

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97116408

※ 申請日期：97.5.2

※IPC 分類：~~C07D~~A61K^{3/44} (2006.01,

C07D^{401/12} (2006.01,

C07D^{4B/12} (2006.01,

A61P^{29/00} (2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

吡啶衍生物

PYRIDINE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

英商輝瑞大藥廠股份有限公司

PFIZER LIMITED

代表人：(中文/英文)

史戴芬 杜若寧

DROUIN, STEPHANE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國肯特郡三明治市蕾斯園路

RAMSGATE ROAD, SANDWICH, KENT, CT13 9NJ, UNITED

KINGDOM

國 籍：(中文/英文)

英國 U.K.

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 雪倫吉特 考爾 巴格
BAGAL, SHARANJEET KAUR
2. 卡爾 理查 吉伯森
GIBSON, KARL RICHARD
3. 馬克 伊恩 坎伯
KEMP, MARK IAN
4. 賽卓克 波恩沙德
POINSARD, CEDRIC
5. 布蘭達 露茲亞 史塔門
STAMMEN, BLANDA LUZIA
6. 史帝芬 馬汀 丹頓
DENTON, STEPHEN MARTIN
7. 蘇珊娜 梅蘭尼 賈索波
GLOSSOP, MELANIE SUSANNE

國 籍：(中文/英文)

- 1-3.均 英國 U.K.
4. 法國 FRANCE
5. 德國 GERMANY
- 6-7.均 英國 U.K.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007 年 05 月 03 日；60/915,745

2. 美國；2007 年 08 月 23 日；60/957,536

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於吡啶衍生物。更特定言之，本發明係關於雜芳基取代之N-[6-胺基-5-芳基-吡啶-2-基]-羧醯胺衍生物，與製備此種衍生物之方法，用於製備彼等之中間物，含有彼等之組合物，及其用途。

本發明之吡啶衍生物為鈉通道調劑，且具有多種治療應用，特別是在疼痛之治療上。更特定言之，本發明之吡啶衍生物為 $\text{Nav}_{1.8}$ 調劑。本發明之較佳吡啶衍生物係顯示對於 $\text{Nav}_{1.8}$ 通道之親和力，其係大於該衍生物對於 $\text{Nav}_{1.5}$ 通道與河豚毒素敏感性鈉通道(TTX-S)之親和力。

【先前技術】

$\text{Nav}_{1.8}$ 通道為電壓選通鈉通道，其係被表現於感受傷害體中，其係為負責轉導疼痛刺激之感官神經元。大白鼠通道與人類通道已個別於1996與1998年被無性繁殖(*Nature* 1996; 379: 257-262; *Pain* 1998年(11月); 78(2): 107-114)。 $\text{Nav}_{1.8}$ 通道以前係稱為SNS(感官神經元專一)與PN3(末梢神經類型3)。 $\text{Nav}_{1.8}$ 通道為非典型，因其係顯示對河豚毒素之阻斷作用之抵抗性，且咸信會成為記錄自背側根部神經節神經元之緩慢電壓選通與河豚毒素-抗藥性(TTX-R)鈉電流之基礎。相對於 $\text{Nav}_{1.8}$ 通道之最接近分子為 $\text{Nav}_{1.5}$ 通道，其係為心臟鈉通道，與其共有大約60%類同性。 $\text{Nav}_{1.8}$ 通道係極其高度地被表現於背側根部神經節(DRG)之"小細胞"中。此等係被認為是C-與A- δ 細胞，其係為推斷多峰形態感受傷害

體或疼痛感測器。在正常條件下， $\text{Na}_V1.8$ 通道不會被表現於DRG神經元之亞個體群以外之任何位置。 $\text{Na}_V1.8$ 通道係被認為會助長DRG敏化作用之過程，以及歸因於神經損傷之過度應激性。 $\text{Na}_V1.8$ 通道之抑制性調制係以藉由防止彼等助長刺激過程，以降低感受傷害體之應激性為目的。

研究已証實 $\text{Na}_V1.8$ 剔除會導致鈍化疼痛表現型，主要係對於炎性激發(A.N. Akopian 等人, *Nat. Neurosci.* 1999; 2; 541-548)，及 $\text{Na}_V1.8$ 打倒會降低疼痛行為，於此情況中為神經病原性疼痛(J. Lai 等人, *Pain*, 2002年(1月); 95(1-2): 143-152)。Coward 等人與Yiangou 等人已証實 $\text{Na}_V1.8$ 係顯示被表現於疼痛症狀中(*Pain*. 2000年(3月); 85(1-2): 41-50 與 *FEBS Lett.* 2000年(2月11日); 467(2-3): 249-252)。

$\text{Na}_V1.8$ 通道亦已被証實會表現於關於背部與齒髓之結構中，且有關於在灼狀神經痛、炎性腸症狀及多發性硬化中之角色之証據(Bucknill 等人, *Spine*. 2002年(1月15日); 27(2): 135-140; Shembalker 等人, *Eur J Pain*. 2001; 5(3): 319-323; Laird 等人, *J Neurosci.* 2002年(10月1日); 22(19): 8352-8356; Black 等人, *Neuroreport*. 1999年(4月6日); 10(5): 913-918 及 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000: 97: 11598-11602)。

已知數種鈉通道調制劑係作為抗抽搐藥或抗抑鬱劑使用，譬如胺甲醯氮草、阿米替林(amitriptyline)、拉莫三金(lamotrigine)及利魯唑(riluzole)，其全部均以腦部河豚毒素敏感性(TTX-S)鈉通道作為標的。此種TTX-S劑係遭遇到限制劑量副作用，包括眩暈、失調及倦睡，主要是由於對腦部中TTX-S

通道之作用所致。

WO-A-2006/011050 係討論 6-胺基 -2-胺基羰基 -5-苯基 -吡啶衍生物。

本發明之目的係為提供新穎 $\text{Na}_{\text{V}1.8}$ 通道調制劑，其係為良好藥物候選者。較佳化合物應有效地結合至 $\text{Na}_{\text{V}1.8}$ 通道，同時顯示對於其他鈉通道，特別是 $\text{Na}_{\text{V}1.5}$ 與 TTX-S 通道之極少親和力，且顯示作為 $\text{Na}_{\text{V}1.8}$ 通道調制劑之功能活性。其應自胃腸道被良好地吸收，於代謝上安定，且具有有利藥物動力學性質。其應為無毒性，且展現極少副作用。再者，理想藥物候選者將以安定、非吸濕性及易於調配之物理形式存在。本發明之較佳吡啶衍生物對於 $\text{Na}_{\text{V}1.8}$ 通道係具選擇性，勝過 $\text{Na}_{\text{V}1.5}$ 與河豚毒素敏感性 (TTX-S) 鈉通道，導致在副作用分佈形態上之改良事項。

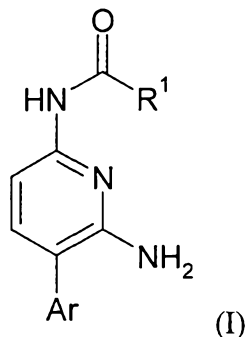
因此，本發明之吡啶衍生物係潛在地可用於治療廣範圍之病症，特別是疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、神經病理性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛，感受傷害疼痛，包括手術後疼痛，及涉及內臟、胃腸道、頭顱結構、肌骨系統、脊椎、泌尿生殖器系統、心血管系統及 CNS 之混合疼痛類型，包括癌症疼痛、背部及口面疼痛。

可以本發明之吡啶衍生物治療之其他症狀包括多發性硬化、神經變性病症、刺激性腸徵候簇、骨關節炎、風濕性關節炎、神經病理學病症、功能性腸病症、炎性腸疾病、與月經困難有關聯之疼痛、骨盆疼痛、膀胱炎、胰腺炎、偏頭痛、群集與緊張頭痛、糖尿病患者之神經病、末梢神

