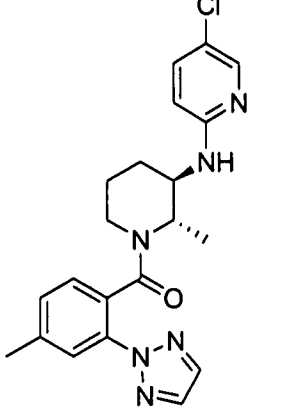
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
82		53	58	6400	(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
83		57	53	7000	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
84		23	28	173	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

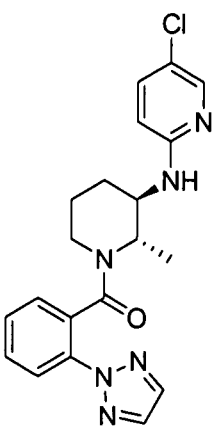
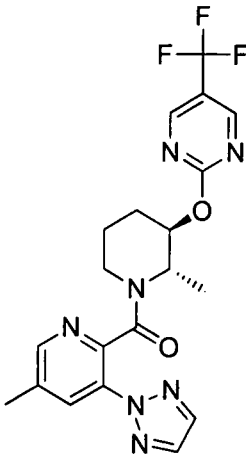
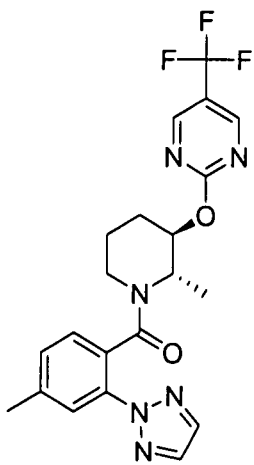
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
85		8	10	210	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
86		213	249	>100 00	((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
87		7	12	154	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

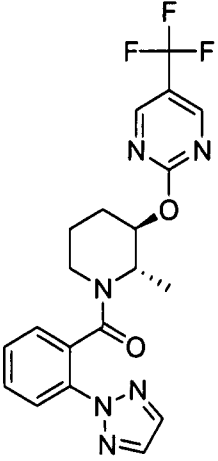
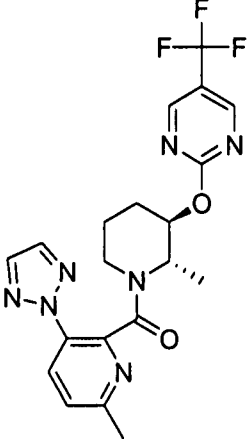
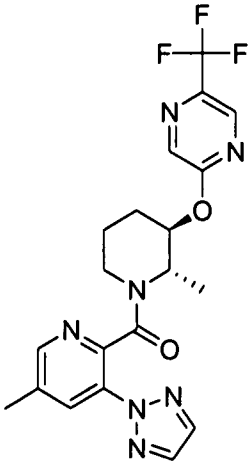
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
88		13	25	3300	((2S,3R)-3-(苯并[d]噁唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
89		11	9	422	(5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)咪唑-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
90		20	19	486	(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)咪唑-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

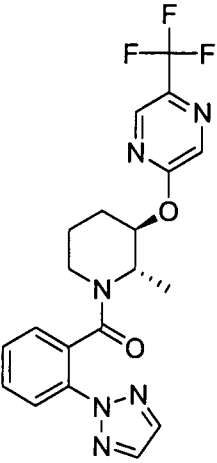
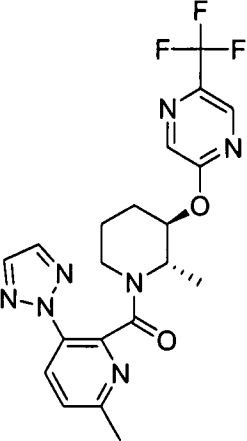
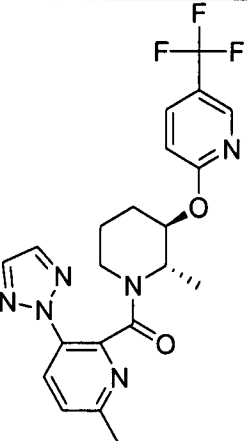
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
91		32	48	2100	((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
92		19	18	4200	((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
93		52	38	2700	(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

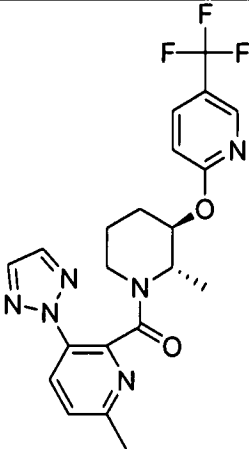
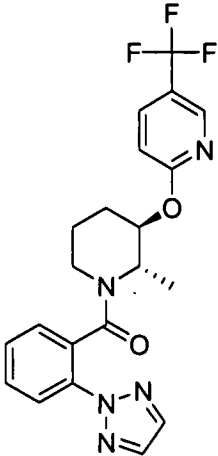
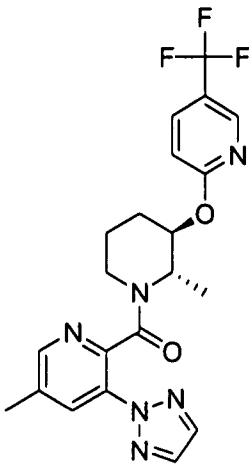
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
94		38	25	>100 00	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
95		81	103	>100 00	(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
96		81	47	3900	(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

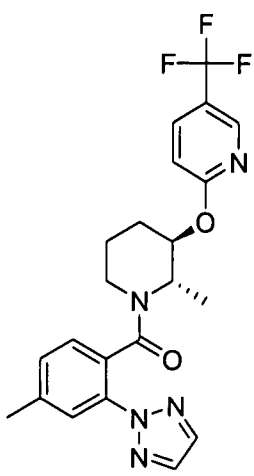
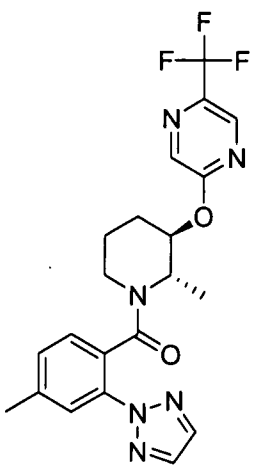
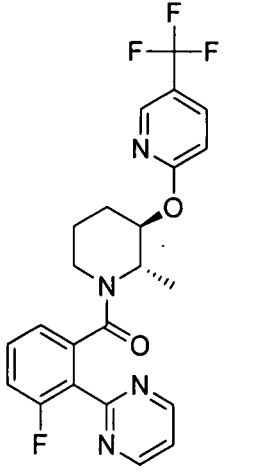
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
97		33	34	4900	(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
98		24	21	>100 00	(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
99		23	15	1400	((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮

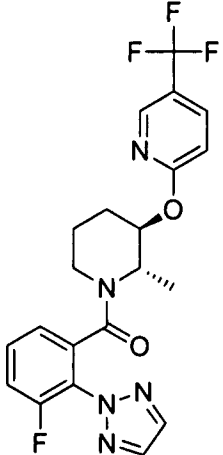
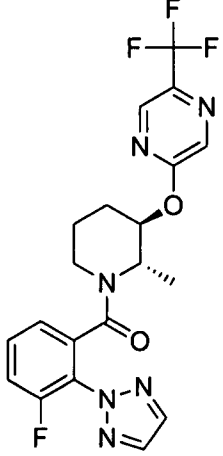
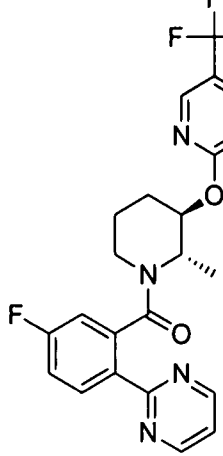
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
100		6	9	190	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
101		215	446	>100 00	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
102		28	25	5200	(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

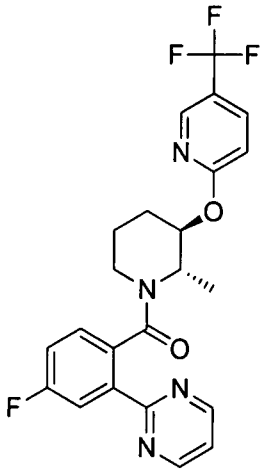
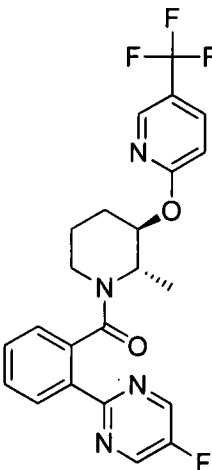
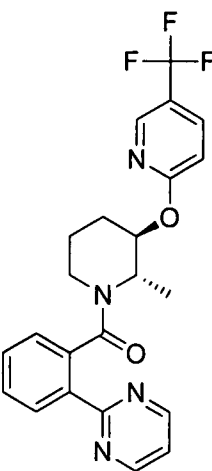
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
103		44	97	2300	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
104		119	173	>100 00	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
105		192	269	>100 00	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

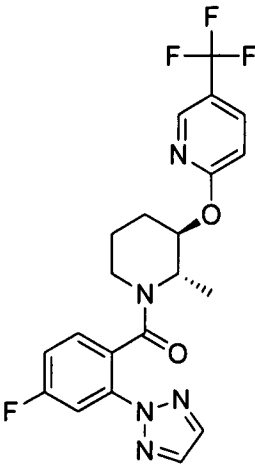
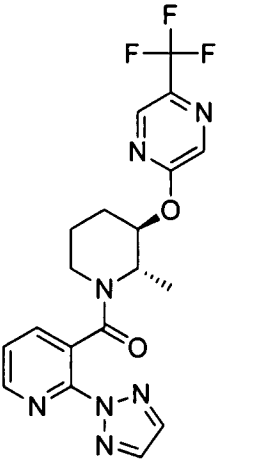
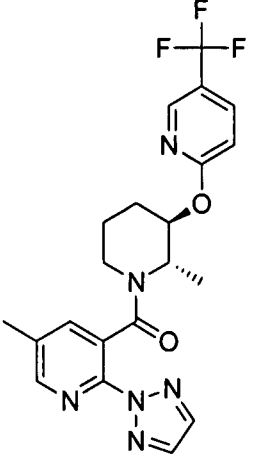
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
106		44	45	912	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
107		34	38	2300	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
108		9	7	301	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

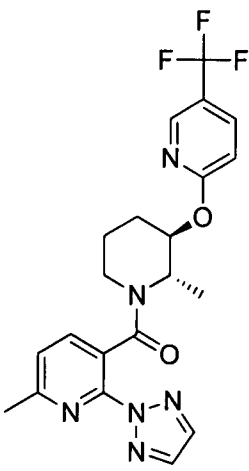
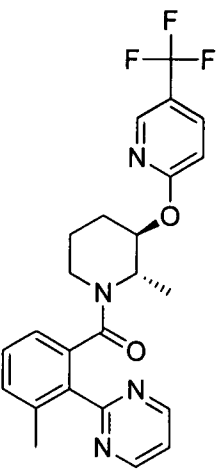
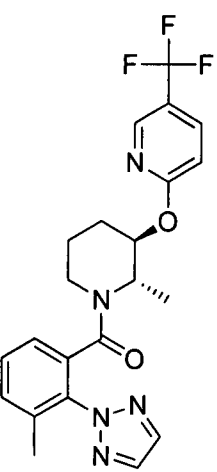
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
109		18	22	463	(±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
110		12	11	246	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
111		22	31	5100	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

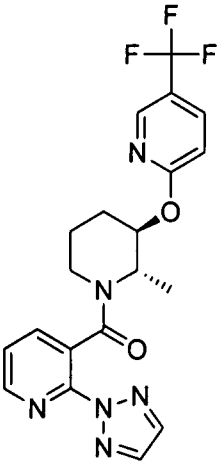
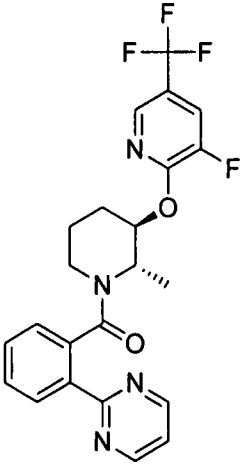
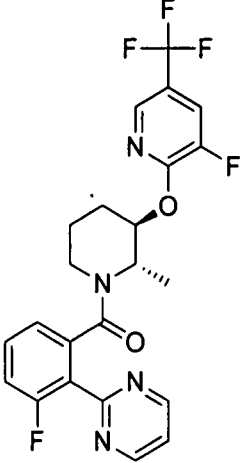
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
112		7	11	664	(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
113		25	43	3900	(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
116		15	18	598	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

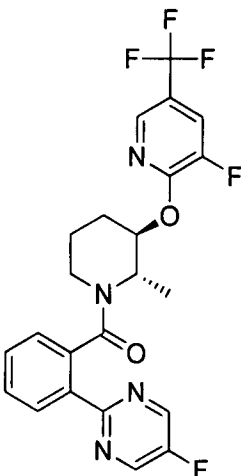
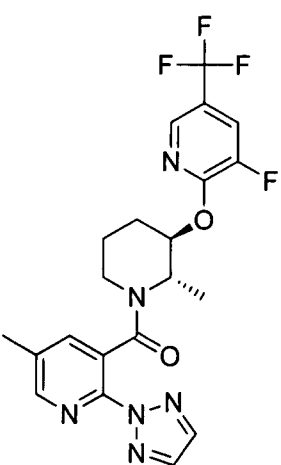
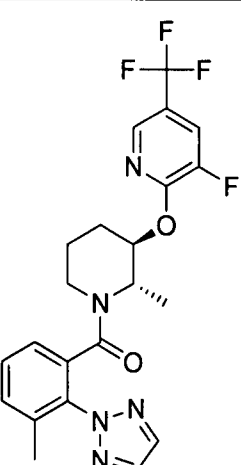
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
124		21	13	460	(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
125		117	138	2500	(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
138		20	18	544	(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

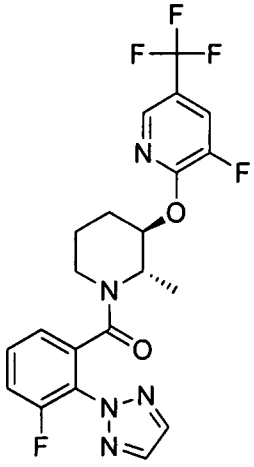
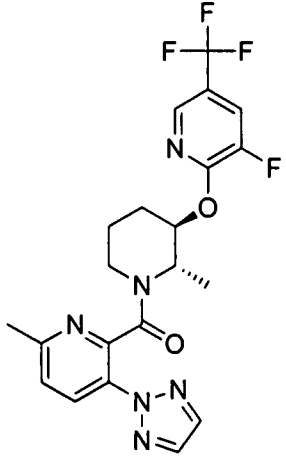
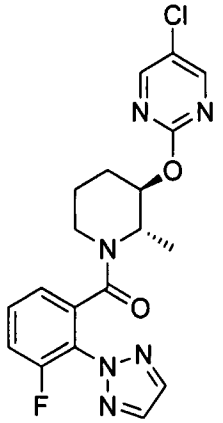
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
139		51	51	1200	(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
141		31	22	676	(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
143		25	15	473	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮

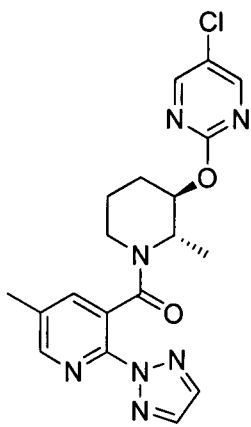
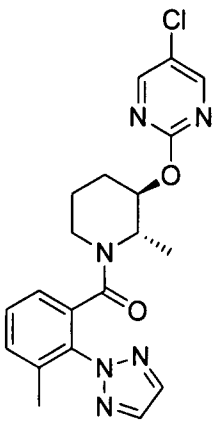
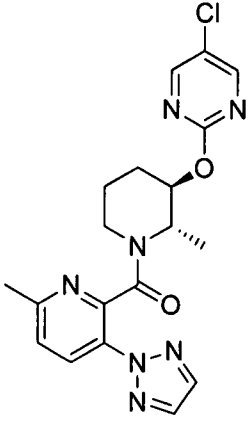
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
147		50	31	765	(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
148		3400		>100 00	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
149		24	18	5600	(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

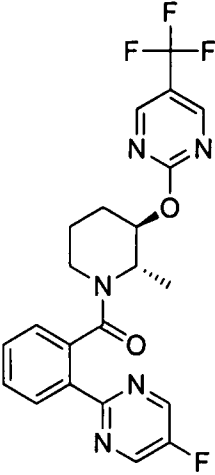
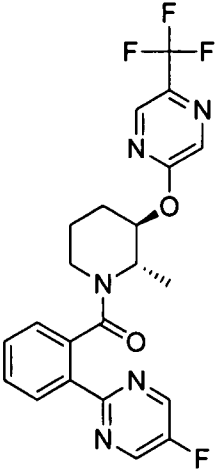
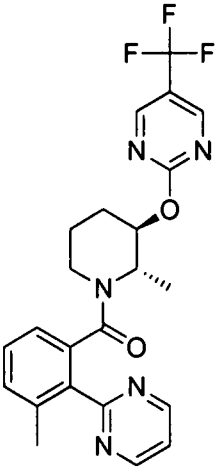
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
150		32	39	>100 00	(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三 唑-2-基)吡啶-3- 基)((2S,3R)-2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)吡啶 -2-基)氧基)哌啶-1-基) 甲酮
151		35	31	537	(3-甲基-2-(嘧啶-2-基) 苯基)((2S,3R)-2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)吡啶 -2-基)氧基)哌啶-1-基) 甲酮
152		28	20	412	(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三 唑-2-基)苯 基)((2S,3R)-2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)吡啶 -2-基)氧基)哌啶-1-基) 甲酮

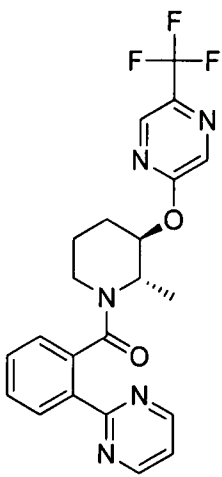
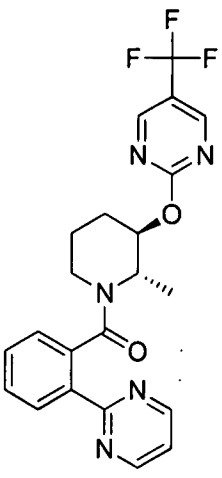
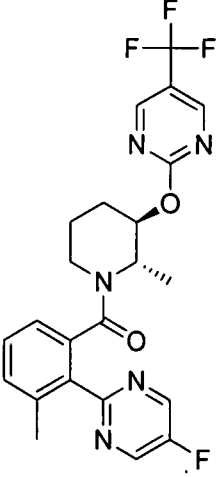
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
153		353		>100 00	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
154		46	22	526	((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
155		28	16	1100	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

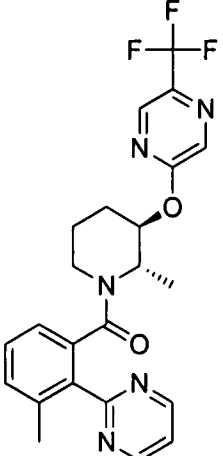
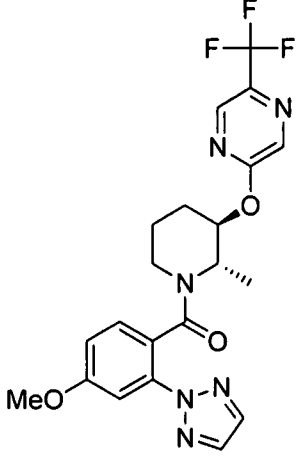
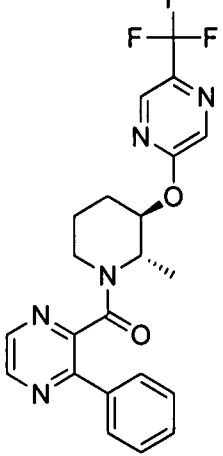
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
156		47	30	1300	((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三 氟甲基)吡啶-2-基)氧 基)-2-甲基哌啶-1- 基)(2-(5-氟嘧啶-2-基) 苯基)甲酮
157		49	27	>100 00	((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三 氟甲基)吡啶-2-基)氧 基)-2-甲基哌啶-1- 基)(5-甲基 -2-(2H-1,2,3-三唑-2- 基)吡啶-3-基)甲酮
158		36	34	575	((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三 氟甲基)吡啶-2-基)氧 基)-2-甲基哌啶-1- 基)(3-甲基 -2-(2H-1,2,3-三唑-2- 基)苯基)甲酮

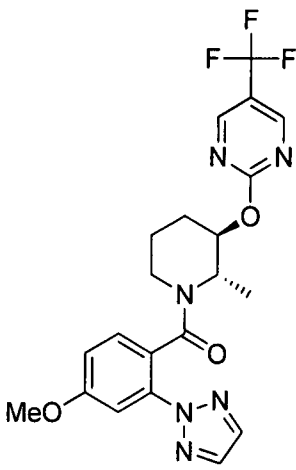
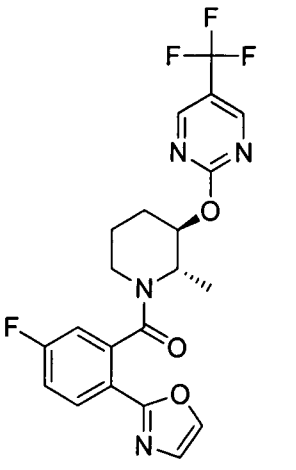
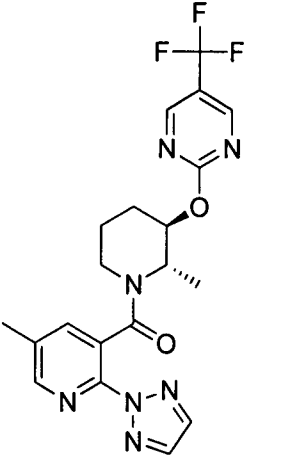
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
159		60	14	1550	(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
160		23	22	620	((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
161		226	395	3200	((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮

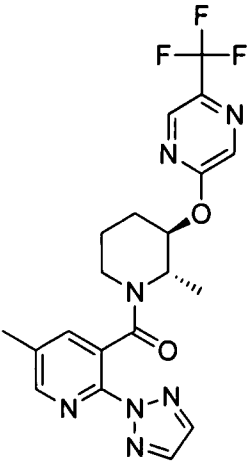
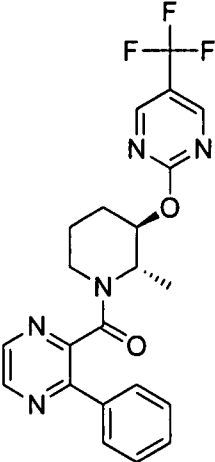
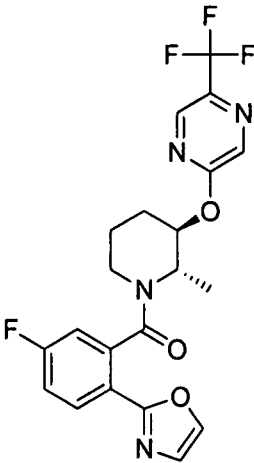
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
162		621		>100 00	((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮
163		100	224	1050	((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
164		144	230	3800	((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

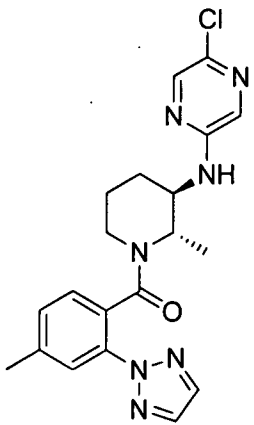
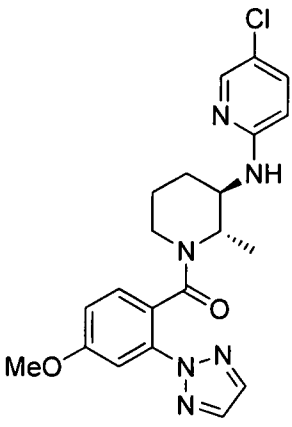
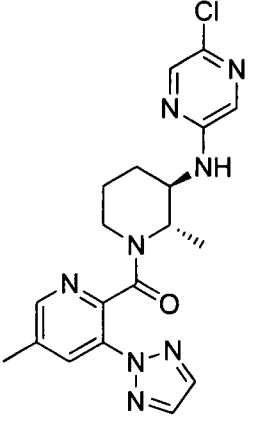
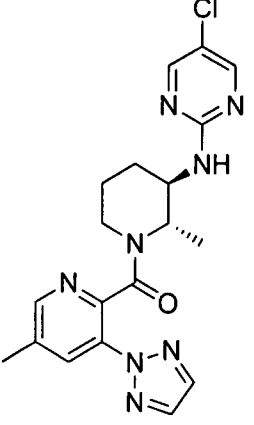
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
165		59	77	4400	(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
166		97	124	3100	(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
167		30	28	1800	(3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

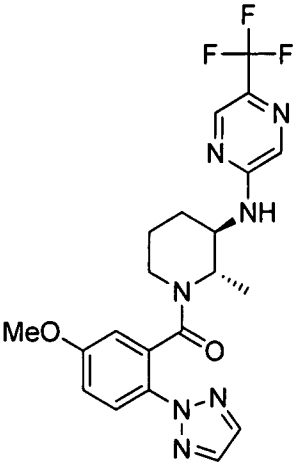
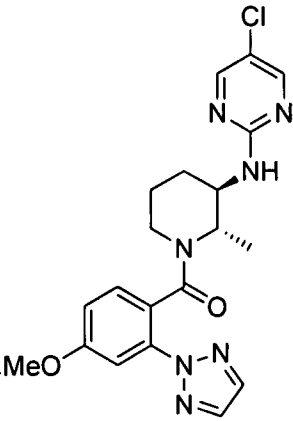
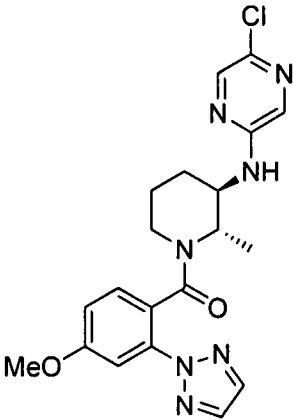
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
168		29	25	951	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
169		32	23	1200	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
170		48	49	2800	(2-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

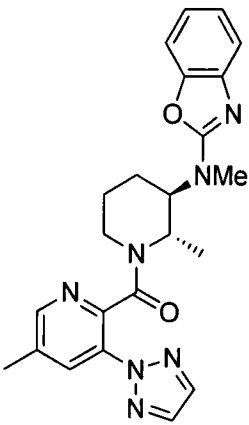
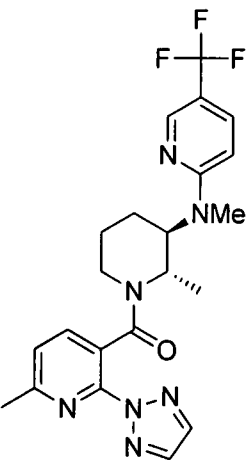
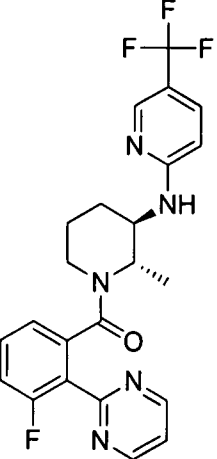
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
171		34	29	1100	(3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嘓-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
172		447		>100 00	(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嘓-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
173		423		8200	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嘓-2-基)氧基)哌啶-1-基)(3-苯基吡嘓-2-基)甲酮

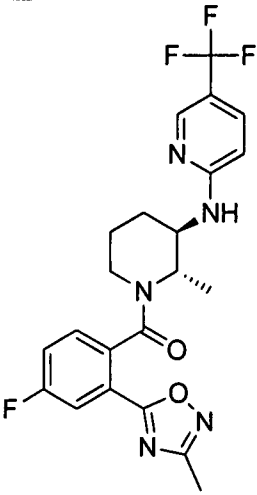
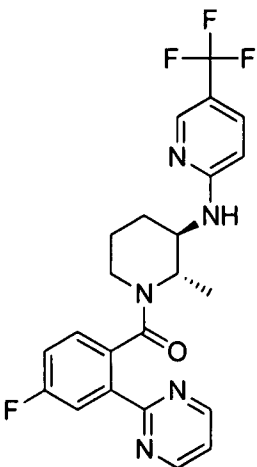
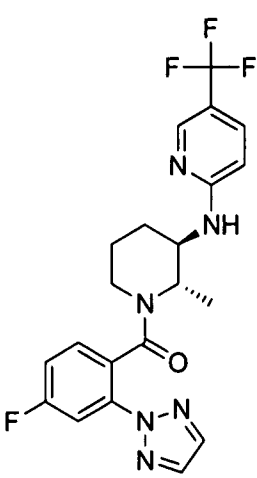
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
174		504		>100 00	(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
175		124	188	4400	(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
176		374		>100 00	(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

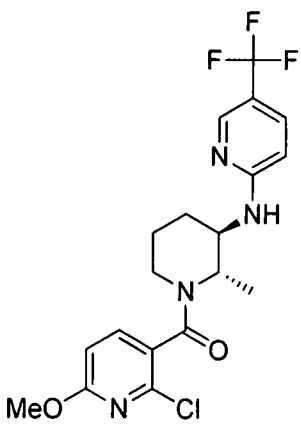
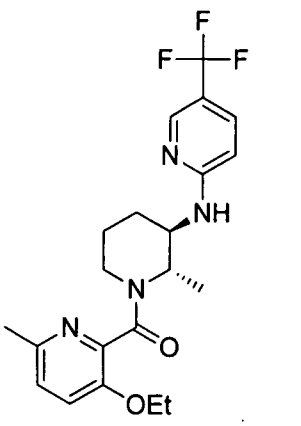
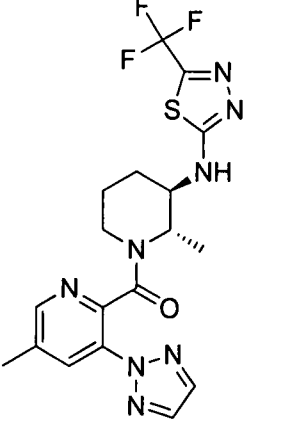
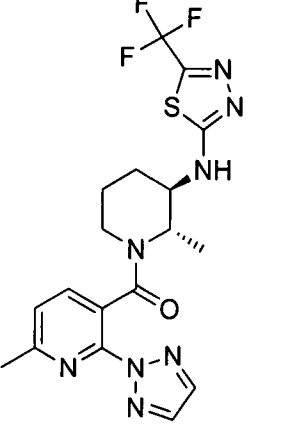
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
177		238	166	>100 00	(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
178		679		>100 00	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(3-苯基吡啶-2-基)甲酮
179		100	68	1900	(4-甲氧基-2-(嘔唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

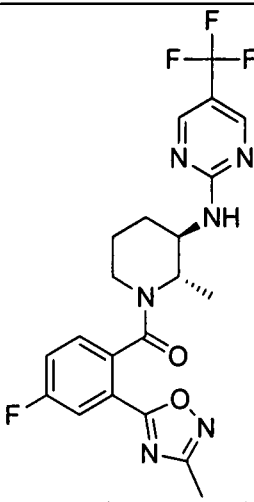
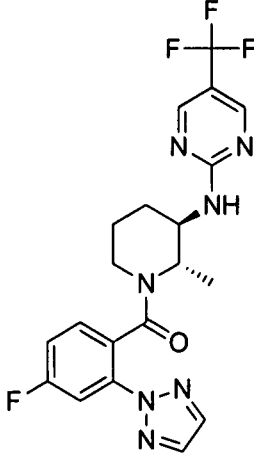
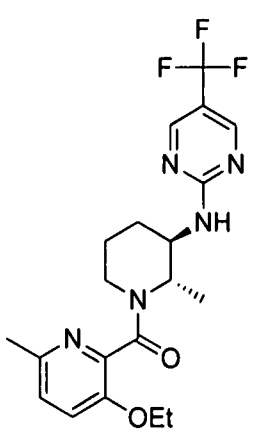
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
180		31	27	1900	((2S*,3R*)-3-((5-氯吡 啶-2-基)胺基)-2-甲基 哌啶-1-基)(4-甲基 -2-(2H-1,2,3-三唑-2- 基)苯基)甲酮
181		93	176	5200	((2S*,3R*)-3-((5-氯吡 啶-2-基)胺基)-2-甲基 哌啶-1-基)(4-甲氧基 -2-(2H-1,2,3-三唑-2- 基)苯基)甲酮
182		93	148	1000 0	((2S*,3R*)-3-((5-氯吡 啶-2-基)胺基)-2-甲基 哌啶-1-基)(5-甲基 -3-(2H-1,2,3-三唑-2- 基)吡啶-2-基)甲酮
183		103	224	8900	((2S*,3R*)-3-((5-氯嘧 啶-2-基)胺基)-2-甲基 哌啶-1-基)(5-甲基 -3-(2H-1,2,3-三唑-2- 基)嘧啶-2-基)甲酮

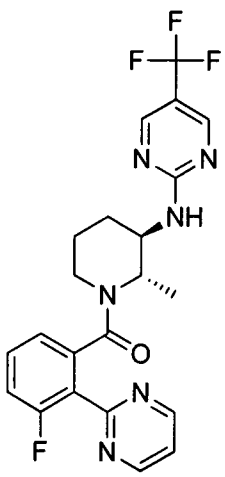
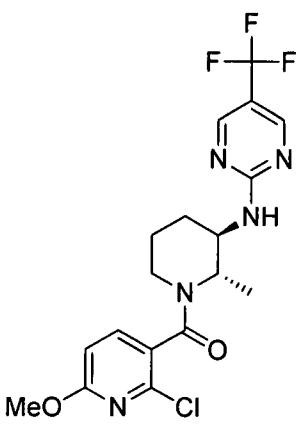
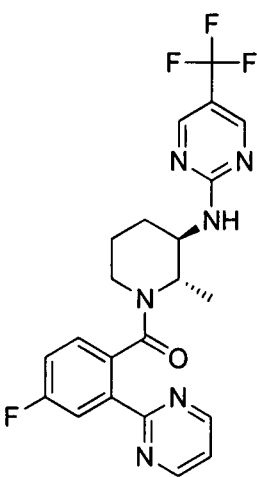
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
184		7	6	191	(5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嘓-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
185		259		8600	((2S*,3R*)-3-((5-氯嘓啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
186		278		9400	((2S*,3R*)-3-((5-氯吡嘓-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮

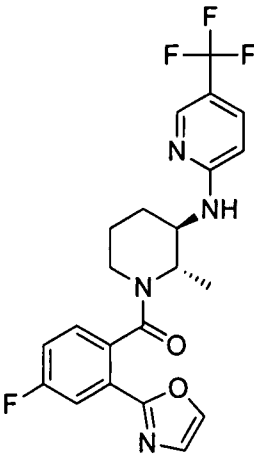
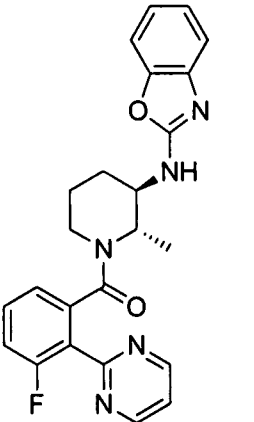
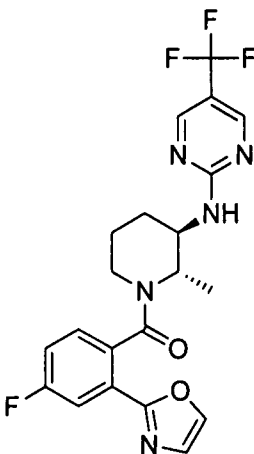
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
187		20	39	2500	((2S*,3R*)-3-(苯并[d]呋唑-2-基(甲基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
188		92	100	>10000	(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
189		7	5	175	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