經病原性疼痛、坐骨神經痛、纖維肌痛、灼狀神經痛及下尿道機能障礙之症狀。

【發明內容】

本發明係提供式(I)吡啶衍生物：



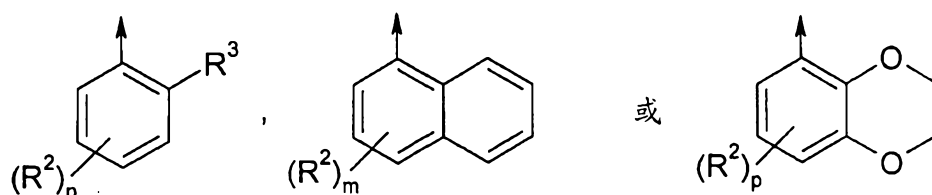
或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1 係選自：

(i) 苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷胺基及二- $((C_1-C_4)$ 烷基)胺基；與

(ii) 5-員雜芳基，包含無論是(a) 1至4個氮原子，或(b) 一個氧或一個硫原子及1或2個氮原子，且其中該雜芳基係視情況被一個取代基取代，取代基選自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷胺基及二- $((C_1-C_4)$ 烷基)胺基；其附帶條件是 R^1 不為咪唑基、呋唑基或1,2,4-三唑基；

Ar 為



其中→係表示對吡啶環之連接點；

各 R^2 係獨立為 (C_1-C_4) 烷基、 OR^4 、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、氰基或鹵基；

n 為0至4；

m 為0至7；

p 為0至3；

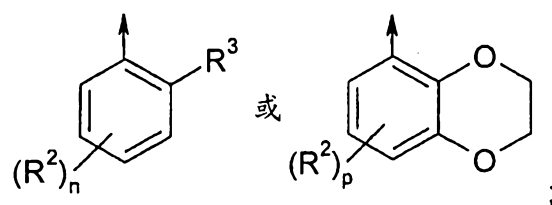
R^3 為氫、 (C_1-C_4) 烷基、 OR^4 、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、氰基或鹵基；

R^4 為氫、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_1-C_4) 烷基、 Het^1 -或 $Het^1(C_1-C_4)$ 烷基-；且

Het^1 為飽和5-或6-員雜環，包含一個氧原子。

在上文定義中，鹵基係意謂氟基、氯基、溴基或碘基。烷基與烷氧基，含有必要碳原子數，可為未分枝或分枝狀。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基(正-丙基與異-丙基)及丁基(正-丁基、異-丁基、第二-丁基及第三-丁基)。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(正-丙氧基與異-丙氧基)及丁氧基(正-丁氧基、異-丁氧基、第二-丁氧基及第三-丁氧基)。鹵烷基與鹵烷氧基係指烷基或烷氧基，含有必要碳原子數，其係被一或多個鹵原子取代。鹵烷基之實例包括三氟甲基與2,2,2-三氟乙基。鹵烷氧基之實例包括三氟甲氧基與2,2,2-三氟乙氧基。

於一較佳方面(A)，本發明係提供式(I)吡啶衍生物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Ar為



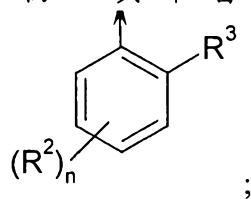
且 n , R^1 , R^2 及 R^3 均如上文定義。較佳情況是， n 為 0、1 或 2，
且 p 為 0、1 或 2。

於一較佳方面 (B)，本發明係提供式 (I) 吡啶衍生物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 Ar , n , m , p , R^1 及 R^3 均如上文定義，無論是在最廣義方面或在 (A) 之較佳方面中；且各 R^2 係獨立為 (C_1-C_4) 烷基、 OR^4 、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基與鹵基；且其中 R^4 為氫、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基或 (C_3-C_6) 環烷基 (C_1-C_4) 烷基；各 R^2 更佳係獨立為甲基、乙基、丙基、羥基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙基氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、環丙基甲氧基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、氯基或氟基；各 R^2 最佳係獨立為羥基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、環丙基氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、環丙基甲氧基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、氯基或氟基。

於一替代較佳方面 (B1)，本發明係提供式 (I) 吡啶衍生物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 Ar , n , m , p , R^1 及 R^3 均如上文定義，無論是在最廣義方面或在 (A) 之較佳方面中；且各 R^2 係獨立為 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_4)

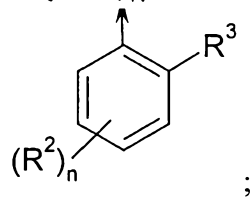
烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基、氟基或鹵基；各 R^2 更佳係獨立為 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基或鹵基；各 R^2 更佳係獨立為甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、氯基或氟基。

於較佳方面 (C)，本發明係提供式 (I) 吡啶衍生物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中當 Ar 為以下時



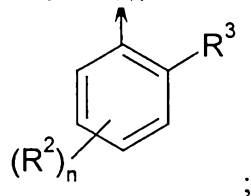
n 、 R^1 及 R^2 均如上文定義，無論是在最廣義方面或在 (A)、(B) 或 (B1) 之較佳方面，且 R^3 不為氫； R^3 更佳為鹵基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基、(C_1-C_4) 烷氧基、(C_1-C_4) 烷基、羥基、(C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、(C_3-C_6) 環烷基 (C_1-C_4) 烷氧基、(C_3-C_6) 環烷基氧基或 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷氧基； R^3 更佳為甲基、乙基、丙基、羥基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙基氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、環丙基甲氧基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、氯基或氟基； R^3 最佳為乙氧基、丙氧基、環丙基氧基、甲氧基乙氧基、環丙基甲氧基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、氯基或氟基。

於一替代較佳方面 (C1)，本發明係提供式 (I) 吡啶衍生物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中當 Ar 為以下時



n 、 R^1 及 R^2 均如上文定義，無論是在最廣義方面或在 (A)、(B) 或 (B1) 之較佳方面中，且 R^3 為鹵基、鹵基 (C_1 - C_4) 烷基、鹵基 (C_1 - C_4) 烷氧基、(C_1 - C_4) 烷氧基或 (C_1 - C_4) 烷基；更佳為氯基、氟基、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 2,2,2-三氟乙氧基；更佳為氯基、氟基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 2,2,2-三氟乙氧基；最佳為氯基、三氟甲基或三氟甲氧基。

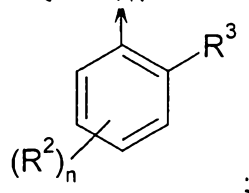
於一替代較佳方面 (C2)，本發明係提供式 (I) 吡啶衍生物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 Ar 為



n 、 R^1 及 R^2 均如上文定義，無論是在最廣義方面或在 (A)、(B) 或 (B1) 之較佳方面中，且 R^3 為 OR^4 或 (C_1 - C_4) 烷氧基 (C_1 - C_4) 烷基，其中 R^4 為氫、(C_1 - C_4) 烷氧基 (C_1 - C_4) 烷基、(C_3 - C_6) 環烷基、(C_3 - C_6) 環烷基 (C_1 - C_4) 烷基、Het¹- 或 Het¹ (C_1 - C_4) 烷基-； R^3 更佳為羥基、(C_1 - C_4) 烷氧基 (C_1 - C_4) 烷基、(C_3 - C_6) 環烷基 (C_1 - C_4) 烷氧基、(C_3 - C_6) 環烷基氧基或 (C_1 - C_4) 烷氧基 (C_1 - C_4) 烷氧基； R^3

更佳為(C₃-C₆)環烷基(C₁-C₄)烷氧基或(C₃-C₆)環烷基氧基[例如環丙基氧基或環丙基甲氧基]；R³更佳為(C₃-C₆)環烷基氧基；R³又更佳為環丙基氧基。

於一替代較佳方面(C3)，本發明係提供式(I)吡啶衍生物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Ar為