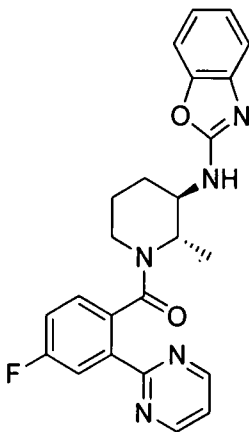
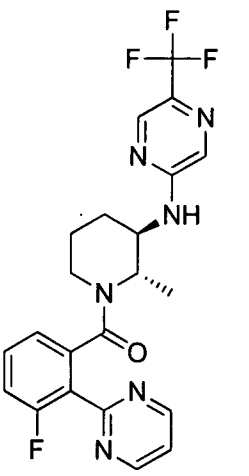
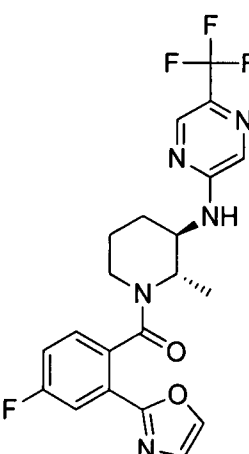
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
190		26	18	1200	(4-氟-2-(3-甲基-1,2,4- 噁二唑-5-基)苯 基)((2S*,3R*)-2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)吡啶 -2-基)胺基)哌啶-1-基) 甲酮
191		12	9	421	(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯 基)((2S*,3R*)-2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)吡啶 -2-基)胺基)哌啶-1-基) 甲酮
192		27	25	543	(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑 -2-基)苯 基)((2S*,3R*)-2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)吡啶 -2-基)胺基)哌啶-1-基) 甲酮

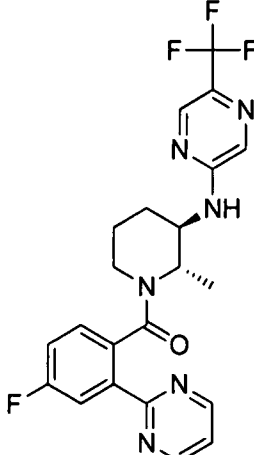
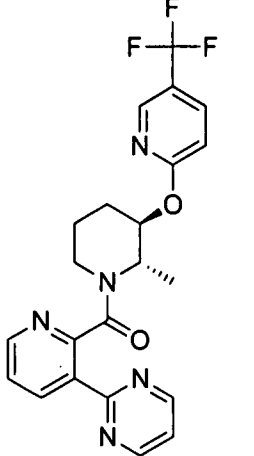
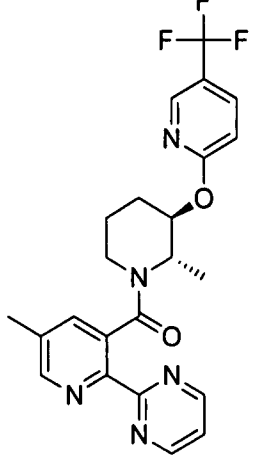
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
193		1100		>10000	(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
194		24	24	315	(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
195		357		10000	((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
196		1800		>10000	(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

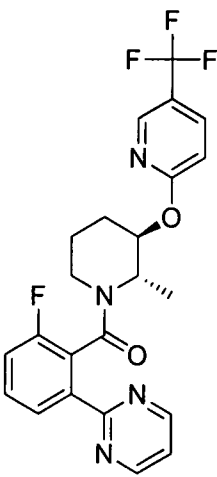
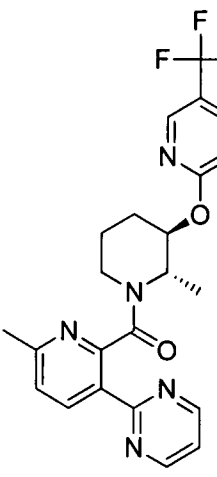
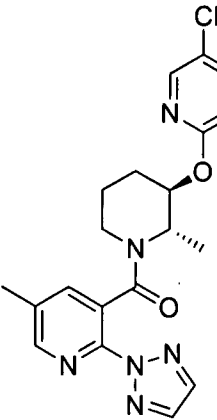
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
197		332		6600	(4-氟-2-(3-甲基-1,2,4- 噁二唑-5-基)苯 基)((2S*,3R*)-2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)噻啶 -2-基)胺基)哌啶-1-基) 甲酮
198		119	92	2500	(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑 -2-基)苯 基)((2S*,3R*)-2-甲基 -3-((5-(三氟甲基)噻啶 -2-基)胺基)哌啶-1-基) 甲酮
199		154	206	2400	(3-乙氧基-6-甲基吡啶 -2-基)((2S*,3R*)-2-甲 基-3-((5-(三氟甲基)噻 啶-2-基)胺基)哌啶-1- 基)甲酮

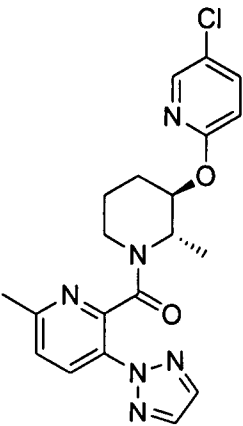
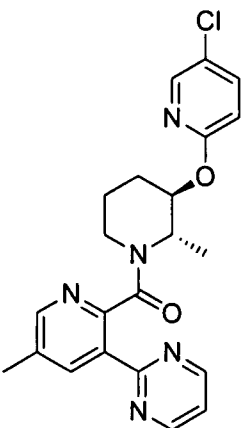
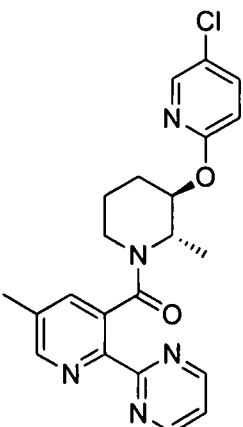
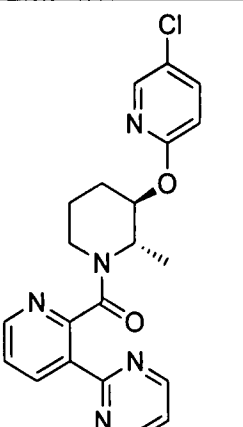
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
200		35	27	985	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
201		>100 00		>100 00	(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
202		35	65	1500	(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

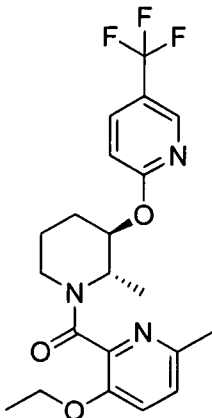
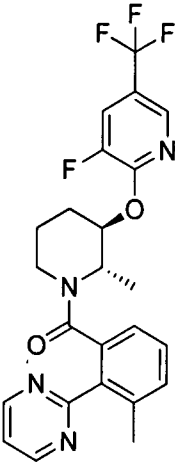
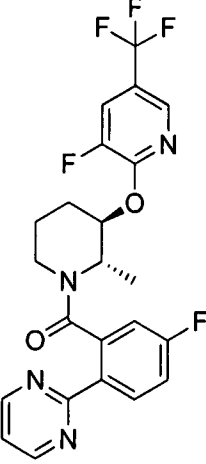
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
203		34	28	755	(4-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
204		14	16	292	((2S*,3R*)-3-(苯并[d]呋唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(噻啶-2-基)苯基)甲酮
205		411		5800	(4-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)噻啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

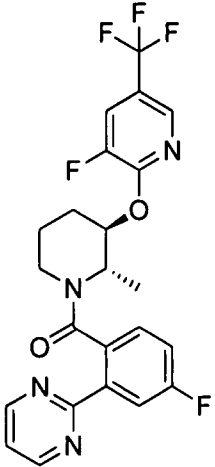
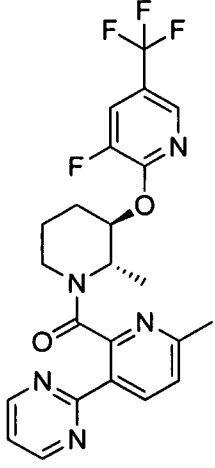
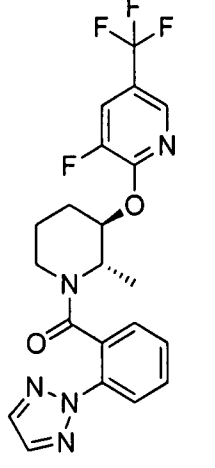
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
206		16	16	564	((2S*,3R*)-3-(苯并[d]呋唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
207		15	12	385	(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
208		67	34	1100	(4-氟-2-(呋唑-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

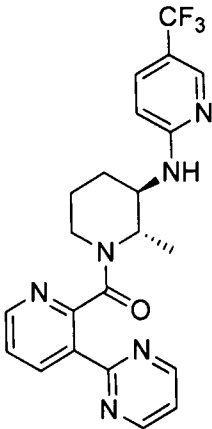
實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
209		16	25	944	(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
210		25	32	742	((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
211		120	124	>100 00	(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
212		45	132	915	(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
213		23	68	217	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
214		38	78	5400	((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮

實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
215		12	35	374	((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
216		52	89	8200	((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
217		177	154	8900	((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮
218		26	29	495	((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
219		51	55	1300	(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
220		23	25	393	((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
221		32	44	533	(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
222		55	91	1300	(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
223		35	45	370	((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
224		33	47	576	(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

實例	結構	rOX1 K _i (nM)	hOX 1 K _i (nM)	hOX 2 K _i (nM)	化合物名稱
265		16	24	293	((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

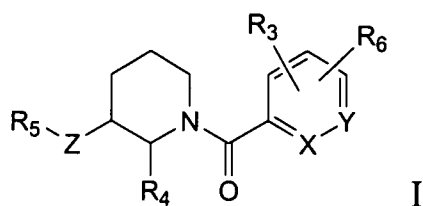
【序列表】(請換頁單獨記載)

無



申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物：



或其一鏡像異構物或非鏡像異構物；

或其醫藥上可接受之鹽類；

其中

X 為 CR₁ 或 N；

Y 為 CR₂ 或 N；

Z 為 NH、N-CH₃ 或 O；

R₁ 為 H、烷氧基、三唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基或噁
 啉基，其中三唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基或噁
 啉基選擇性地由至多兩個選自鹵基和烷基之取代基所
 取代；

R₂ 為 H、烷基或鹵基；

R₃ 為 H、烷基、烷氧基、鹵基、三唑基、呋唑基或噁啉基，其
 中三唑基、呋唑基或噁啉基選擇性地由至多兩個選自鹵
 基和烷基之取代基所取代；

R₄ 為烷基；

R₅ 為吡啶基、苯并呋唑基、噁啉基、噻吩基、喹啉基、吡嗪
 基、噻二唑基或喹唑啉基；

其中該吡啶基、苯并呋唑基、嘧啶基、嗒咭基、喹
 呋啉基、吡咭基、噻二唑基或喹啉基選擇
 性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基及
 苯基所組成之群組的取代基所取代；以及

R_6 為 H 或烷基。

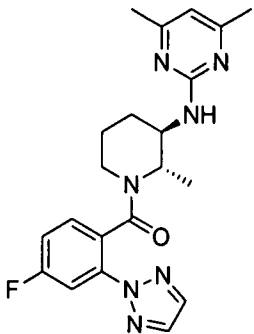
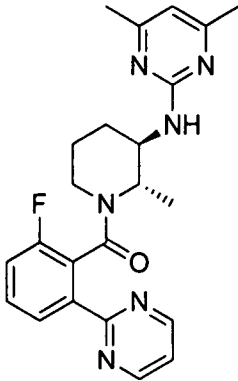
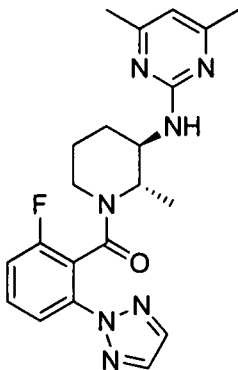
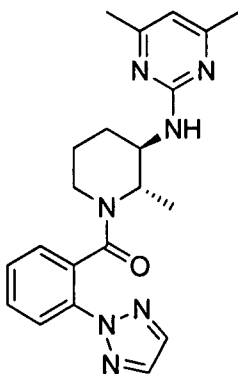
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z 為 NH。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z 為 O。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 R_4 為 C_{1-3} 烷基。
5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R_4 為甲基。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 X 為 CR_1 且 Y 為 CR_2 。
7. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 X 為 N 且 Y 為 CR_2 。
8. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 X 為 CR_1 且 Y 為 N。
9. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 X 及 Y 各為 N。
10. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項或申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R_1 為烷氧基、三唑基或嘧啶基。
11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 R_1 為烷氧基。
12. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 R_1 為三唑基。

13. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 R_1 為嘧啶基。
14. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中該嘧啶基為鹵基嘧啶基。
15. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項或申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R_1 為呋唑基、異呋唑基或呋二唑基。
16. 如申請專利範圍第 15 項之化合物，其中呋二唑基為甲基呋二唑基。
17. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其中 R_2 為 H。
18. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其中 R_2 為鹵基。
19. 如申請專利範圍第 18 項之化合物，其中鹵基為 F、Cl 或 Br。
20. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其中 R_2 為烷基。
21. 如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中烷基為 $-CH_3$ 。
22. 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R_3 為烷基、烷氧基、鹵基、三唑基、呋唑基或嘧啶基。
23. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R_3 為烷基。
24. 如申請專利範圍第 23 項之化合物，其中烷基為三鹵烷基。
25. 如申請專利範圍第 23 項之化合物，其中烷基為 $-CH_3$ 。
26. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R_3 為烷氧基。
27. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R_3 為鹵基。
28. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R_3 為三唑基。
29. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R_3 為呋唑基。
30. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R_3 為嘧啶基。

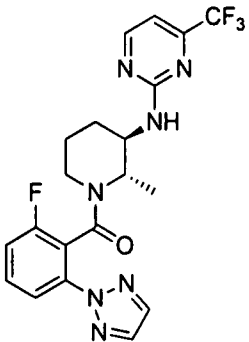
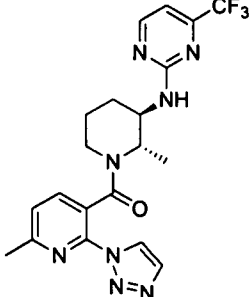
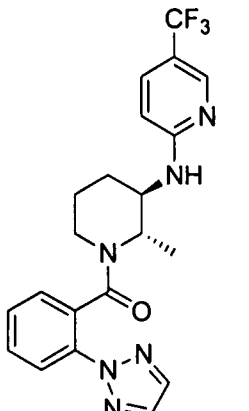
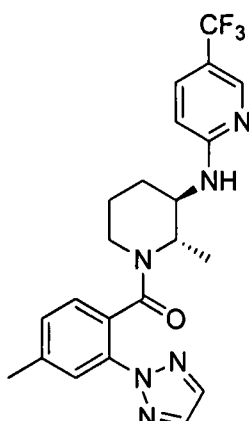
31. 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R_5 為吡啶基，其選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代。
32. 如申請專利範圍第 31 項之化合物，其中烷基為三鹵烷基。
33. 如申請專利範圍第 31 項之化合物，其中烷基為 $-CH_3$ 。
34. 如申請專利範圍第 1 至 30 項中任一項之化合物，其中 R_5 為苯并呋啞基，其選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代。
35. 如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中烷基為三鹵烷基。
36. 如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中烷基為 $-CH_3$ 。
37. 如申請專利範圍第 1 至 30 項中任一項之化合物，其中 R_5 為嘧啶基，其選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代。
38. 如申請專利範圍第 37 項之化合物，其中烷基為三鹵烷基。
39. 如申請專利範圍第 37 項之化合物，其中烷基為 $-CH_3$ 。
40. 如申請專利範圍第 1 至 30 項中任一項之化合物，其中 R_5 為嗒咩基，其選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代。
41. 如申請專利範圍第 40 項之化合物，其中烷基為三鹵烷基。
42. 如申請專利範圍第 40 項之化合物，其中烷基為 $-CH_3$ 。

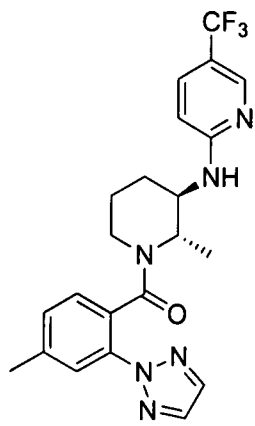
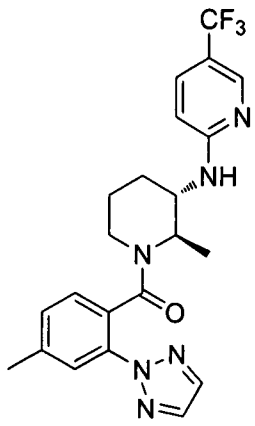
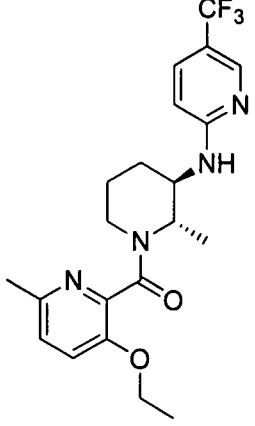
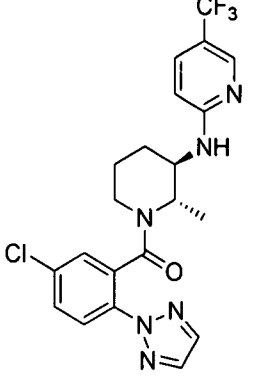
43. 如申請專利範圍第 1 至 30 項中任一項之化合物，其中 R_5 為喹啉基，其選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代。
44. 如申請專利範圍第 43 項之化合物，其中烷基為三鹵烷基。
45. 如申請專利範圍第 43 項之化合物，其中烷基為 $-CH_3$ 。
46. 如申請專利範圍第 1 至 30 項中任一項之化合物，其中 R_5 為吡啶基，其選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代。
47. 如申請專利範圍第 46 項之化合物，其中烷基為三鹵烷基。
48. 如申請專利範圍第 46 項之化合物，其中烷基為 $-CH_3$ 。
49. 如申請專利範圍第 1 至 30 項中任一項之化合物，其中 R_5 為喹啉基，其選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基或苯基所組成之群組的取代基所取代。
50. 如申請專利範圍第 49 項之化合物，其中烷基為三鹵烷基。
51. 如申請專利範圍第 49 項之化合物，其中烷基為 $-CH_3$ 。
52. 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R_6 為 H。
53. 如申請專利範圍第 1 至 51 項中任一項之化合物，其中 R_6 為烷基。
54. 一種選自於由以下化合物所組成之群組的化合物，