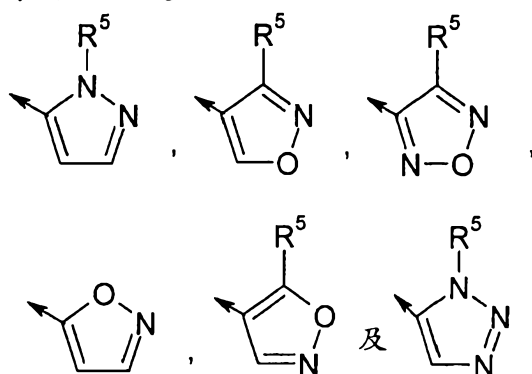
n、R¹及R²均如上文定義，無論是在最廣義方面或在(A)、(B)或(B1)之較佳方面中，且R³為鹵基，更佳為氯基。

於一較佳方面(D)，本發明係提供式(I)吡啶衍生物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Ar, n, m, p, R¹, R²及R³均如上文定義，無論是在最廣義方面或在(A)、(B)、(B1)、(C)、(C1)、(C2)或(C3)之一較佳方面中；且R¹之特殊實例包括苯基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、噁二唑基、噻二唑基及四唑基(各如上文所指定視情況經取代)：

R¹較佳係選自：

- (i) 苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、氰基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、鹵基(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基；與
- (ii) 5-員雜芳基，選自吡唑基、異噁唑基、噁二唑基及1,2,3-三唑基，各係視情況被(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基取代：

R^1 更佳為 5-員雜芳基，選自



其中 $\rightarrow$ 係表示對羰基部份基團之連接點，且其中各 R^5 係獨立為 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基； R^5 更佳為甲基、乙基、丙基、三氟甲基或甲氧基甲基； R^5 最佳為甲基或乙基。

根據本發明之特佳吡啶衍生物係為下文實例段落中所列示者，及其藥學上可接受之鹽與溶劑合物。

式 (I) 化合物為 $Na_{V1.8}$ 通道調劑劑，可有效地用於治療一範圍之病症。治療疼痛，特別是慢性、炎性、神經病原性、感受傷害及內臟疼痛，係為較佳用途。

生理學疼痛為一種重要保護機制，經設計以警告來自外部環境之潛在傷害刺激之危險。此系統係經過特定組合之主要感官神經元操作，且係被有害刺激經由末梢轉導機制活化 (參閱 Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164, 關於回顧)。此等感官纖維係被稱為感受傷害體，且係於特徵上為具有緩慢傳導速度之小直徑軸索。感受傷害體會使有害刺激之強度、延續時間及品質編碼，且由於其對脊髓之表面形態上組織投射，使刺激之位置編碼。感受傷害體已在感受傷害神經纖維上發現，該纖維中有兩種主要類型，A- δ 纖維

(有髓鞘)與C纖維(未有髓鞘)。藉由感受傷害體輸入所產生之活性，係於背側角中複雜處理後轉移，無論是直接或經由腦幹轉接核至腹底丘腦，然後於其中產生疼痛知覺之皮質上。

疼痛可一般性地被分類為急性或慢性。急性疼痛係突然地開始，且為短暫留存(通常為十二週或較少)。其通常係伴隨著特定原因，譬如特定損傷，且經常為尖銳且嚴重。其係為可在由於手術、牙科工作、勞傷或扭傷所造成之特定傷害後所發生之疼痛種類。急性疼痛通常不會造成任何持久心理學回應。對照上而言，慢性疼痛為長期疼痛，典型上持續超過三個月，且導致顯著心理學與感情問題。慢性疼痛之常見實例為神經病理性疼痛(例如疼痛之糖尿病患者之神經病、疱疹後神經痛)、腕隧道徵候簇、背痛、頭痛、癌症疼痛、關節炎疼痛及慢性手術後疼痛。

當經由疾病或創傷對身體組織之實質損傷發生時，感受傷害體活化作用之特性就會改變，且在末梢中有敏化作用，局部地環繞該損傷，且以感受傷害體終止處為中心。此等作用會導致經加強之疼痛感覺。在急性疼痛中，此等機制可用於促進保護性行為，其可更良好地使得修復過程能夠發生。一般期望是一旦損傷已痊合，敏感性即回復至正常。但是，在許多慢性疼痛狀態中，過敏性係遠比癒合過程持續更久，且經常係由於神經系統損傷所致。此損傷經常會導致與適應障礙及迷行活性有關聯之感覺神經纖維中之異常(Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768)。

當不舒適與異常敏感性在病患徵候中表現特徵時，臨床疼痛即存在。病患傾向於十分龐雜性，且可伴隨著各種疼痛病徵存在。此種病徵包括：1)自發性疼痛，其可為隱隱作痛、燃燒感或刺痛；2)對有害刺激之過度增大疼痛回應(痛覺過敏)；及3)藉由正常無害刺激所產生之疼痛(感覺異常 - Meyer 等人, 1994, 疼痛教科書, 13-44)。雖然患有各種急性與慢性疼痛形式之病患可能具有類似病徵，但其從屬之機制可為不同，且因此可能需要不同治療策略。因此，根據不同病理生理學，疼痛亦可被區分成許多不同亞型，包括感受傷害、炎性及神經病原性疼痛。

感受傷害疼痛係因組織傷害或因具有造成損傷可能性之強烈刺激所引致。疼痛傳入係在損傷位置被藉由感受傷害體之刺激轉導所活化，並在其終止程度下使脊髓中之神經元活化。然後，這會被向上轉接，由脊束至其中疼痛被感知之腦部(Meyer 等人, 1994, 疼痛教科書, 13-44)。感受傷害體之活化作用會使兩種類型之傳入神經纖維活化。有髓鞘 A- δ 纖維係迅速地進行傳送，且負責尖銳與戳刺之疼痛知覺，然而未有髓鞘之 C 纖維係在較緩慢速率下傳送，且輸送不銳利或痠痛性疼痛。溫和至嚴重之急性感受傷害疼痛係為來自中樞神經系統損傷、勞傷/扭傷、灼傷、心肌梗塞及急性胰腺炎之疼痛、手術後疼痛(於任何型式之手術程序後之疼痛)、創傷後疼痛、腎絞痛、癌症疼痛及背痛之顯著特徵。癌症疼痛可為慢性疼痛，譬如腫瘤相關疼痛(例如骨頭疼痛、頭痛、面部疼痛或內臟疼痛)或與癌症療法有關聯之疼

痛(例如化學療法後徵候簇、慢性手術後疼痛徵候簇或放射後徵候簇)。癌症疼痛亦可回應化學療法、免疫療法、激素療法或放射療法而發生。背痛可由於脫出或斷裂之椎間圓盤或腰面關節、髖髖關節、脊髓旁肌肉或後縱韌帶之異常所致。背痛可自然地消褪，但在其中其係持續超過12週之一些病患中，其係變成可特別致衰弱之慢性症狀。

神經病原性疼痛目前係被定義為在神經系統中，因原發性損害或機能障礙所引發或造成之疼痛。神經傷害可因創傷與疾病所造成，且因此"神經病原性疼痛"一詞係涵蓋許多具有各種不同病原學之病症。其包括但不限於末梢神經病、糖尿病患者之神經病、疱疹後神經痛、三叉神經痛、背痛、癌症神經病、HIV神經病、幻想肢疼痛、腕隧道徵候簇、中樞中風後疼痛，及與慢性酒精中毒、甲狀腺機能減退症、尿毒症、多發性硬化、脊髓損傷、巴金森氏病、癲癇及維生素缺乏有關聯之疼痛。神經病原性疼痛係具病理學性，因其沒有任何保護性角色。其經常係於最初原因已消失後仍良好地存在，通常持續數年，顯著地降低病患之生命品質(Woolf與Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964)。神經病原性疼痛之病徵係難以治療，因其經常為龐雜的，即使在患有相同疾病之病人之間亦然(Woolf & Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf與Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964)。其包括自發性疼痛，其可為連續或陣發性，與異常引起之疼痛，譬如痛覺過敏(增加對有害刺激之敏感性)與感覺異常(對正常無害刺激之敏感性)。