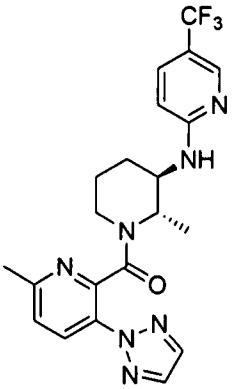
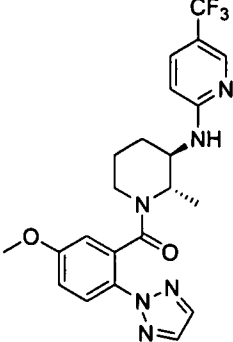
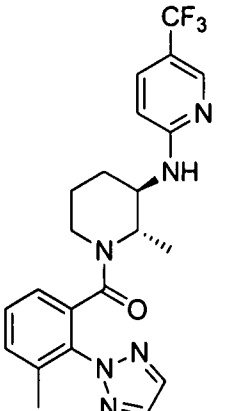
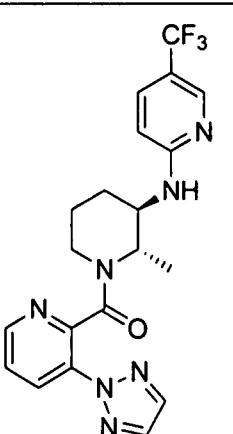
實例	結構	化合物名稱
----	----	-------

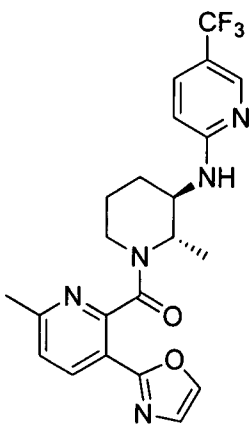
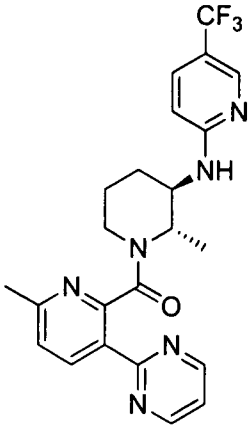
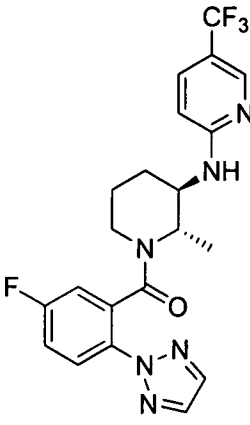
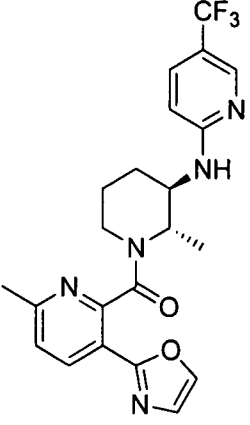
實例	結構	化合物名稱
1		(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
2		(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
3		(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
4		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

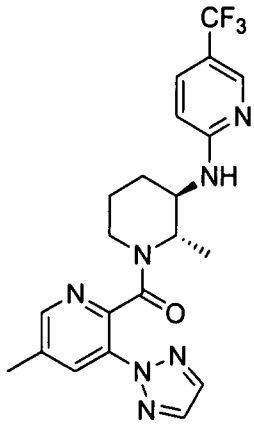
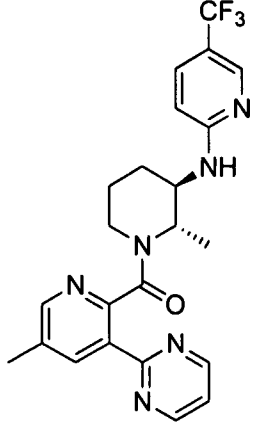
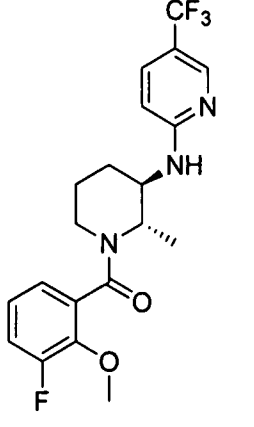
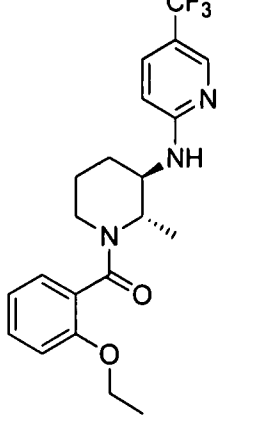
實例	結構	化合物名稱
5		(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
6		(±)-反-(3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
7		(±)-反-(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
8		(±)-反-(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
9		(±)-反-(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

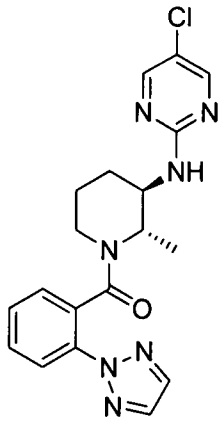
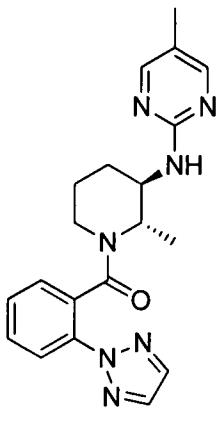
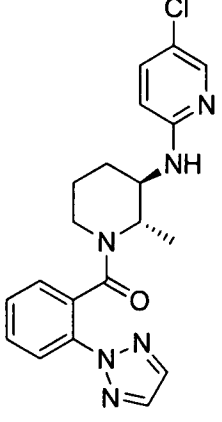
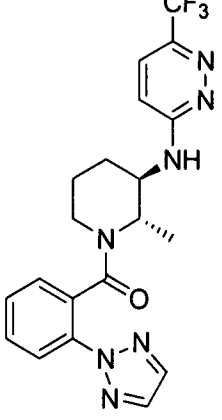
實例	結構	化合物名稱
10		(±)-反-(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
11		(±)-反-(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)(2-甲基-3-((4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
12		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
13		(±)-反-(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

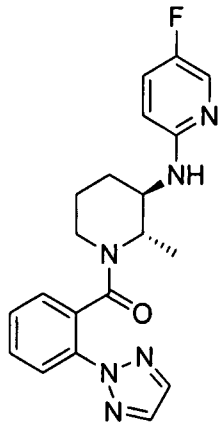
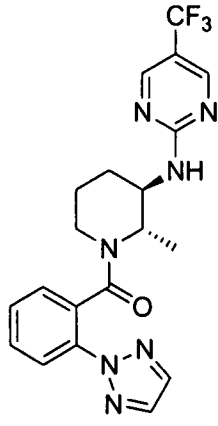
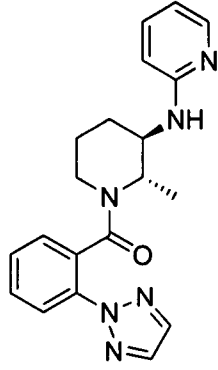
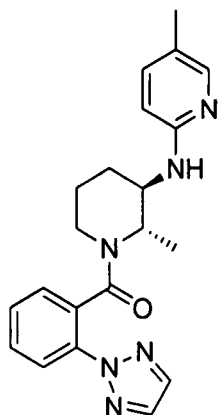
實例	結構	化合物名稱
14		(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
15		(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2R,3S)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
16		(±)-反-(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
17		(±)-反-(5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

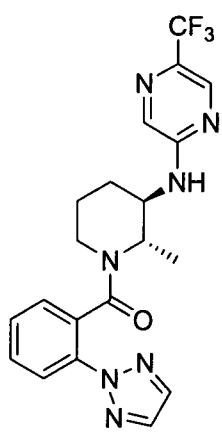
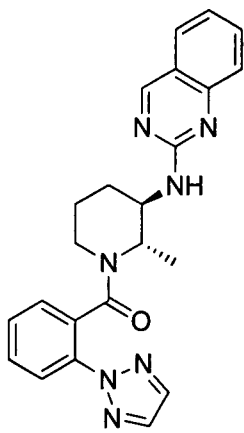
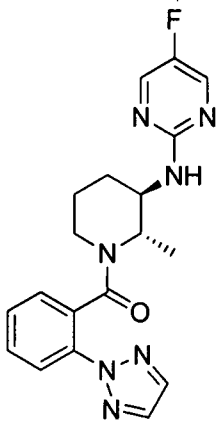
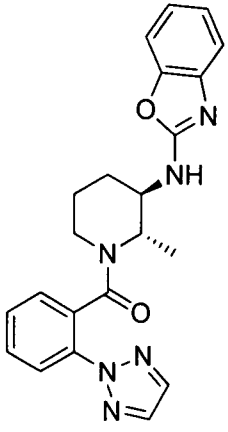
實例	結構	化合物名稱
18		(±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)吡啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
19		(±)-反-(5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)吡啶-1-基)甲酮
20		(±)-反-(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)吡啶-1-基)甲酮
21		(±)-反-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)吡啶-1-基)甲酮

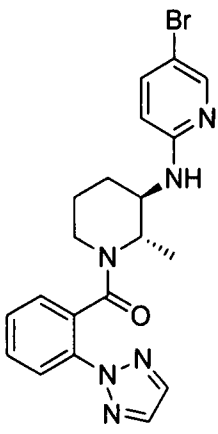
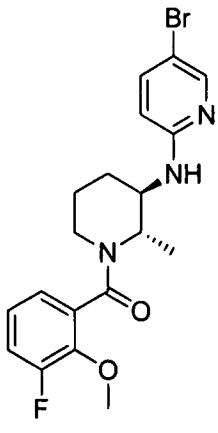
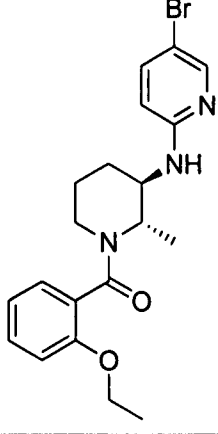
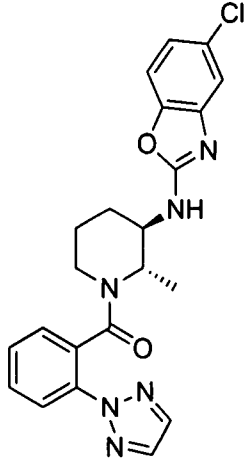
實例	結構	化合物名稱
22		(±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(呔唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
23		(±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
24		(±)-反-(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
25		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(呔唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

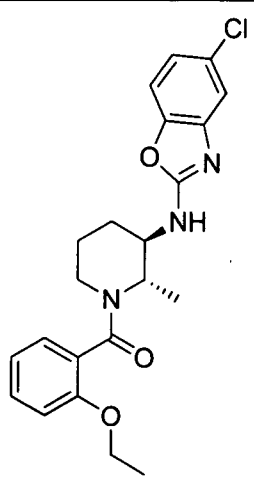
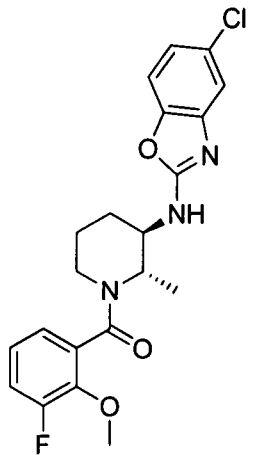
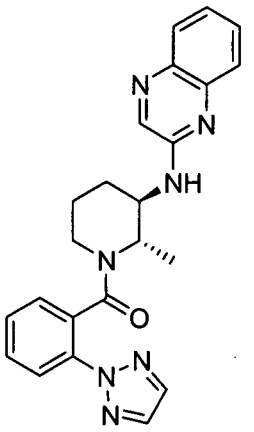
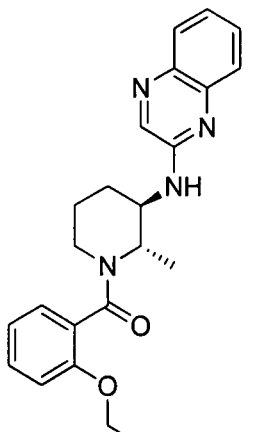
實例	結構	化合物名稱
26		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
27		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
28		(±)-反-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
29		(±)-反-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

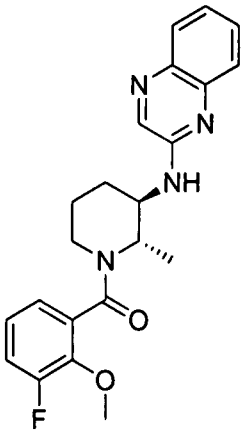
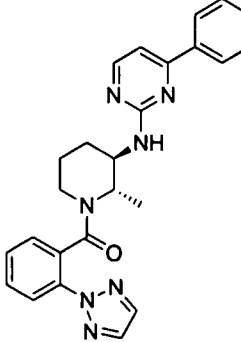
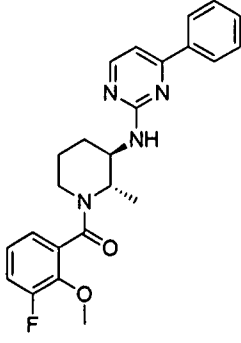
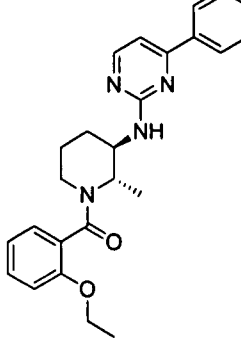
實例	結構	化合物名稱
30		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
31		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-甲基嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
32		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
33		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((6-(三氟甲基)嗒咩-3-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

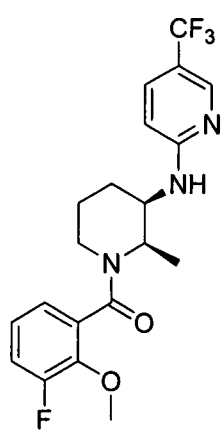
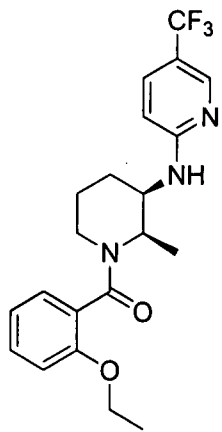
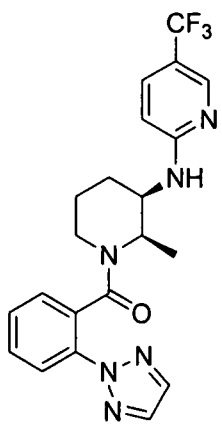
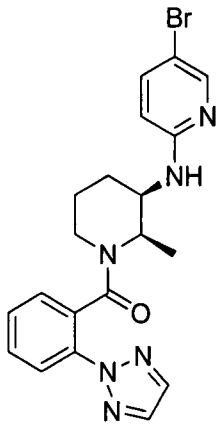
實例	結構	化合物名稱
34		(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
35		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
36		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(吡啶-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
37		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-甲基吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

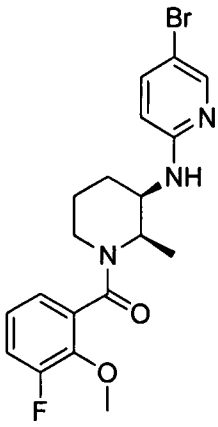
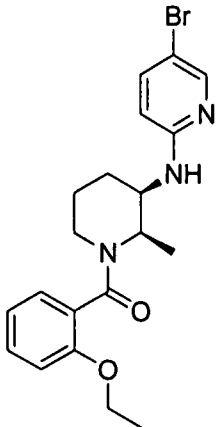
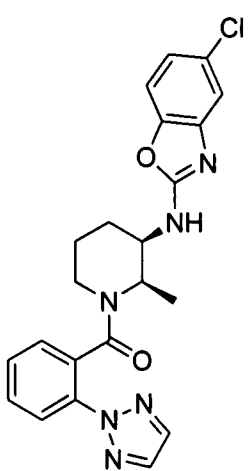
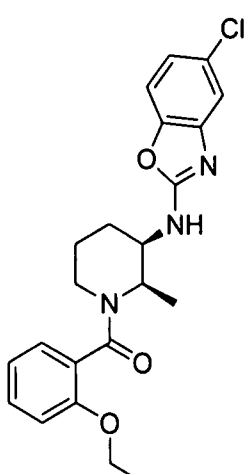
實例	結構	化合物名稱
38		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
39		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
40		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
41		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-(苯并[d]呋唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
42		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
43		(±)-反-(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮
44		(±)-反-(3-(5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮
45		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

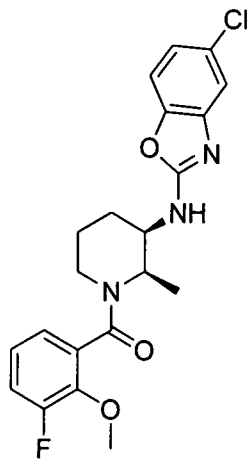
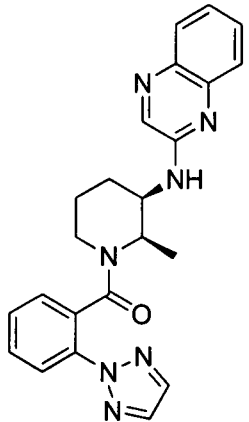
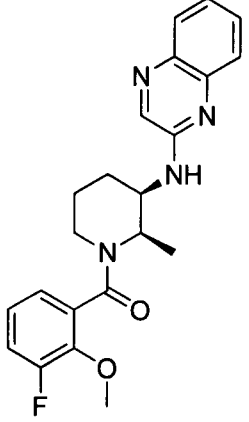
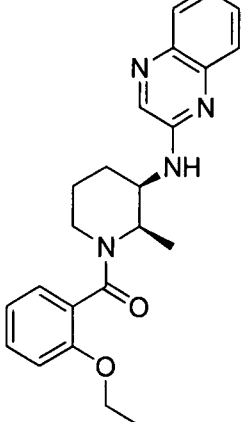
實例	結構	化合物名稱
46		(±)-反-(3-((5-氯苯并[d]咪唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮
47		(±)-反-(3-((5-氯苯并[d]咪唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮
48		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
49		(±)-反-((2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮

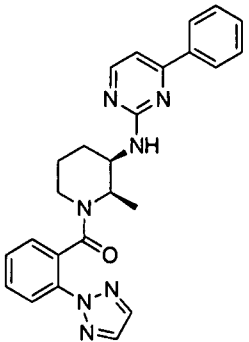
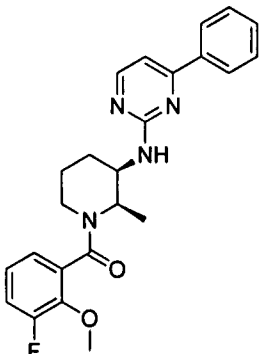
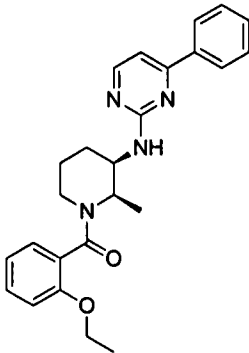
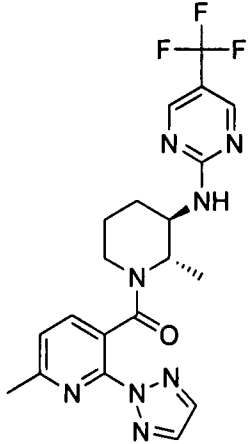
實例	結構	化合物名稱
50		(±)-反-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基氨基)吡啶-1-基)甲酮
51		(±)-反-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘧啶-2-基)氨基)吡啶-1-基)甲酮
52		(±)-反-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘧啶-2-基)氨基)吡啶-1-基)甲酮
53		(±)-反-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘧啶-2-基)氨基)吡啶-1-基)甲酮

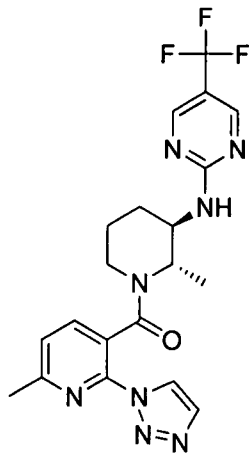
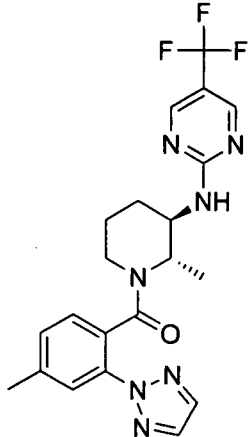
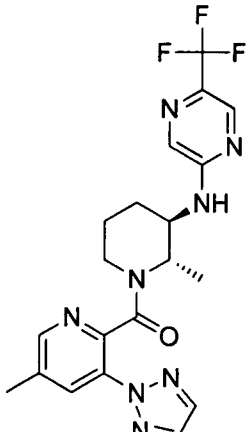
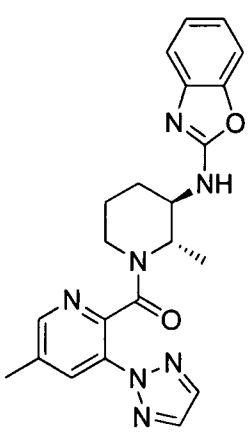
實例	結構	化合物名稱
54		(±)-順-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
55		(±)-順-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
56		(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
57		(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

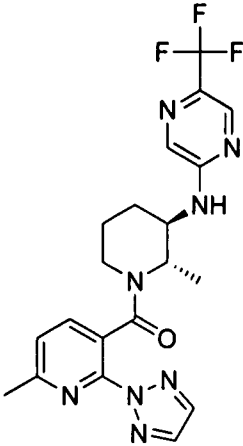
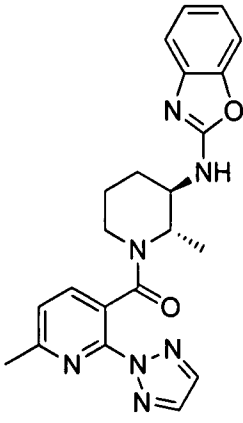
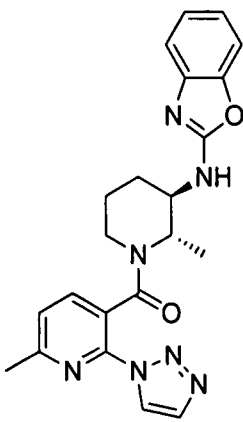
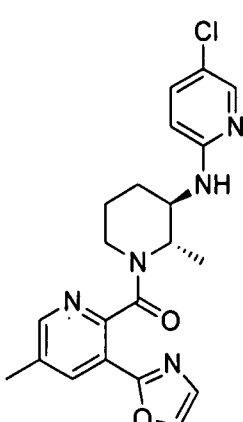
實例	結構	化合物名稱
58		(±)-順-(3-(5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮
59		(±)-順-(3-(5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮
60		(±)-順-((2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(3-((5-氯苯并[d]嘔唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
61		(±)-順-(3-((5-氯苯并[d]嘔唑-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮

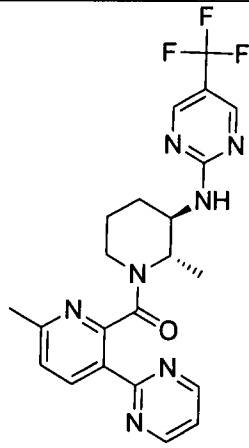
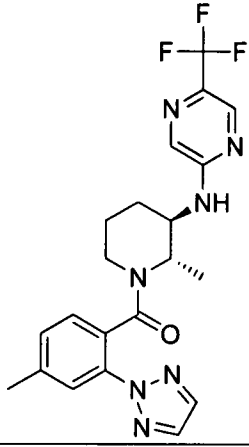
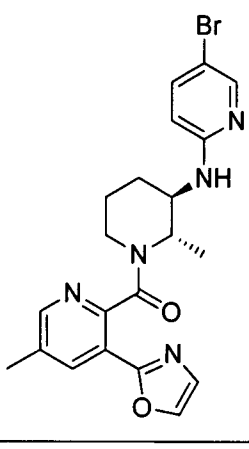
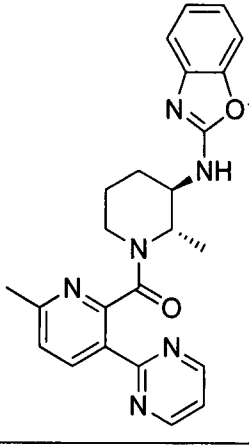


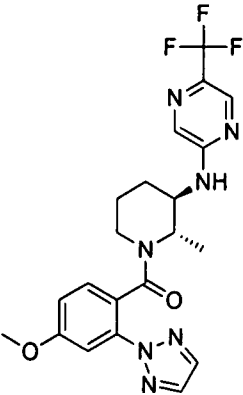
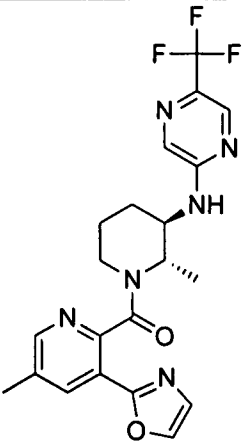
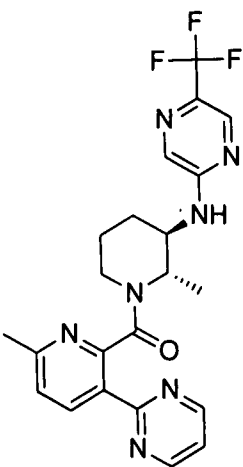
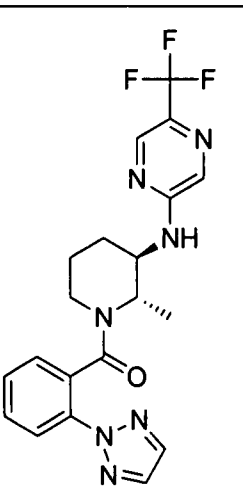
實例	結構	化合物名稱
62		(±)-順-(3-((5-氯苯并[d]呋唑-2-基)胺基)-2-甲基 哌啶-1-基)(3-氟-2-甲氧基苯基)甲酮
63		(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基 -3-(喹啉-2-基胺基)哌啶-1-基)甲酮
64		(±)-順-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2- 基胺基)哌啶-1-基)甲酮
65		(±)-順-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-(喹啉-2-基胺 基)哌啶-1-基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
66		(±)-順-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘓啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
67		(±)-順-(3-氟-2-甲氧基苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘓啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
68		(±)-順-(2-乙氧基苯基)(2-甲基-3-((4-苯基嘓啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
69		(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘓啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

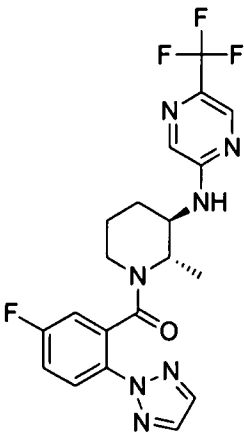
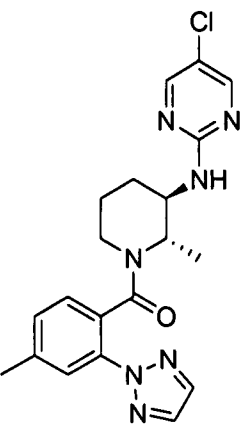
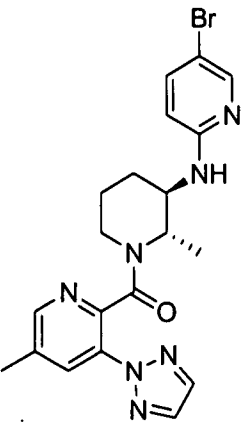
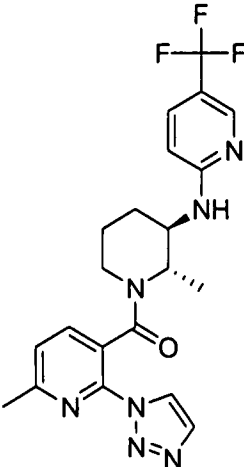
實例	結構	化合物名稱
70		(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
71		(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
72		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
73		((2S,3R)-3-(苯并[d]噁唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

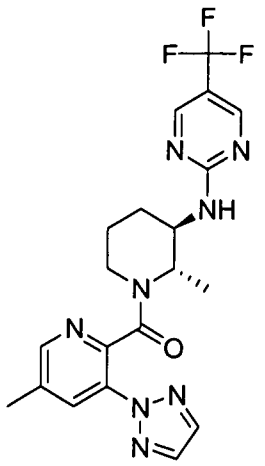
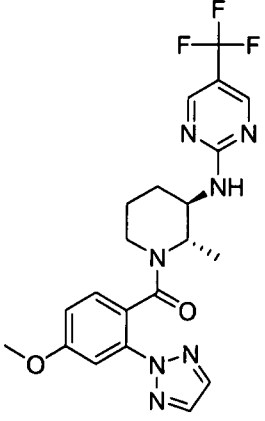
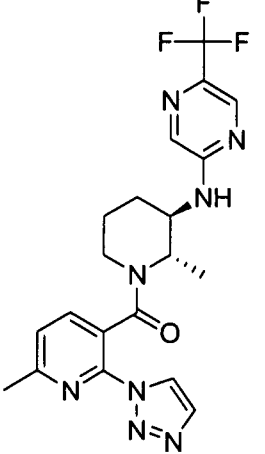
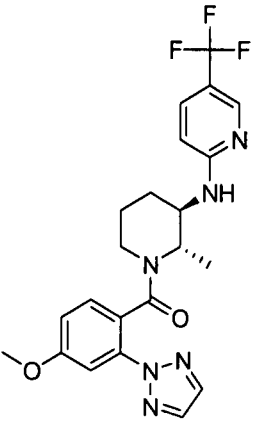
實例	結構	化合物名稱
74		(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
75		((2S,3R)-3-(苯并[d]噁唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮
76		((2S,3R)-3-(苯并[d]噁唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)甲酮
77		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

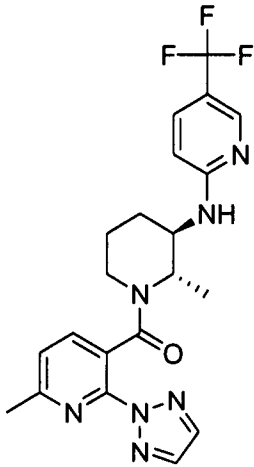
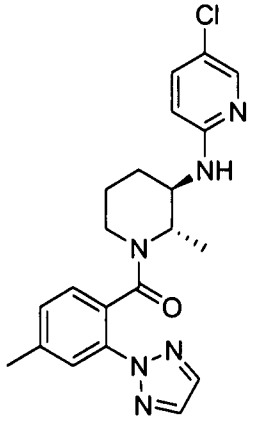
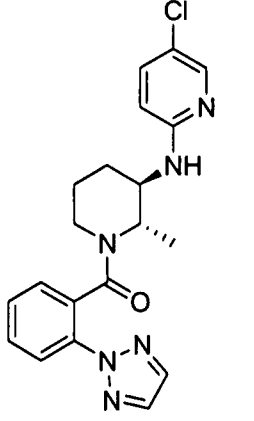
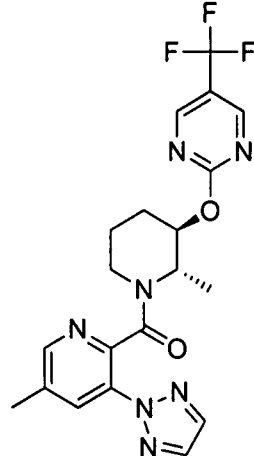
實例	結構	化合物名稱
78		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
79		(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
80		((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
81		((2S,3R)-3-(苯并[d]噁唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
82		(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
83		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(啞唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
84		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
85		(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

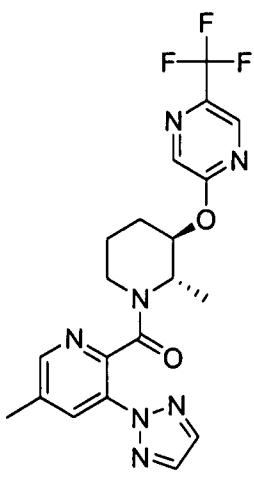
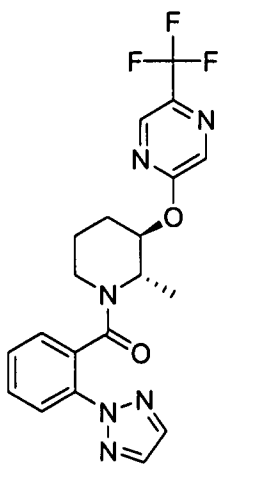
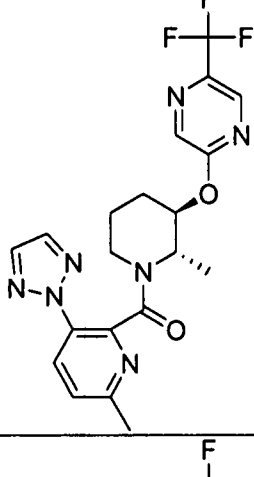
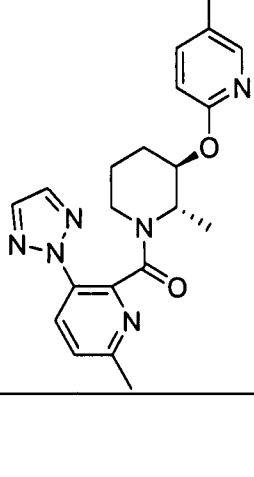
實例	結構	化合物名稱
86		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
87		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
88		((2S,3R)-3-(苯并[d]噁唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(噁唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
89		(5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

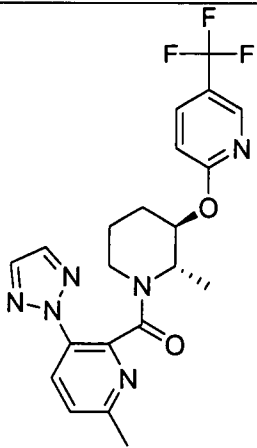
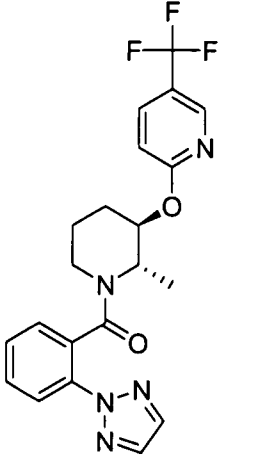
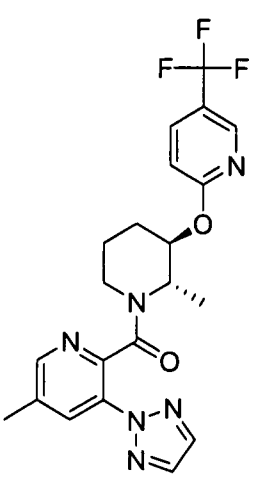
實例	結構	化合物名稱
90		(5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡咩-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
91		((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
92		((2S,3R)-3-((5-溴吡咩-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡咩-2-基)甲酮
93		(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡咩-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡咩-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

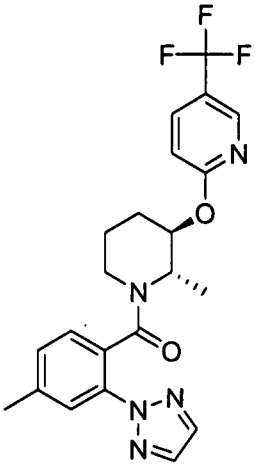
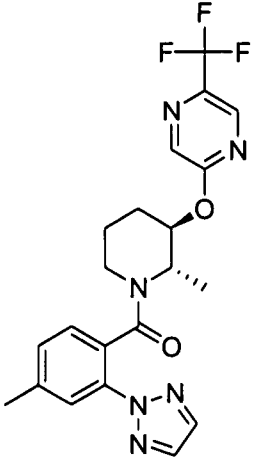
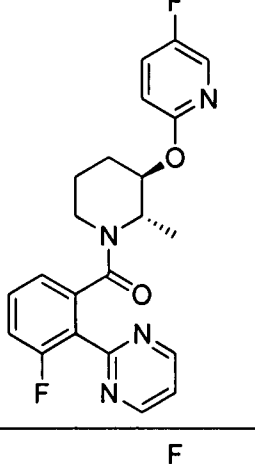
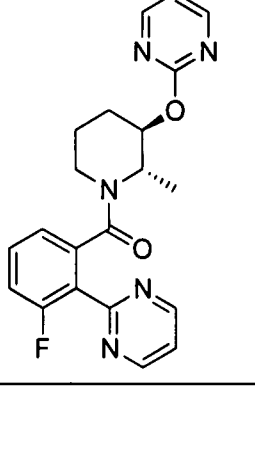
實例	結構	化合物名稱
94		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
95		(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
96		(6-甲基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
97		(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