炎性過程為一系列複雜之生物化學與細胞事件，經活化以回應組織傷害或外來物質之存在，其會造成腫脹與疼痛 (Levine 與 Taiwo, 1994, 疼痛教科書, 45-56)。關節炎疼痛為最常見炎性疼痛。風濕性疾病在已開發國家中為最常見之慢性炎性症狀之一，而風濕性關節炎為病廢之常見原因。風濕性關節炎之正確病原學係為未知，但現行假說指出遺傳與微生物學因素兩者皆可能是重要的 (Grennan & Jayson, 1994, 疼痛教科書, 397-407)。已估計幾乎1千6百萬美國人具有徵候性骨關節炎(OA)或變性關節疾病，其中大部份超過60歲，且當此個體群之年齡增加時，預期這會增加至4千萬人，使其成為巨大程度之大眾健康問題 (Houge & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686；McCarthy 等人，1994, 疼痛教科書, 387-395)。患有骨關節炎之大部份病患會因為有關聯之疼痛而尋求醫療注意。關節炎對社會心理與身體功能具有顯著衝擊，且已知係為生命後期病廢之主要原因。關節黏連脊椎炎亦為風濕疾病，其會造成脊椎與髋關節之關節炎。其會從發生在整個生命中之背痛之間歇性偶發事件，改變成侵害脊椎、末梢關節及其他身體器官之嚴重慢性疾病。

炎性疼痛之另一種類型為內臟疼痛，其包括與炎性腸疾病 (IBD) 有關聯之疼痛。內臟疼痛為與內臟有關聯之疼痛，該內臟係涵蓋腹腔之器官。此等器官包括性器官、脾臟及部份消化系統。與內臟有關聯之疼痛可被區分成消化內臟疼痛與非消化內臟疼痛。一般所遭遇會造成疼痛之胃腸 (GI) 病症包括功能性腸病症 (FBD) 與炎性腸疾病 (IBD)。此等 GI

病症包括廣範圍之疾病狀態，其目前僅經適度控制，關於FBD係包括胃食管回流、消化不良、刺激性腸徵候簇(IRS)及功能性腹痛徵候簇(FAPS)，而關於IBD，為克隆氏病、迴腸炎及潰瘍性結腸炎，其全部均規則地產生內臟疼痛。其他類型之內臟疼痛包括與月經困難有關聯之疼痛、膀胱炎與胰腺炎及骨盆疼痛。

應注意的是，某些類型之疼痛具有多重病原學，且因此可被分類於一種以上之領域中，例如背痛與癌症疼痛具有感受傷害與神經病原性兩種成份。

其他類型之疼痛包括：

- 由於肌骨病症所造成之疼痛，包括肌痛、纖維肌痛、脊椎炎、血清陰性(非風濕性)關節病、非關節風濕病、失養病、糖原分解病、多肌炎及膿性肌炎；
- 心與血管疼痛，包括因絞痛、心肌梗塞形成、僧帽瓣狹窄、心包炎、雷諾氏現象、硬皮病及骨骼肌絕血所造成之疼痛；
- 頭部疼痛，譬如偏頭痛(包括有先兆之偏頭痛與無先兆之偏頭痛)、群集頭痛、緊張型頭痛混合之頭痛及與血管病症有關聯之頭痛；及
- 口面疼痛，包括牙痛、耳疼痛、灼痛口部徵候簇及顳骨與下頷肌筋膜疼痛。

亦預期式(I)吡啶衍生物可用於治療多發性硬化。

本發明亦關於式(I)吡啶衍生物作為藥劑以治療或減輕神經變性病症徵候之治療用途。此種神經變性病症包括例如

阿耳滋海默氏病、亨丁頓氏病、巴金森氏病及肌萎縮性側索硬化。本發明亦涵蓋治療稱為急性腦部傷害之神經變性病。其包括但不限於：中風、頭部損傷及窒息。中風係指腦血管疾病，且亦可被稱為腦血管意外事故(CVA)，並包括急性血栓性插塞中風。中風包括局部與全體絕血兩者。亦被包含者為短暫腦絕血發作及其他伴隨著大腦絕血之腦血管問題。此等血管病症可發生在特別地接受頸動脈內膜切除術，或一般性地接受其他腦血管或血管手術程序，或接受診斷血管程序，包括大腦血管X射線檢法等之病患中。其他意外事件為頭部損傷、脊髓損傷或得自一般缺氧症、缺氧、低血糖、低血壓之損傷，以及在程序期間自脫位回復法、過高湊合手術及缺氧所見及之類似傷害。本發明可用於某一範圍之意外事件中，例如在心臟分流手術期間，在顱內出血之意外中，在出生前後之窒息中，在心動停止及癲癇狀態中。

熟練醫師將能夠測定其中病患容易感染例如中風或處於其危險下，以及患有中風之適當狀況，以藉由本發明之方法投藥。

本發明化合物可用於治療下尿道機能障礙之症狀，包括但不只限於膀胱活動過度、增加之日間頻率、夜搜症、尿急，尿失禁(任何其中有不隨意尿液滲漏之症狀)，包括壓力尿失禁、急促尿失禁及混合尿失禁、具有相關聯尿失禁之膀胱活動過度、遺尿、夜間遺尿、連續尿失禁，及狀況性尿失禁，譬如在性交期間之失禁。此種化合物對於下尿

道功能之活性，及因此是其在治療涉及下尿道機能障礙之症狀上之潛在實用性，可利用熟諳此藝者所已知，且經常地被描述於文獻 (Morrison, J. 等人，神經生理學與神經藥理學．在：失禁，Abrams, P., Cardozo, C., Khoury, S. 及 Wein, A. 編著，世界衛生組織同感會議之報告．Paris, France：保健出版公司，2002：83-163 中；Brune ME 等人 $\alpha 1$ -腎上腺素受體催動劑在犬科動物尿道壓力輪廓曲線儀法與腹部滲漏點壓力模式中之比較．J Urol. 2001, 166：1555-9) 中之多種標準活體內模式進行研究與評估。

本發明亦關於式 (I) 吡啶衍生物作為藥劑以治療風濕性關節炎之治療用途。風濕性關節炎 (RA) 係被認為是慢性自身免疫與炎性疾病產生之經發炎關節，其最後會腫脹，變得疼痛，且歷經關節之軟骨、骨頭及韌帶之退化。RA 之結果為關節之變形、不安定性及僵硬，以及在關節內之傷疤。關節係在高度地可變速率下惡化。許多因素，包括基因傾向，可影響疾病之型式。患有風濕性關節炎之人們可具有一段溫和過程，偶爾病發，伴隨著長時間之緩解期而未具有疾病，或可為緩慢或快速之穩定地進行性疾病。風濕性關節炎可突然開始，伴隨著許多關節同時變成發炎。較經常情況是，其係難以捉摸地開始，逐漸影響不同關節。發炎通常為對稱性，具有在受感染身體兩側上之關節。典型上，在手指、腳趾、手部、足部、手腕、肘部及踝部中之小關節係首先變成發炎，接著為膝部與髖部。

本發明之化合物可用於治療關節炎，包括風濕性關節炎、

骨關節炎、反應性關節炎(賴透氏徵候簇)、感染性關節炎、牛皮癬關節炎、多關節炎、幼年關節炎、幼年風濕性關節炎、幼年反應性關節炎及幼年牛皮癬關節炎。關節疼痛，亦稱為關節痛，可影響一或多個關節。關節疼痛可因許多類型之傷害或症狀所造成，包括風濕性關節炎、骨關節炎及黏液囊炎(意即黏液囊之發炎)。