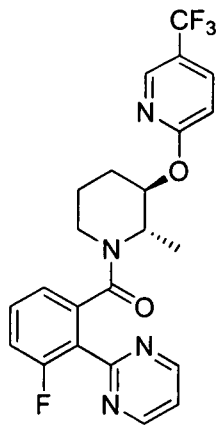
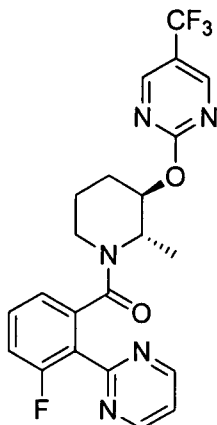
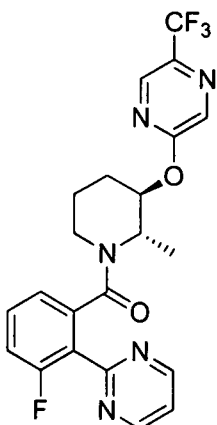
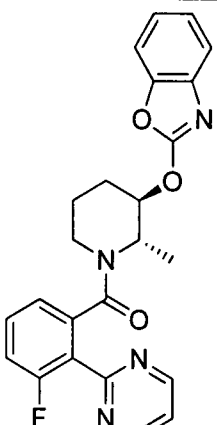
實例	結構	化合物名稱
98		(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
99		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
100		(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
101		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

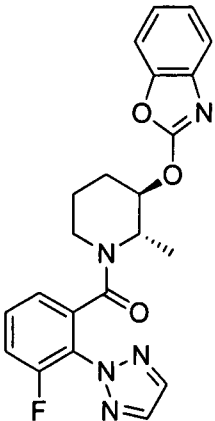
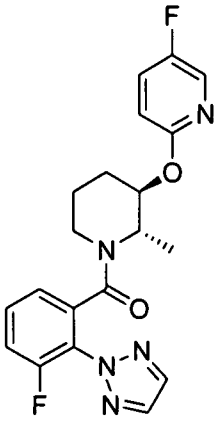
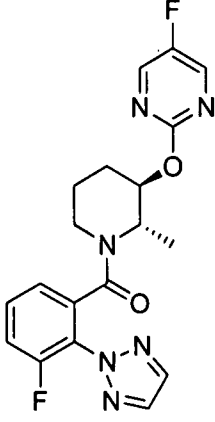
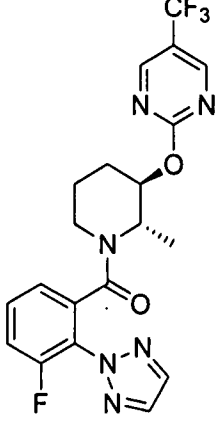
實例	結構	化合物名稱
102		(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
103		(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
104		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
105		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
106		(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
107		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
108		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
109		(±)-反-(2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
110		(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
111		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

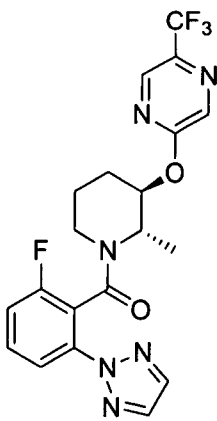
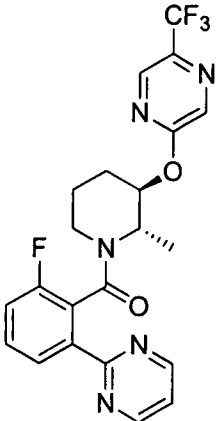
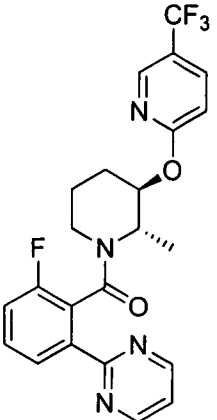
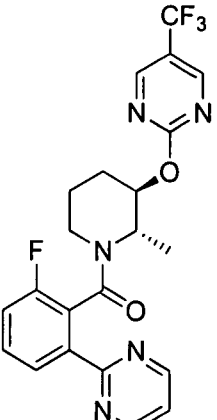
實例	結構	化合物名稱
112		(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
113		(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
114		(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
115		(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

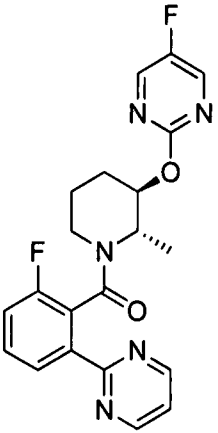
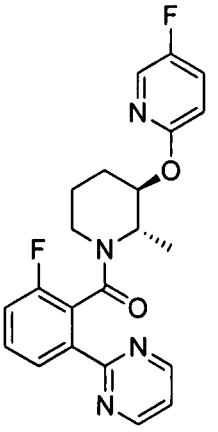
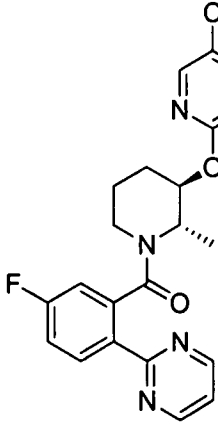
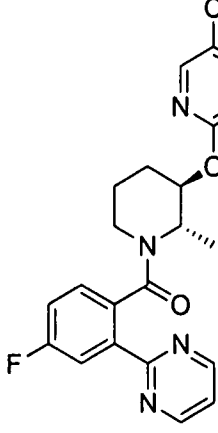
實例	結構	化合物名稱
116		(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
117		(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
118		(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
119		((2S,3R)-3-(苯并[d]呋喃-2-基氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮

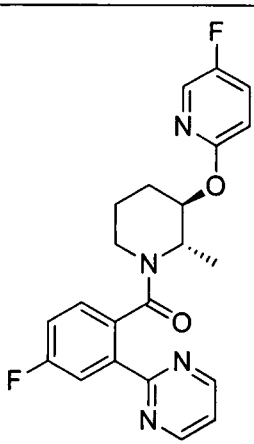
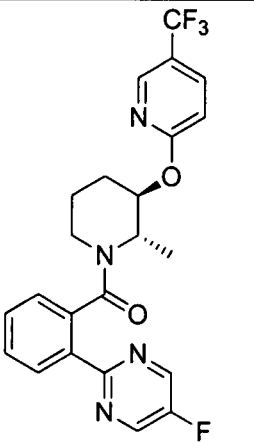
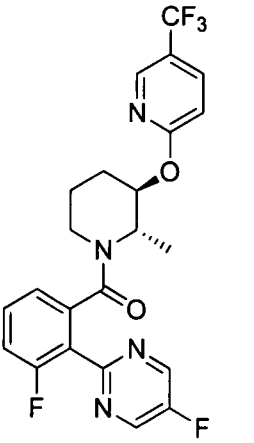
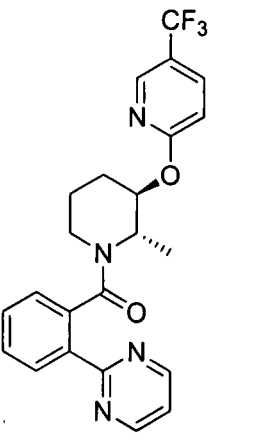
實例	結構	化合物名稱
120		((2S,3R)-3-(苯并[d]呋唑-2-基氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
121		(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
122		(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
123		(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

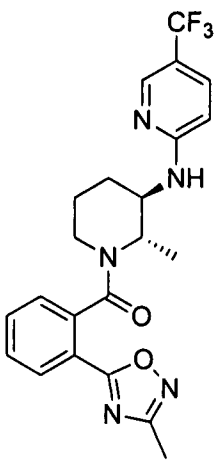
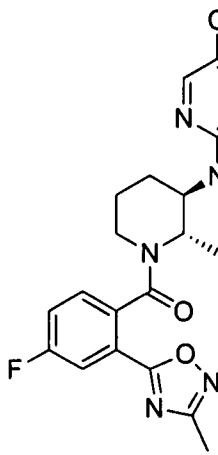
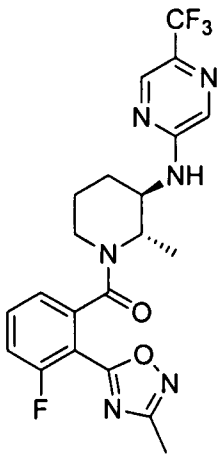
實例	結構	化合物名稱
124		(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
125		(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嘐-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
126		((2S,3R)-3-(苯并[d]呋唑-2-基氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
127		((2S,3R)-3-(苯并[d]呋唑-2-基氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮

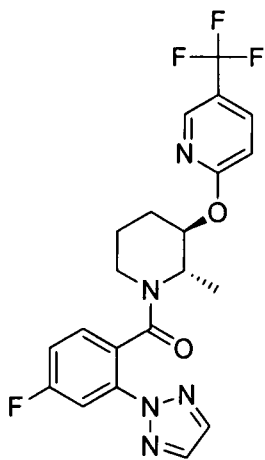
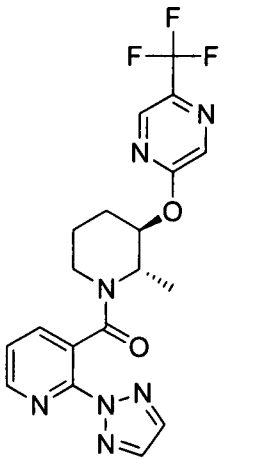
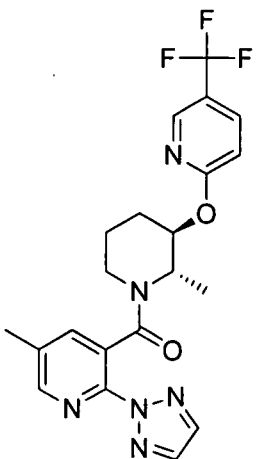
實例	結構	化合物名稱
128		(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
129		(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟咪啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
130		(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)咪啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
131		(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
132		(2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
133		(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
134		(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
135		(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

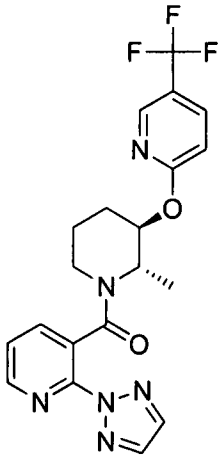
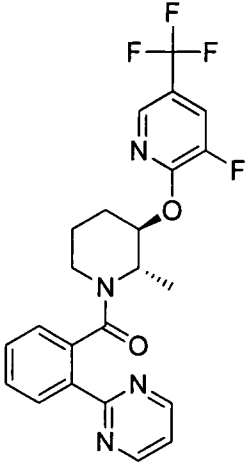
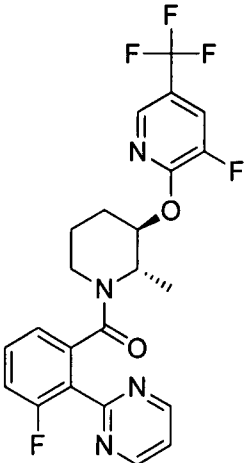
實例	結構	化合物名稱
136		(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
137		(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
138		(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
139		(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

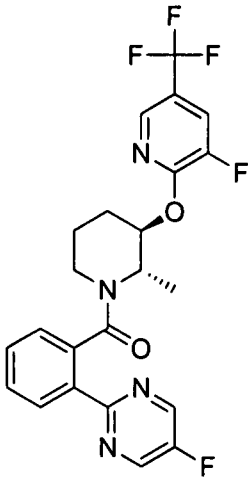
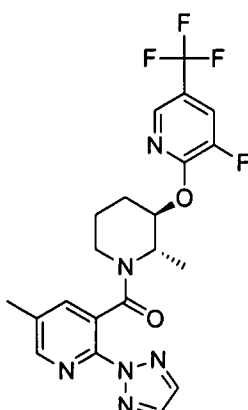
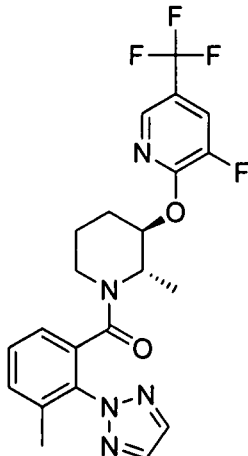
實例	結構	化合物名稱
140		(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
141		(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((5-氟吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
142		(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
143		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮

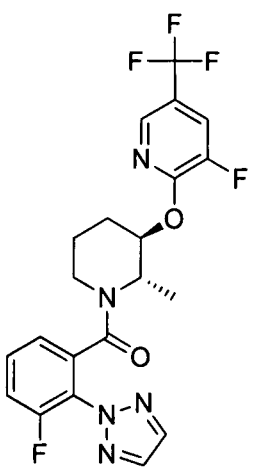
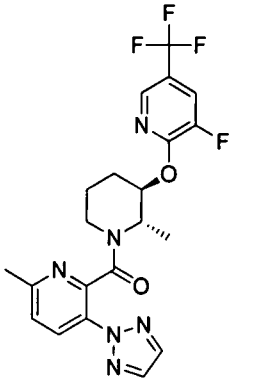
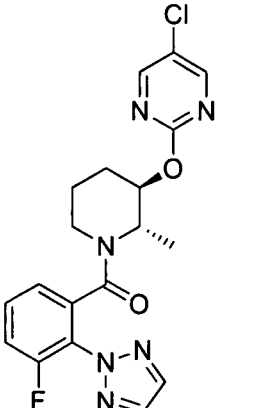
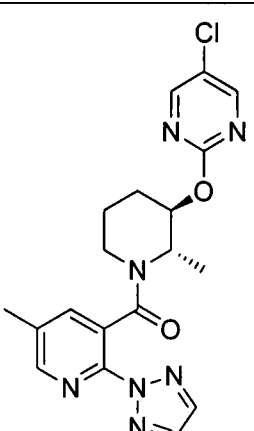
實例	結構	化合物名稱
144		(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
145		(4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
146		(3-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

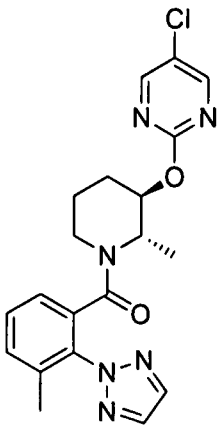
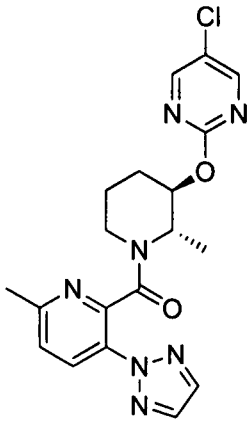
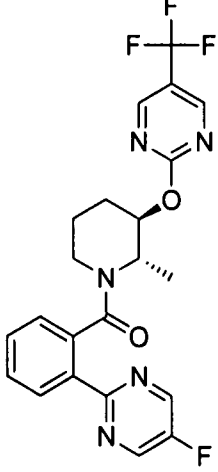
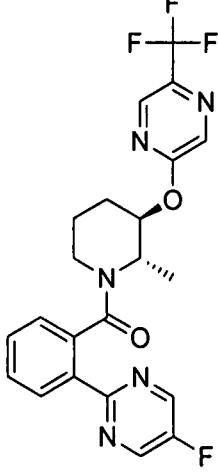
實例	結構	化合物名稱
147		(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
148		(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
149		(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
150		(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
151		(3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
152		(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

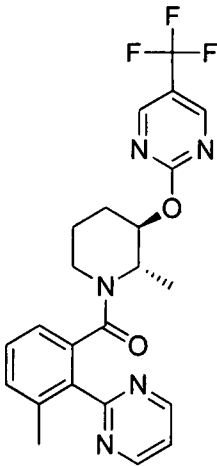
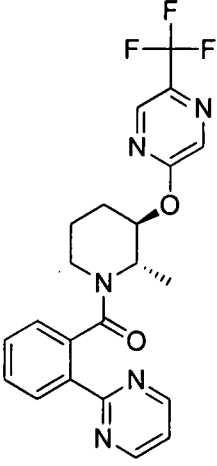
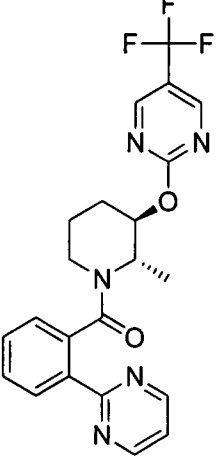
實例	結構	化合物名稱
153		(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
154		((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
155		(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

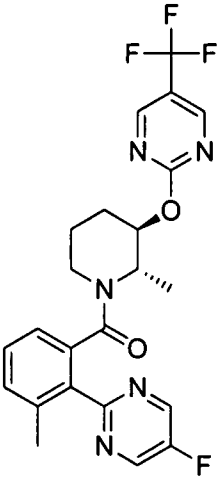
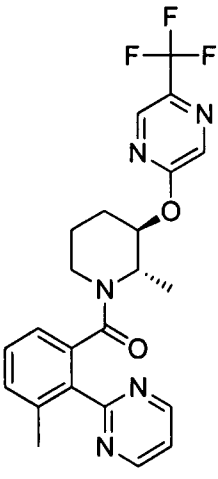
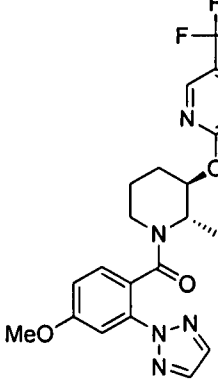
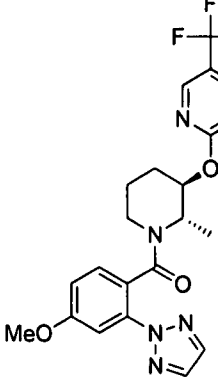
實例	結構	化合物名稱
156		((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮
157		((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮
158		((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮

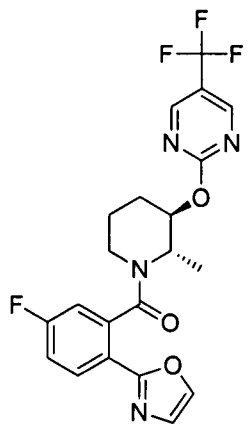
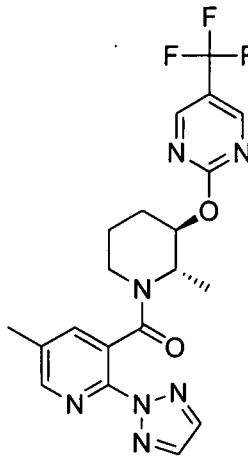
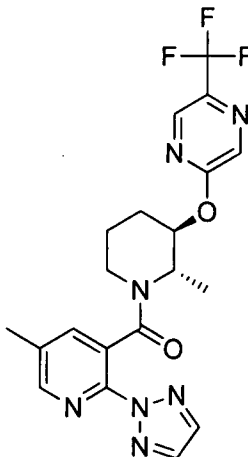
實例	結構	化合物名稱
159		(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
160		((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
161		((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
162		((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮

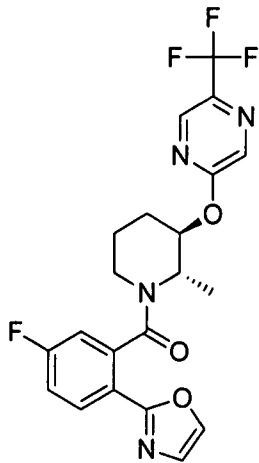
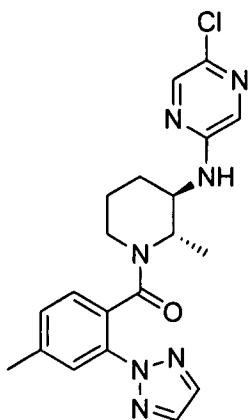
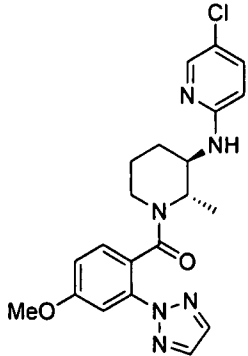
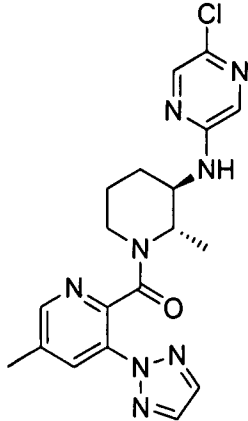
實例	結構	化合物名稱
163		((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
164		((2S,3R)-3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
165		(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
166		(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嘧-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

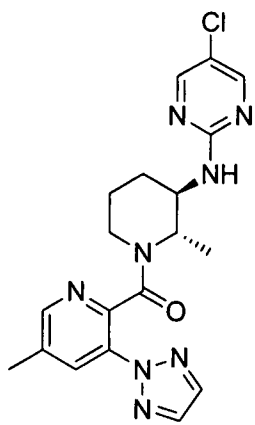
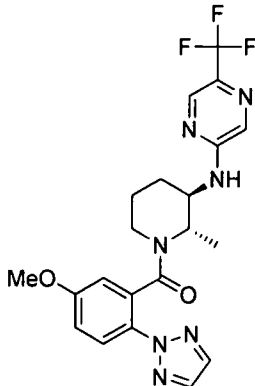
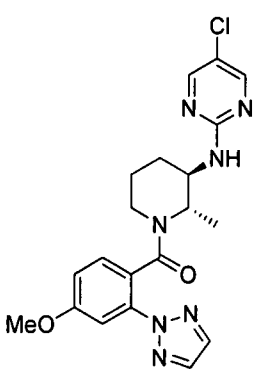
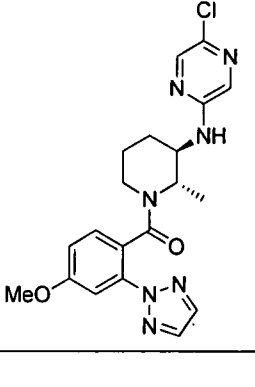


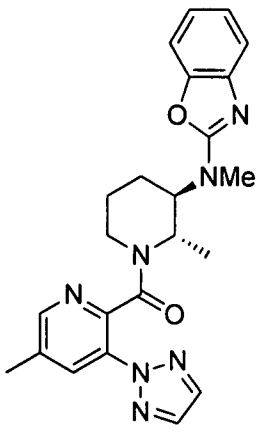
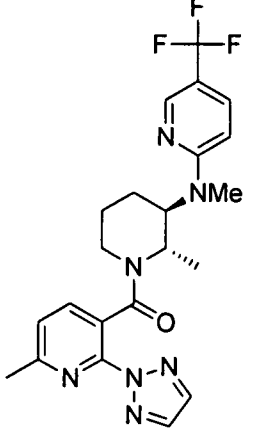
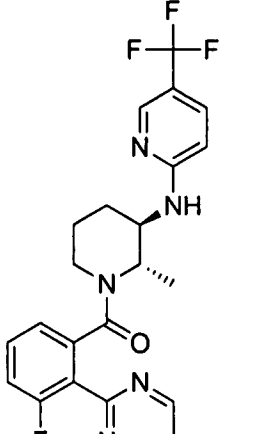
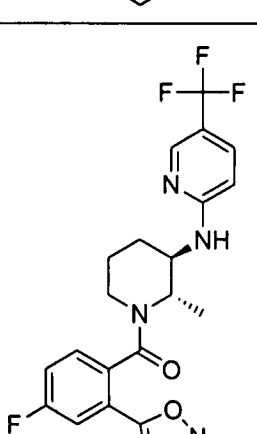
實例	結構	化合物名稱
167		(3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
168		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氧基)哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
169		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮

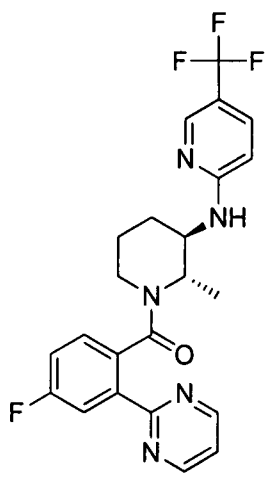
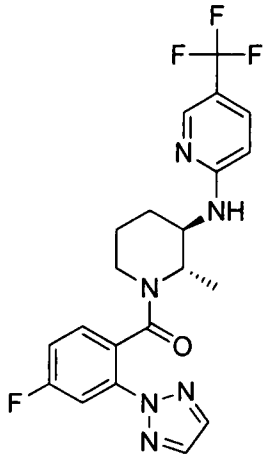
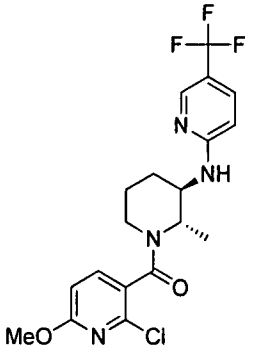
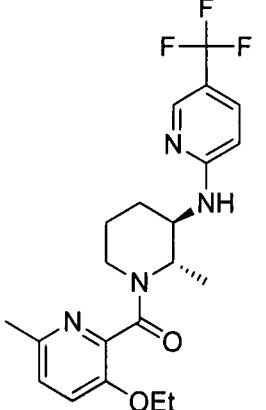
實例	結構	化合物名稱
170		(2-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲基苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
171		(3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
172		(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
174		(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
175		(5-氟-2-(啞唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
176		(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
177		(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嘧-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
179		(4-甲氧基-2-(噁唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
180		((2S*,3R*)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
181		((2S*,3R*)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
182		((2S*,3R*)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮

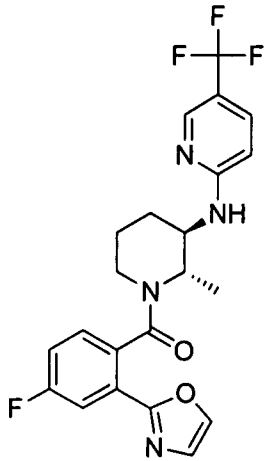
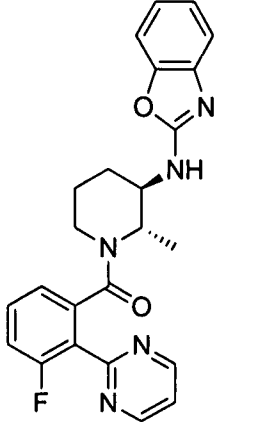
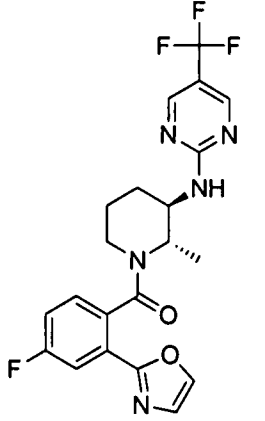
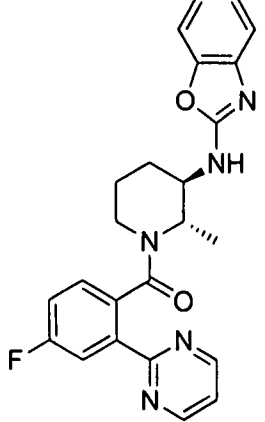
實例	結構	化合物名稱
183		((2S*,3R*)-3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
184		(5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡嘰-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
185		((2S*,3R*)-3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮
186		((2S*,3R*)-3-((5-氯吡嘰-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮

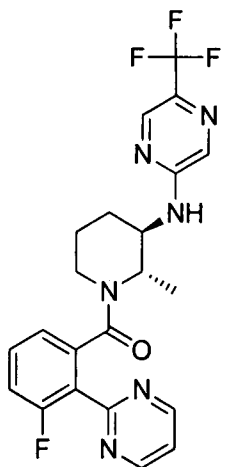
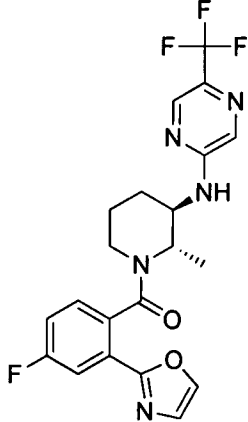
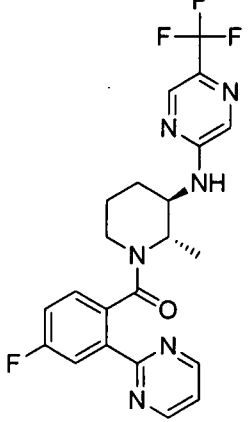
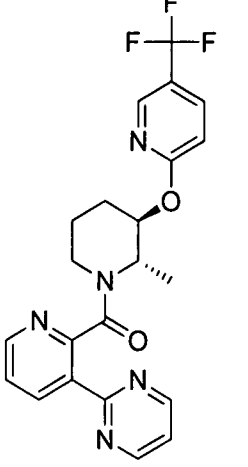
實例	結構	化合物名稱
187		((2S*,3R*)-3-(苯并[d]呋唑-2-基(甲基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
188		(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-(甲基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
189		(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
190		(4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

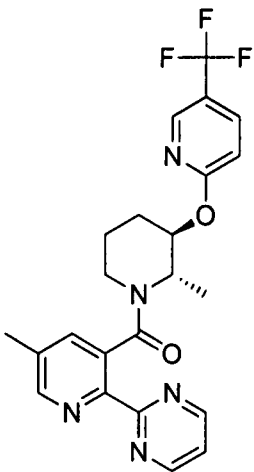
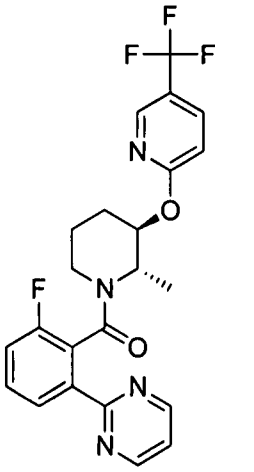
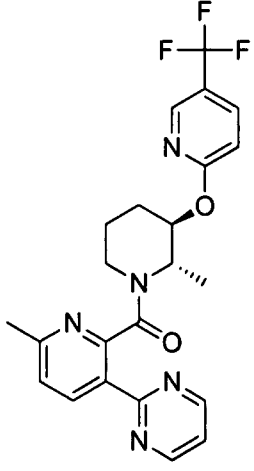
實例	結構	化合物名稱
191		(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
192		(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
193		(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
194		(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

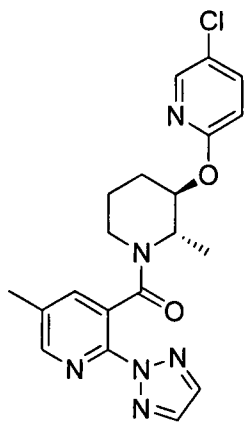
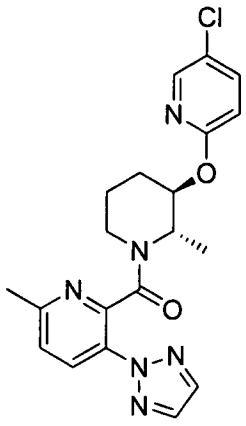
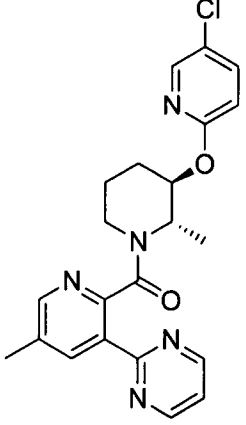
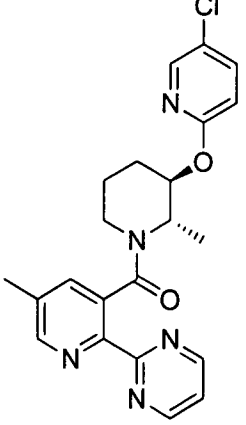
實例	結構	化合物名稱
195		((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
196		(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
197		(4-氟-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)噻啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
198		(4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)噻啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

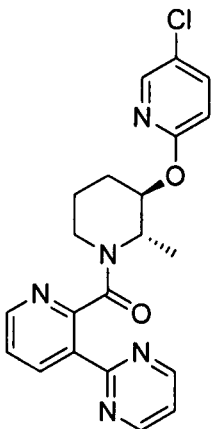
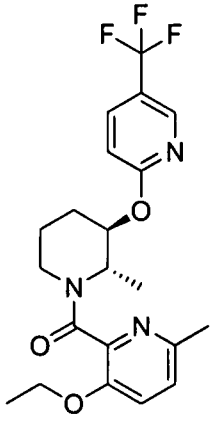
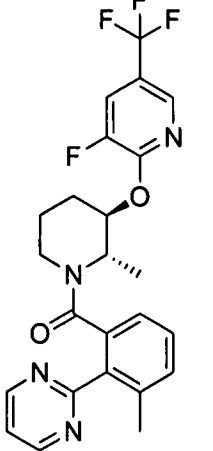
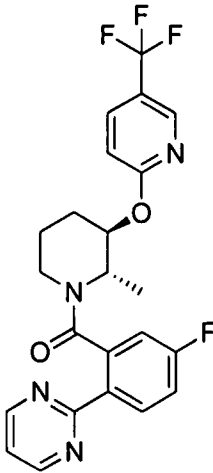
實例	結構	化合物名稱
199		(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
200		(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
201		(2-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
202		(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

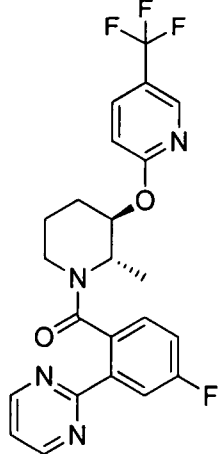
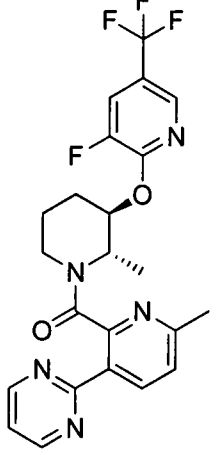
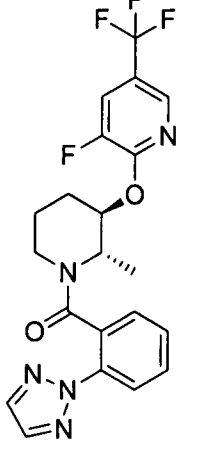
實例	結構	化合物名稱
203		(4-氟-2-(吡啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
204		((2S*,3R*)-3-(苯并[d]咪唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
205		(4-氟-2-(咪唑-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
206		((2S*,3R*)-3-(苯并[d]咪唑-2-基胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮

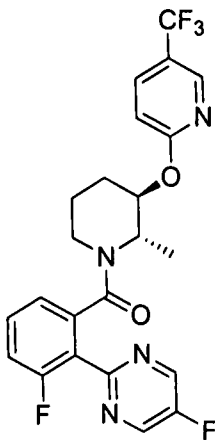
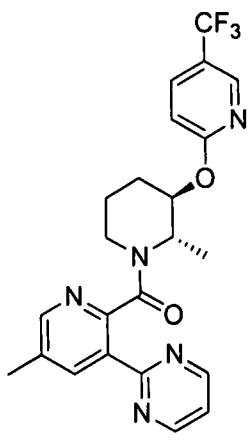
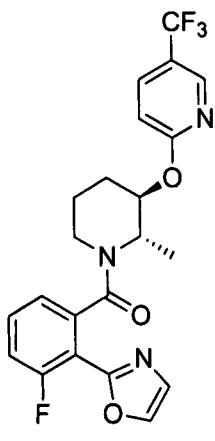
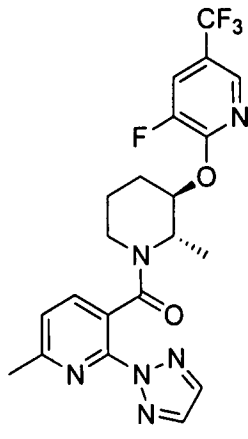
實例	結構	化合物名稱
207		(3-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
208		(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
209		(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮
210		((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

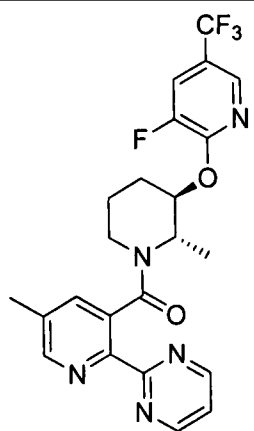
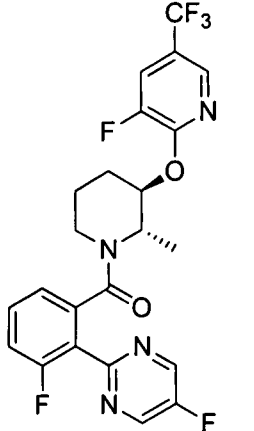
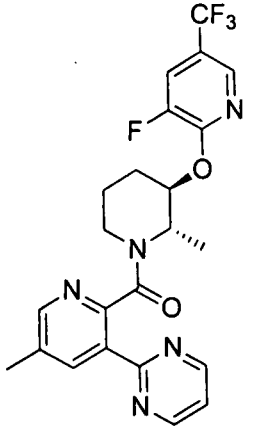
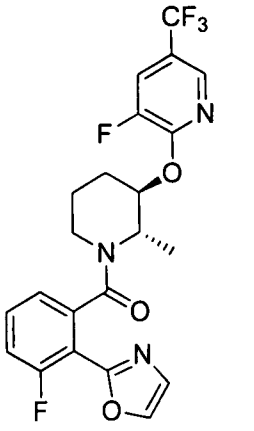
實例	結構	化合物名稱
211		(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
212		(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
213		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