可以本發明之吡啶衍生物治療之其他症狀包括關節黏連、脊椎炎；風濕病；淋菌關節炎；鎌狀細胞疾病；關節感染；Lyme 疾病；牛皮癬；多肌痛風濕病；血友病；癌症；激素病症；神經系統病症；梅毒；未鑒別脊椎關節病(USpA)；痛風；克隆氏病；多發性硬化；神經變性病症；刺激性腸徵候簇；神經病理學病症；功能性腸病症；炎性腸疾病；與月經困難有關聯之疼痛；骨盆疼痛；膀胱炎；胰腺炎；偏頭痛；群集與緊張頭痛；糖尿病患者之神經病；末梢神經病源性疼痛；坐骨神經痛；纖維肌痛；灼狀神經痛；下尿道機能障礙之症狀；重症肌無力；Guillain-Barre；自身免疫葡萄膜炎；自身免疫溶血性貧血；惡性貧血；自身免疫血小板減少症；顳動脈炎；抗磷脂徵候簇；脈管炎，譬如 Wegener 氏肉芽腫病；Behcet 氏疾病；牛皮癬；疱疹性皮炎；尋常天疱瘡；白斑病；原發性膽硬化；自身免疫肝炎；第1型或免疫所媒介之糖尿病；過敏性鼻炎；竇炎；鼻竇炎；慢性中耳炎；復發中耳炎；過敏性藥物反應；過敏性昆蟲螫傷反應；過敏性乳膠反應；結合膜炎；蕁麻疹；過敏性反應；擬過敏性反應；異位性皮炎；氣喘；食物過敏；格雷武司

氏疾病；橋本氏甲狀腺病；自身免疫卵巢炎與睪丸炎；腎上腺之自身免疫病症；系統性紅斑狼瘡；硬皮病；多肌炎；皮膚炎；關節黏連脊椎炎；Sjogren氏徵候簇，及潰瘍性結腸炎。

式(I)吡啶衍生物亦可用於治療：

- 無論何種類型、病因學或發病原理之氣喘，特別是以下成員之氣喘，選自包括異位氣喘、非異位氣喘、過敏性氣喘、異位枝氣管IgE所媒介之氣喘、枝氣管性氣喘、自發性氣喘、真實氣喘、因病理生理學失調所造成之內因性氣喘、因環境因素所造成之外因性氣喘、未知或不明顯原因之自發性氣喘、非異位氣喘、枝氣管炎氣喘、氣腫氣喘、運動所引致之氣喘、過敏原所引致之氣喘、冷空氣所引致之氣喘、職業性氣喘，因細菌、真菌、原生動物或病毒感染所造成之傳染性氣喘，非過敏性氣喘、初期氣喘、哮喘嬰兒徵候簇及細枝氣管炎；與
- 無論何種類型、病因學或發病原理之阻塞或炎性氣道疾病，特別是以下成員之阻塞或炎性氣道疾病，選自包括慢性嗜伊紅肺炎、慢性阻塞肺病(COPD)，包括與COPD有關聯或無關聯之慢性枝氣管炎、肺氣腫或呼吸困難之COPD，特徵為不可逆、進行性氣道阻塞之COPD，成人呼吸困難徵候簇(ARDS)、因其他藥物治療所造成之氣道過高反應性之惡化，及與肺高血壓有關聯之氣道疾病。

式(I)化合物之藥學上可接受之鹽包括其酸加成與鹼鹽。

適當酸加成鹽係製自會形成無毒性鹽之酸類。實例包括

醋酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、重碳酸鹽/碳酸鹽、酸性硫酸鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺基磺酸鹽、乙烷二磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、高苯甲酸鹽、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基硫酸鹽、茶酸鹽、2-茶磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥茶酸鹽、磷酸鹽/氫磷酸鹽/二氫磷酸鹽、焦麩胺酸鹽、蔗糖酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟醋酸鹽及愛克辛諾弗酸鹽。

適當鹼鹽係製自會形成無毒性鹽之鹼類。實例包括鋁、精胺酸、苺星(benzathine)、鈣、膽鹼、二乙胺、二醇胺、甘胺酸、離胺酸、鎂、葡甲胺、油胺、鉀、鈉、丁三醇胺及鋅鹽。

酸與鹼之半鹽亦可形成，例如半硫酸鹽與半鈣鹽。

關於適當鹽之回顧，可參閱醫藥鹽手冊：性質、選擇及用途，由Stahl與Wermuth著(Wiley-VCH, 2002)。

式(I)化合物之藥學上可接受鹽可藉由三種方法之一或多種製成：

- (i) 經由使式(I)化合物與所要之酸或鹼反應；
- (ii) 經由自式(I)化合物之適當先質移除酸-或鹼不安定保護基；或

(iii) 經由使式(I)化合物之一種鹽轉化成另一種，其方式是與適當酸或鹼反應，或利用適當離子交換管柱。

全部三種反應典型上均在溶液中進行。所形成之鹽可沉澱析出，並藉過濾收集，或可藉溶劑之蒸發而被回收。在所形成鹽中之離子化程度可自完全離子化改變至幾乎未離子化。

本發明化合物可以固體狀態之連續圖譜存在，範圍從完全非晶質至完全結晶性。"非晶質"一詞係指一種狀態，其中物質在分子級次下缺乏長程順序，且依溫度而定，可顯示固體或液體之物理性質。典型上，此種物質並未賦予獨特X-射線繞射圖樣，而在顯示固體性質時，係較正式地被描述為液體。在加熱時，係發生從固體至液體性質之變化，其特徵為狀態變化，典型上為二級("玻璃轉移")。"結晶性"一詞係指一種固相，其中物質在分子級次下具有規則有序內部結構，且賦予獨特X-射線繞射圖樣，具有所界定之吸收峰。此種物質當被充分加熱時，亦將顯示液體之性質，但從固體至液體之變化，其特徵為相變，典型上為一級("熔點")。

本發明化合物亦可以未溶劑化合與溶劑化合形式存在。"溶劑合物"一詞在本文中係用以描述分子複合物，其包含本發明化合物及一或多個藥學上可接受之溶劑分子，例如乙醇。當該溶劑為水時，係採用"水合物"一詞。

對於有機水合物之目前所接受分類系統，係為定義隔離位置、通道或金屬-離子配位水合物之系統-參閱醫藥固體

中之多晶型現象 K. R. Morris (H. G. Brittain 編著, Marcel Dekker, 1995)。隔離位置水合物係為其中水分子係被插入之有機分子隔離, 而不會與彼此直接接觸者。在通道水合物中, 水分子係位於晶格通道中, 於此處其係鄰接其他水分子。在金屬-離子配位水合物中, 水分子係被結合至金屬離子。

當溶劑或水係緊密地結合時, 複合物將具有明確定義之化學計量, 與濕度無關。但是, 當溶劑或水係微弱地結合時, 譬如在通道溶劑合物與吸濕性化合物中, 其水/溶劑含量係依濕度與乾燥條件而定。在此種情況中, 非化學計量將為標準。

亦被包含在本發明之範圍內者為多成份複合物(惟鹽與溶劑合物除外), 其中藥物及至少一種其他成份係以化學計量或非化學計量之量存在。此類型之複合物包括籠合物(藥物-主體包藏複合物)與共晶體。後者典型上係被定義為中性分子組份之結晶性複合物, 其係經過非共價交互作用而結合在一起, 但亦可為中性分子與鹽之複合物。共晶體可藉由熔融結晶化作用, 藉由自溶劑之再結晶作用, 或經由以物理方式將成份一起研磨而製成-參閱 Chem Commun, 17, 1889-1896, O. Almarsson 與 M. J. Zaworotko (2004)。關於多成份複合物之一般回顧, 可參閱 J Pharm Sci, 64(8), 1269-1288, Haleblan (1975 年 8 月)。

當使本發明化合物接受適當條件時, 其亦可以介晶態(中間相或液晶)存在。介晶態係為在真晶態與真實液態(無論是熔融體或溶液)間之中間物。由於溫度變化之結果出現之

介晶性係被描述為"熱向性"，且由於添加第二種成份譬如水或另一種溶劑所形成之介晶性係被描述為"親液性"。具有形成親液性中間相潛力之化合物係被描述為"兩親性"，且包括具有離子性(譬如 $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^-\text{K}^+$ 或 $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) 或非離子性(譬如 $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) 極性頭部基團之分子。關於更多資訊，可參閱晶體與偏振光顯微鏡, N. H. Hartshorne 與 A. Stuart, 第4版 (Edward Arnold, 1970)。

後文對式(I)化合物之所有指稱，係包括指稱其鹽、溶劑合物、多成份複合物及液晶，且指稱其鹽之溶劑合物、多成份複合物及液晶。

本發明化合物係包括如前文定義之式(I)化合物，包括所有其多晶型物與結晶型，如後文定義之其前體藥物與異構物(包括光學、幾何及互變異構之異構物)，及以同位素方式標識之式(I)化合物。

作為一方面，本發明係提供式(I)化合物，其係為N-{6-氨基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之基本上純結晶形式。

作為進一步方面，本發明係提供式(I)化合物，其係為N-{6-氨基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之基本上純結晶形式，其係藉由粉末X-射線繞射圖樣(PXRD)作特徵鑒定，該繞射圖樣係藉照射，使用Cu $K\alpha$ 放射(波長1.5418埃)獲得，其包括在 $2-\theta$ 16.6, 16.8, 23.1, 24.1及27.0 $\pm$ 0.1下之主要吸收峰。

N-{6-氨基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑

-4-羧醯胺之結晶形式係進一步藉由示差掃描卡計法(DSC)作特徵鑒定，其中其係顯示在 $158^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下之鮮明吸熱峰。

N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之結晶形式係進一步藉由Fourier變換紅外線(FT-IR)光譜作特徵鑒定，其包括在1453, 1167, 998及760 (± 2) 公分⁻¹下之吸收帶。

N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之結晶形式係進一步藉由Fourier變換(FT)拉曼光譜作特徵鑒定，其包括在1612, 1328, 749及686 (± 2) 公分⁻¹下之吸收帶。

措辭"基本上純"，當於本文中使用时，係意謂至少95重量%純度。"基本上純"更佳係意謂至少98重量%純度，而最佳為至少99重量%純度。

如所指示，式(I)化合物之所謂"前體藥物"亦在本發明之範圍內。因此，式(I)化合物之某些衍生物，其本身可具有極少或無藥理學活性，當被投予進入身體中或於其上時，可例如藉由水解分裂而被轉化成具有所要活性之式(I)化合物。此種衍生物係被稱為"前體藥物"。關於前體藥物用途之進一步資訊，可參閱前體藥物作為新穎傳輸系統，第14卷，ACS論集系列(T. Higuchi與W. Stella)，與在藥物設計中之生物可逆載劑，Pergamon出版社，1987 (E. B. Roche編著，美國醫藥協會)。

根據本發明之前體藥物可例如經由將存在於式(I)化合物中之適當官能基，以熟諳此藝者已知作為"前部份基團"之

某些部份基團置換而製成，例如在由 H. Bundgaard 所著之前體藥物之設計 (Elsevier, 1985) 中所述者。

根據本發明前體藥物之一些實例包括其中式 (I) 化合物含有一級或二級胺基官能基 ($-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHR}$ ，其中 $\text{R} \neq \text{H}$)，例如其鹽胺，視情況，其中式 (I) 化合物之胺官能基之一或兩個氫係被 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷鹽基置換之化合物。

根據前文實例及其他前體藥物類型實例之置換基團之其他實例，可參閱前文所提及之參考資料。

再者，某些式 (I) 化合物本身可充作其他式 (I) 化合物之前體藥物。

亦被包含在本發明之範圍內者為式 (I) 化合物之新陳代謝產物，其係為在藥物投藥時，於活體內形成之化合物。根據本發明新陳代謝產物之一些實例包括

- (i) 在式 (I) 化合物含有甲基之情況下，為其羥甲基衍生物 ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$)；
- (ii) 在式 (I) 化合物含有烷氧基之情況下，為其羥基衍生物 ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$)；
- (iii) 在式 (I) 化合物含有苯基部份基團之情況下，為其酚衍生物 ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$)；且

含有一或多個不對稱碳原子之式 (I) 化合物可以兩種或多種立體異構物存在。在結構異構物可經由低能量障壁相互轉化之情況下，可出現互變異構之異構現象("互變異構現象")。其可在含有芳族部份基團之化合物中，採取所謂價鍵互變異構現象之形式。其結果是單一化合物可顯示超過

一種類型之異構現象。被包含在本發明之範圍內者為式(I)化合物之所有立體異構物與互變異構形式，包括顯示超過一種類型之異構現象之化合物，及其一或多種之混合物。亦被包含者為酸加成或鹼鹽，其中抗衡離子為光學活性，例如 d-乳酸酯或 l-離胺酸，或外消旋，例如 dl-酒石酸鹽或 dl-精胺酸。

關於個別對掌異構物之製備/單離之習用技術包括自適當光學上純先質之對掌性合成，或外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)之解析，使用例如對掌性高壓液相層析法(HPLC)。

或者，外消旋物(或外消旋先質)可與適當光學活性化合物反應，例如醇，或在式(I)化合物含有酸性或鹼性部份基團之情況中，為鹼或酸，譬如 1-苯基乙胺或酒石酸。所形成之非對映異構混合物可藉由層析及/或分級結晶分離，且非對映異構物之一或兩種係藉由熟練技術人員所習知之方式，被轉化成其相應之純對掌異構物。

本發明之對掌性化合物(及其對掌性先質)可以對掌異構上富含之形式獲得，使用層析，典型上為 HPLC，在不對稱樹脂上，以流動相，包含烴，典型上為庚烷或己烷，含有 0 至 50 體積%之異丙醇，典型上為 2% 至 20%，與 0 至 5 體積%之烷基胺，典型上為 0.1% 二乙胺。溶離液之濃縮係獲得濃化之混合物。

當任何外消旋物結晶時，兩種不同類型之晶體係為可能。第一種類型為上文所指之外消旋化合物(真實外消旋物)，其中晶體之一種均質形式係含有兩種對掌異構物以等莫耳

量製成。第二種類型為外消旋混合物或密聚體，其中兩種形式之晶體係以等莫耳量製成，各包含單一對掌異構物。

雖然存在於外消旋混合物中之兩種結晶形式均具有相同物理性質，但其可具有相較於真實外消旋物之不同物理性質。外消旋混合物可藉熟諳此藝者已知之習用技術分離-參閱例如由 E. L. Eliel 與 S. H. Wilen 所著之有機化合物之立體化學 (Wiley, 1994)。

本發明係包括所有藥學上可接受之以同位素方式標識之式 I 化合物，其中一或多個原子係被具有相同原子序，但原子質量或質量數不同於天然中佔優勢之原子質量或質量數之原子置換。

適合加入本發明化合物中之同位素之實例，包括以下同位素，氫，譬如 ^2H 與 ^3H ，碳，譬如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ，氯，譬如 ^{36}Cl ，氟，譬如 ^{18}F ，碘，譬如 ^{123}I 與 ^{125}I ，氮，譬如 ^{13}N 與 ^{15}N ，氧，譬如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ，磷，譬如 ^{32}P ，及硫，譬如 ^{35}S 。

某些以同位素方式標識之式 (I) 化合物，例如併入放射性同位素者，可用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚，意即 ^3H ，與碳-14，意即 ^{14}C ，鑒於其易於併入與立即偵測裝置，故特別可用於此項目的。

以較重質同位素取代，譬如氘，意即 ^2H ，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益，例如增加之活體內半生期或降低之劑量需要量，且因此在一些情況中可能較佳。

以陽電子發射同位素取代，譬如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N ，可用於陽電子發射表面形態(PET)研究，以檢驗受質受體佔領。

以同位素方式標識之式(I)化合物，可一般性地藉熟諳此藝者已知之習用技術，或藉類似隨文所附實例與製備中所述之方法，使用適當以同位素方式標識之試劑替代先前所採用之未經標識試劑而製成。

根據本發明之藥學上可接受溶劑合物包括其中結晶化作用之溶劑可以同位素方式經取代者，例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

應評估式(I)化合物之生物醫藥性質，譬如溶解度與溶液安定性(越過pH值)、滲透性等，以選擇最適當劑型與投藥途徑，供治療所提出之適應徵。

欲供醫藥用途之本發明化合物可以結晶性或非晶質產物投予。其可例如藉由譬如沉澱、結晶化、凍乾、噴霧乾燥或蒸發性乾燥之方法，以固體柱狀物、粉末或薄膜獲得。微波或射頻乾燥可供此項目的使用。