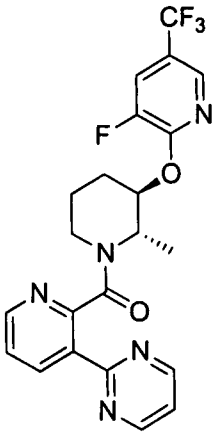
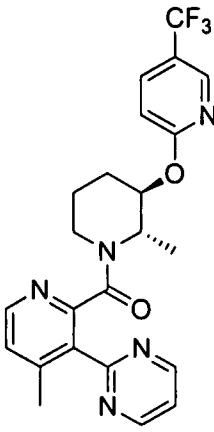
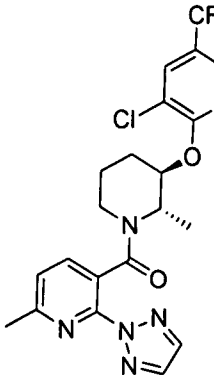
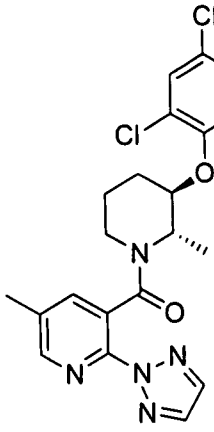
實例	結構	化合物名稱
214		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮
215		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
216		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
217		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
218		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
219		(3-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
220		((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
221		(5-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

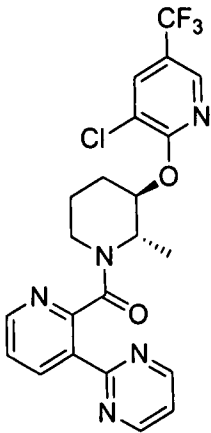
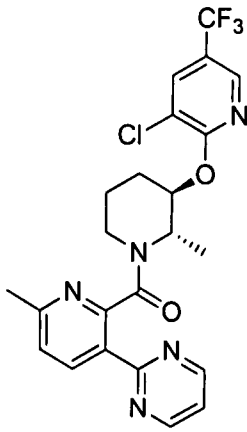
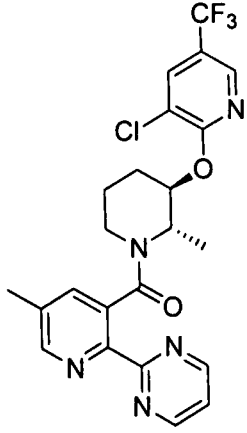
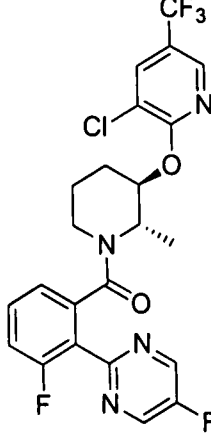
實例	結構	化合物名稱
222		(4-氟-2-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
223		((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
224		(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
225		(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
226		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
227		(3-氟-2-(噁唑-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)甲酮
228		((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
229		((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮
230		(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮
231		((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
232		(3-氟-2-(噁唑-2-基)苯基)((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)甲酮

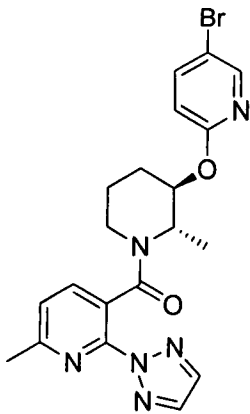
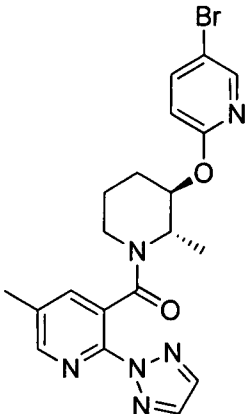
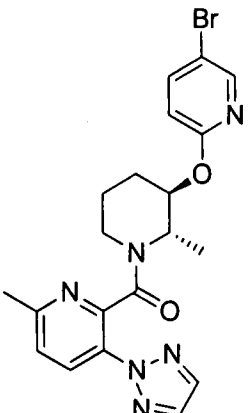
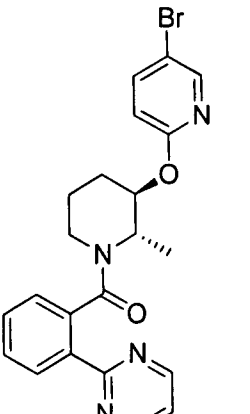
實例	結構	化合物名稱
233		((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
234		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(4-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
235		((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮
236		((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮

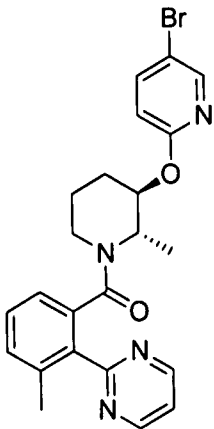
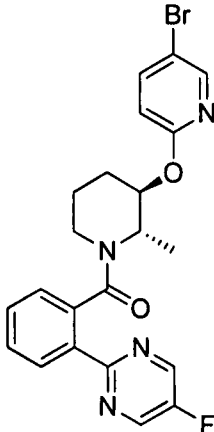
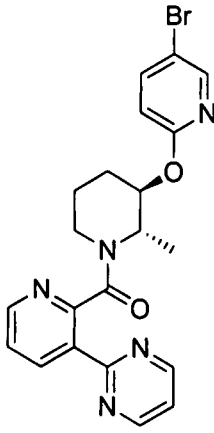
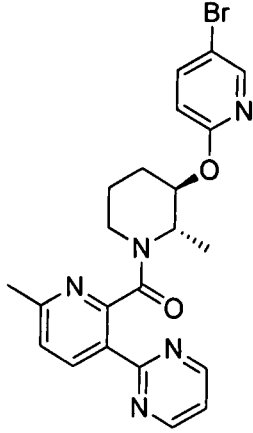
實例	結構	化合物名稱
237		((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
238		((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(咪啶-2-基)苯基)甲酮
239		((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-甲基-2-(咪啶-2-基)苯基)甲酮
240		((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(5-氟咪啶-2-基)苯基)甲酮

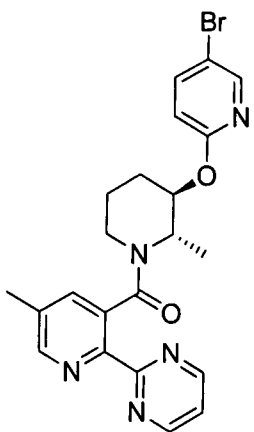
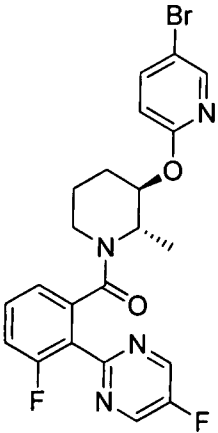
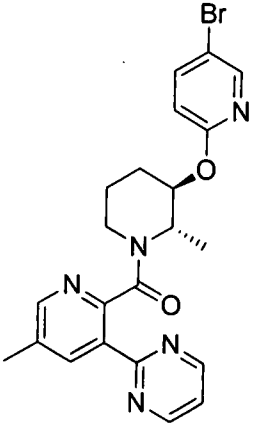
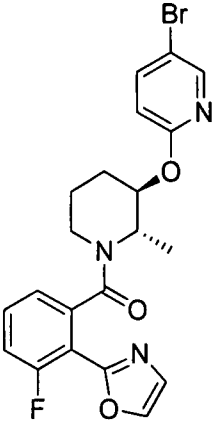
實例	結構	化合物名稱
241		((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
242		((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
243		((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮
244		((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
245		((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
246		((2S,3R)-3-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(咪唑-2-基)苯基)甲酮
247		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(咪唑-2-基)苯基)甲酮
248		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮

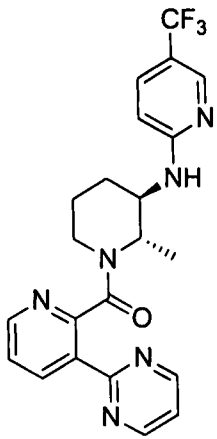
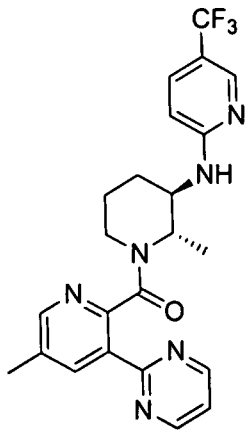
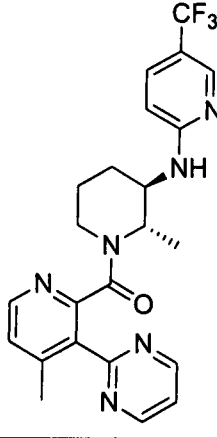
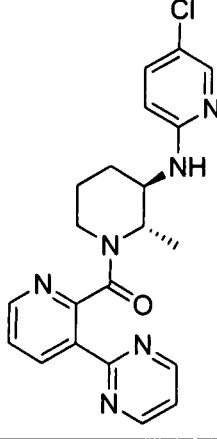
實例	結構	化合物名稱
249		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮
250		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
251		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
252		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮

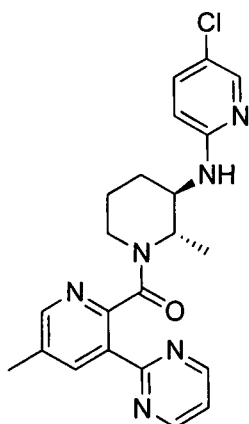
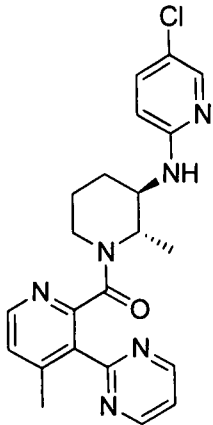
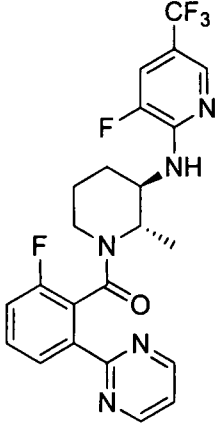
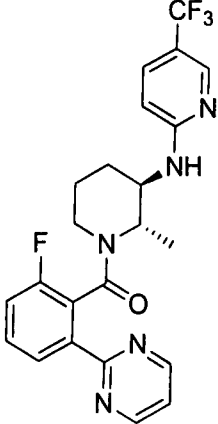
實例	結構	化合物名稱
253		((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮
254		((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)甲酮
255		((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)甲酮
256		((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(咪啶-2-基)苯基)甲酮

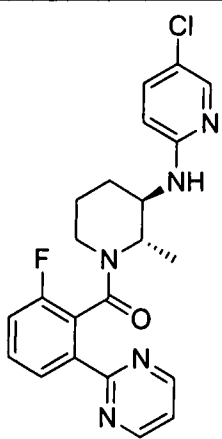
實例	結構	化合物名稱
257		((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
258		((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮
259		((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
260		((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(6-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
261		((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)甲酮
262		((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)苯基)甲酮
263		((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
264		((2S,3R)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-氟-2-(噁唑-2-基)苯基)甲酮



實例	結構	化合物名稱
265		((2S*,3R*)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
266		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
267		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)(4-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
268		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮

實例	結構	化合物名稱
269		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(5-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
270		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(4-甲基-3-(嘧啶-2-基)吡啶-2-基)甲酮
271		((2S,3R)-3-((3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮
272		(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)哌啶-1-基)甲酮

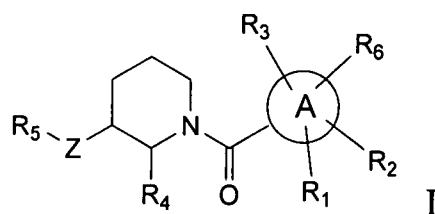
實例	結構	化合物名稱
273		((2S,3R)-3-((5-氯吡啶-2-基)胺基)-2-甲基哌啶-1-基)(2-氟-6-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮

55. 一種醫藥組成物，其包含一治療有效量的前述申請專利範圍中任一項之化合物，以及至少一醫藥上可接受的賦形劑。
56. 一種如申請專利範圍第 1 至 54 項中任一項之化合物的用途，係用於製備治療患有或經診斷患有由食慾素受體活性媒介之疾病、病症或醫學病狀之個體的藥物。
57. 如申請專利範圍第 56 項之用途，其中由食慾素受體活性媒介的該疾病、病症或醫學病狀為一睡眠-清醒週期的病症、失眠、不寧腿症候群、時差、睡眠障礙、一繼發於神經性病變的睡眠病症、狂躁症、憂鬱症、躁鬱症、精神分裂症、一疼痛症候群、纖維肌痛、神經性病變疼痛、緊張症、帕金森氏症、妥瑞氏症候群、焦慮、妄想、癡呆、體重過重、肥胖或與體重過重或肥胖相關之一病狀、胰島素抗性、第二型糖尿病、高血脂症、膽石、絞痛症、高血壓、呼吸困難、心搏過速、不孕症、睡眠呼吸中止症、背及關節痛、靜脈曲張、骨關節炎、高血壓、心搏過速、心律不整、狹心症、急性心衰竭、潰瘍、大腸激躁症、腹瀉、胃食道逆流、

情感疾患、創傷後壓力障礙、恐慌症、注意力缺陷障礙、認知缺陷或物質濫用。

58. 如申請專利範圍第 57 項之用途，其中該疾病、病症或醫學病狀為情感疾患、創傷後壓力障礙、恐慌症、注意力缺陷障礙、認知缺陷或物質濫用。

59. 一種式 IA 化合物：



或其一鏡像異構物或非鏡像異構物；

或其醫藥上可接受之鹽類；

其中

環 A 為雜芳基環；

Z 為 NH、N-CH₃ 或 O；

R₁ 為 H、烷氧基、苯基、三唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基或嘧啶基，其中三唑基、呋唑基、異呋唑基、呋二唑基或嘧啶基選擇性地由至多兩個選自鹵基和烷基之取代基所取代；

R₂ 為 H、烷基或鹵基；

R₃ 為 H、烷基、烷氧基、鹵基、三唑基、呋唑基或嘧啶基，其中三唑基、呋唑基或嘧啶基選擇性地由至多兩個選自鹵基和烷基之取代基所取代；

R₄ 為烷基；

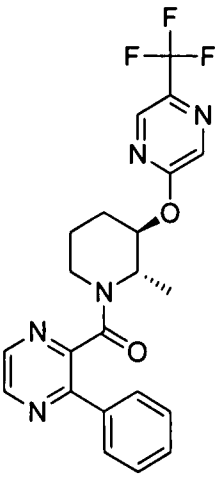
R₅ 為吡啶基、苯并呋唑基、嘧啶基、嗒咭基、喹啉基、吡咭基、噻二唑基或喹啉基；

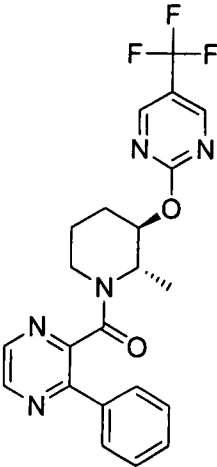
其中該吡啶基、苯并呋唑基、嘧啶基、嗒咭基、喹啉基、吡咭基、或噻二唑基選擇性地經一或兩個獨立地選自由烷基、鹵基及苯基所組成之群組的取代基所取代；以及

R₆ 為 H 或烷基。

60. 如申請專利範圍第 59 項之化合物，其中環 A 為 5 員雜芳基環或吡咭環。

61. 如申請專利範圍第 59 項之化合物，其係選自：

173		((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)吡咭-2-基)氧基)哌啶-1-基)(3-苯基吡咭-2-基)甲酮
-----	---	---

178	 The chemical structure shows a central pyrrolidine ring. At the 1-position of the pyrrolidine, there is a carbonyl group (C=O) attached to a pyrimidine ring. This pyrimidine ring has a phenyl group at the 3-position. At the 2-position of the pyrrolidine, there is a methyl group (CH3) shown with a dashed bond, indicating it is pointing away from the viewer. At the 3-position of the pyrrolidine, there is an oxygen atom (O) that is part of an ether linkage to another pyrimidine ring. This second pyrimidine ring has a trifluoromethyl group (CF3) at the 5-position.	((2S,3R)-2-甲基-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)吡啶-1-基)(3-苯基吡啶-2-基)甲酮
-----	---	---

圖式

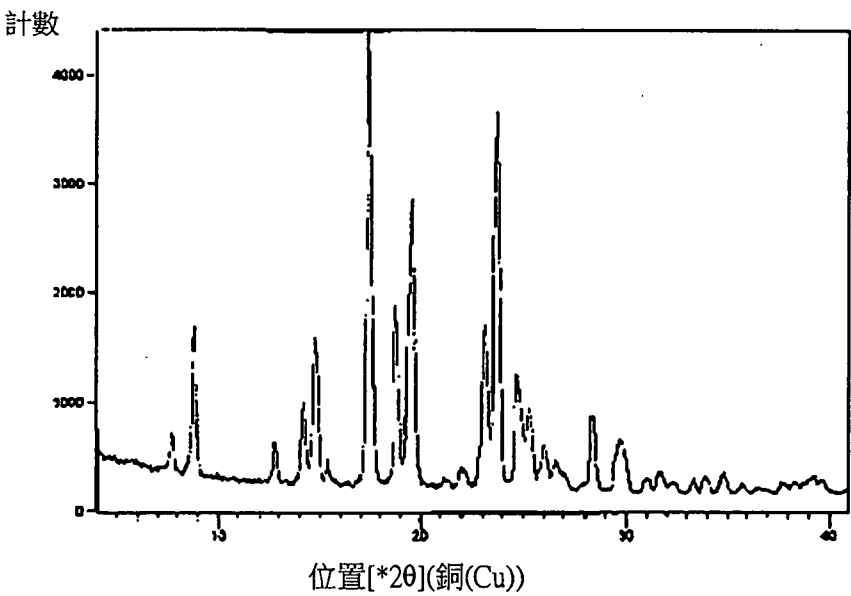


圖1