其可單獨或併用一或多種其他本發明化合物，或併用一或多種其他藥物(或以其任何組合)投藥。一般而言，其係以伴隨著一或多種藥學上可接受賦形劑之配方投藥。"賦形劑"一詞係被使用於本文中，以描述本發明化合物以外之任何成份。賦形劑之選擇將達很大程度依一些因素而定，譬如特定投藥模式、賦形劑對於溶解度與安定性之作用及劑型之性質。

適合傳輸本發明化合物之醫藥組合物，及其製法，係為熟諳此藝者所立即明瞭。此種組合物及其製法可參閱例如 Remington 氏醫藥科學，第 19 版(Mack 出版公司, 1995)。

本發明化合物可以口服方式投藥。口服投藥可涉及吞服，以致使化合物進入胃腸道，及/或面頰、舌或舌下投藥，化合物係藉其從嘴巴直接進入血流。

適於口服投藥之配方包括固體、半固體及液體系統，譬如片劑；軟或硬膠囊，含有多重-或毫微微粒子、液體或粉末；錠劑(包括充填液體)；咀嚼劑；凝膠；快速分散劑型；薄膜；卵狀小體；噴霧劑；及面頰/黏液黏著貼藥。

液體配方包括懸浮液、溶液、糖漿及酏劑。此種配方可被採用在軟或硬膠囊(例如自明膠或羥丙甲基纖維素製成)中作為填料，且典型上包含載劑，例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或適當油，及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體配方亦可藉由例如來自小藥囊之固體重配而製成。

本發明化合物亦可以快速溶解、快速崩解劑型使用，譬如在治療專利上之專家意見, 11(6), 981-986, Liang 與 Chen (2001) 中所述者。

對於片劑劑型，依劑量而定，藥物可構成該劑型之 1 重量%至 80 重量%，更典型上為該劑型之 5 重量%至 60 重量%。除了藥物以外，片劑通常含有崩解劑。崩解劑之實例包括澱粉羥基乙酸鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯波威酮(crospovidone)、聚乙烯基四

氫吡咯酮、甲基纖維素、微晶性纖維素、低碳烷基取代之羥丙基纖維素、澱粉、預凝膠化澱粉及海藻酸鈉。一般而言，崩解劑將佔該劑型之1重量%至25重量%，較佳為5重量%至20重量%。

黏合劑一般係用以對片劑配方賦予內聚品質。適當黏合劑包括微晶性纖維素、明膠、糖類、聚乙二醇、天然與合成膠質、聚乙基四氫吡咯酮、預凝膠化澱粉、羥丙基纖維素及羥丙甲基纖維素。片劑亦可含有稀釋劑，譬如乳糖(單水合物、噴霧乾燥單水合物、無水等)、甘露醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、花楸醇、微晶性纖維素、澱粉及二鹽基性磷酸鈣二水合物。

片劑亦可視情況包含表面活性劑，譬如月桂基硫酸鈉與聚花楸酸酯80，及助流劑，譬如二氧化矽與滑石。當存在時，表面活性劑可佔片劑之0.2重量%至5重量%，而助流劑可佔片劑之0.2重量%至1重量%。

片劑一般亦含有潤滑劑，譬如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂基反丁烯二酸鈉，及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑通常佔片劑之0.25重量%至10重量%，較佳為0.5重量%至3重量%。

其他可能成份包括抗氧化劑、著色劑、矯味劑、防腐劑及味覺掩蔽劑。

舉例之片劑含有至高約80%藥物，約10重量%至約90重量%黏合劑，約0重量%至約85重量%稀釋劑，約2重量%至約10重量%崩解劑，及約0.25重量%至約10重量%潤滑劑。

片劑摻合物可直接或藉由滾筒壓縮以形成片劑。片劑摻合物或部份摻合物可替代地在製藥片之前，經濕式-、乾式-或熔體粒化、熔體凍凝或壓出。最後配方可包含一或多層，且可經塗覆或未經塗覆；其甚至可經包覆。

片劑配方係討論於醫藥劑型：片劑，第1卷，H. Lieberman 與 L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980) 中。

供人類或獸醫用途之可消耗口服薄膜，典型上為柔軟水溶性或水可溶脹性薄膜劑型，其可迅速地溶解或黏液黏著，且典型上包含式(I)化合物、可形成薄膜之聚合體、黏合劑、溶劑、保濕劑、可塑劑、安定劑或乳化劑、黏度改變劑及溶劑。此配方之一些成份可表現一種以上之功能。

式(I)化合物可為水溶性或不溶性。水溶性化合物典型上包含1重量%至80重量%，更典型上為20重量%至50重量%溶質。較不可溶化合物可包含較大比例之組合物，典型上為至高88重量%溶質。或者，式(I)化合物可呈多重微粒子珠粒形式。

可形成薄膜之聚合體可選自天然多醣、蛋白質或合成水膠體，且典型上係以0.01至99重量%之範圍，更典型上係以30至80重量%之範圍存在。

其他可能成份包括抗氧化劑、著色劑、矯味劑及矯味增強劑、防腐劑、唾液刺激劑、冷卻劑、共溶劑(包括油類)、潤膚劑、膨鬆化劑、消泡劑、界面活性劑及味覺掩蔽劑。

根據本發明之薄膜典型上係藉由被塗覆於可剝離背襯載體或紙上之含水薄膜之蒸發性乾燥而製成。這可在乾燥烘

箱或隧道中，典型上為合併之塗覆機乾燥器，或藉由冷凍乾燥或抽真空達成。

供口服投藥之固體配方可經調配成為立即及/或經修正釋出。經修正釋出配方包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、標的及程式化釋出。

對本發明之目的而言，適當經修正釋出配方係描述於美國專利 6,106,864 中。其他適當釋出技術之細節，譬如高能量分散液及滲透與塗覆粒子，可參閱線上醫藥技術, 25(2), 1-14, Verma 等人 (2001)。使用口香糖以達成受控釋出，係描述於 WO 00/35298 中。

本發明化合物亦可被直接投予進入血流、肌肉或內臟器官中。供非經腸投藥之適當方式，包括靜脈內、動脈內、腹膜腔內、鞘內、室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑膜內及皮下。供非經腸投藥之適當裝置包括針頭(包括微針頭)注射器、無針頭注射器及灌注技術。

非經腸配方典型上為水溶液，其可含有賦形劑，譬如鹽，碳水化合物及緩衝劑(較佳係至 pH 值為 3 至 9)，但對於一些應用，其可更適當地經調配成無菌非水性溶液，或成為乾燥形式，以搭配適當媒劑一起使用，譬如無菌、不含熱原之水。

非經腸配方於無菌條件下之製備，例如藉由冷凍乾燥，可容易地使用熟諳此藝者所習知之標準醫藥技術達成。

用於製備非經腸溶液之式 (I) 化合物，其溶解度可利用適當調配技術而被增加，譬如摻入溶解度增強劑。

供非經腸投藥之配方可經調配成為立即及/或經修正釋出。經修正釋出配方包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、標的及程式化釋出。因此，本發明化合物可被調配成懸浮液，或成為固體、半固體或觸變液體，作為提供活性化合物之經修正釋出之植入積貯，以供投藥。此種配方之實例包括藥物塗覆支架，及半固體與懸浮液，包括負載藥物之聚(dl-乳酸-共乙醇酸)(PGLA)微球體。

本發明化合物亦可以局部方式、皮膚(內)方式或經皮方式投予皮膚或黏膜。供此項目的使用之典型配方包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳膏、軟膏、撒粉、敷料、泡沫物、薄膜、皮膚貼藥、扁片、植入物、海綿、纖維、繃帶及微乳化液。亦可使用微脂粒。典型載劑包括醇、水、礦油、液體石蠟油、白蠟油、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可摻入浸透增強劑-參閱，例如 J Pharm Sci, **88** (10), 955-958, Finnin 與 Morgan (1999 年 10 月)。

局部投藥之其他方式包括藉由電擊穿孔、離子電滲、音子電滲、聲波電滲及微針頭或無針頭(例如 PowderjectTM、BiojectTM等)注射傳輸。

供局部投藥之配方可經調配成為立即及/或經修正釋出。經修正釋出配方包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、標的及程式化釋出。

本發明化合物亦可以鼻內方式或藉吸入投藥，典型上呈乾粉形式(無論是單獨，作成混合物，例如在與乳糖之乾摻合物中，或作成混合成份粒子，例如與磷脂混合，譬如磷

脂醯膽鹼)，來自乾粉吸入器，作成氣溶膠噴霧劑，來自加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(較佳為使用電流體動力學以產生微細霧氣之霧化器)，或霧化罐，使用或未使用適當推進劑，譬如1,1,1,2-四氟基乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟基丙烷，或作成鼻滴劑。對鼻內用途而言，粉末可包含生物黏著劑，例如脫乙酰殼多糖或環糊精。

加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或霧化罐係含有本發明化合物之溶液或懸浮液，其包含例如乙醇、乙醇水溶液，或適當替代劑，用於分散、增溶或擴大活性物之釋出，作為溶劑之推進劑，及選用之界面活性劑，譬如三油酸花楸聚糖酯、油酸或寡乳酸。

在使用於乾粉或懸浮液配方中之前，藥物產物係被微粉化至適合藉吸入傳輸之大小(典型上係小於5微米)。這可藉由任何適當粉碎方法達成，譬如螺旋噴射研磨、流體床噴射研磨、超臨界流體處理以形成毫微粒子、高壓均化或噴霧乾燥。

供使用於吸入器或吹入器中之膠囊(例如製自自明膠或羥丙甲基纖維素)、發泡藥及藥筒，可經調配以包含本發明化合物、適當粉末基料(譬如乳糖或澱粉)及性能改質劑(譬如L-白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂)之粉末混合物。乳糖可為無水或呈單水合物形式，較佳為後者。其他適當賦形劑包括葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、花楸醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

供使用於利用電流體動力學以產生微細霧氣之霧化器中

之適當溶液配方，每次引動可含有1微克至20毫克本發明化合物，且引動體積可從1微升改變至100微升。典型配方可包含式(I)化合物、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可代替丙二醇使用之替代溶劑包括甘油與聚乙二醇。

適當矯味劑，譬如蓋醇與左旋蓋醇，或增甜劑，譬如糖精或糖精鈉，可被添加至欲供吸入/鼻內投藥之本發明配方中。

供吸入/鼻內投藥之配方可經調配成為立即及/或經修正釋出，使用例如PGLA。經修正釋出配方包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、標的及程式化釋出。

在乾粉吸入器與氣溶膠之情況中，劑量單位係利用閥測定，其係傳輸經計量之量。根據本發明之單位典型上係經安排，以投予經計量之劑量或"噴煙"。整體日服劑量可以單一劑量，或更通常為於整天以分離劑量投予。

本發明化合物可以直腸方式或以陰道方式投予，例如呈栓劑、子宮托或灌腸劑形式。可可豆脂為傳統栓劑基料，但可使用各種替代物，按適當方式。

供直腸/陰道投藥之配方可經調配成為立即及/或經修正釋出。經修正釋出配方包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、標的及程式化釋出。

本發明化合物亦可直接投予眼睛或耳朵，典型上呈微粉化懸浮液或溶液之滴劑形式，在等滲、經pH調整之無菌鹽水中。適合眼與耳投藥之其他配方包括軟膏、凝膠、生物可降解(例如可被吸收凝膠海綿、膠原)與生物不可降解(例

如聚矽氧)植入物、扁片、鏡片及微粒子或泡囊狀系統，譬如尼歐質體或微脂粒。聚合體，譬如經交聯之聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸，纖維素聚合體，例如羥丙甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素，或雜多醣聚合體，例如膠膏膠，可與防腐劑譬如氯化苄烷氧銨一起摻入。此種配方亦可藉由離子電滲法傳輸。

供眼/耳投藥之配方可經調配成為立即及/或經修正釋出。經修正釋出配方包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、標的或程式化釋出。

本發明化合物可與可溶性巨分子實體，譬如環糊精及其適當衍生物，或含聚乙二醇之聚合體合併，以改良其使用於任何前文所提及投藥模式中之溶解度、溶解速率、味覺掩蔽、生物利用率及/或安定性。

例如，已發現藥物-環糊精複合物通常可用於大部份劑型與投藥途徑。可使用包藏與非包藏兩種複合物。作為與藥物直接複合之一種替代方式，可使用環糊精作為輔助添加劑，意即作為載劑、稀釋劑或增溶劑。最常用於此等目的者為 α -、 β -及 γ -環糊精，其實例可參閱國際專利申請案號WO 91/11172、WO 94/02518及WO 98/55148。

對於投予人類病患，本發明化合物之總日服劑量典型上係在0.1毫克至1000毫克之範圍內，當然依投藥模式而定。總日服劑量可在單一或分離劑量中投藥，並可在醫師判斷下，落在本文所予典型範圍之外。

此等劑量係以具有體重約60公斤至70公斤之一般人類病

患為基準。醫師將能夠容易地決定用於體重落在此範圍外之病患之劑量，譬如譬如嬰兒與年長者。

為避免疑惑，此處對"治療"之指稱，係包括對治癒、姑息及預防治療之指稱。

Nav_{1.8}通道調制劑可與另一種具藥理學活性之化合物，或與兩種或多種其他具藥理學活性之化合物合併使用，特別是在疼痛之治療上。例如，如上文定義之Nav_{1.8}通道調制劑，特別是式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，可同時、相繼或個別地併用一或多種選自以下之藥劑投予：

- 類阿片止痛劑，例如嗎啡、海洛因、氫莫風(hydromorphone)、氧基莫風(oxymorphone)、羥甲左嗎南(levorphanol)、烯丙左嗎喃(levallorphan)、美沙酮(methadone)、嗎啉、芬太尼(fentanyl)、古柯鹼、可待因、二氫可待因、羥基二氫待因酮(oxycodone)、二氫可待因酮、丙氧吩、那美吩(nalmefene)、丙烯嗎啡、那諾松(naloxone)、那瑞克松(naltrexone)、丁潑諾吩(buprenorphine)、環丁甲二羥嗎喃、那布吩(nalbuphine)或戊唑星(pentazocine)；
- 非類固醇消炎藥物(NSAID)，例如阿斯匹靈、二可吩拿克(diclofenac)、二氟新諾(diflusal)、依托多拉克(etodolac)、聯苯丁酮酸、菲諾丙吩(fenoprofen)、氟吩尼索(flufenisal)、氟雙丙吩、異丁苯丙酸(ibuprofen)、吲哚美薩辛(indomethacin)、酮基丙吩(ketoprofen)、酮洛拉克(ketorolac)、甲氯滅酸、甲滅酸、美氯胺(meloxicam)、那布美東(nabumetone)、那丙新(naproxen)、尼美沙利得(nimesulide)、硝基氟雙丙吩、歐沙

- 吡 (olsalazine) 、 噁 普 羅 辛 (oxaprozin) 、 苯 基 保 泰 松 (phenylbutazone) 、 吡 氧 胺 (piroxicam) 、 硫 酸 沙 吡 (sulfasalazine) 、 沙 林 達 克 (sulindac) 、 四 苯 醯 吡 咯 乙 酸 (tolmetin) 或 周 美 皮 克 (zomepirac) ；
- 巴 比 妥 酸 鹽 鎮 靜 ， 例 如 阿 莫 巴 比 妥 (amobarbital) 、 烯 丙 異 丙 巴 比 妥 、 仲 丁 巴 比 妥 、 布 塔 必 妥 (butabital) 、 美 發 巴 比 妥 (mephobarbital) 、 美 沙 必 妥 (metharbital) 、 美 梭 赫 西 妥 (methohexital) 、 戊 巴 比 妥 、 吩 巴 比 妥 (phenobarbital) 、 司 可 巴 比 妥 (secobarbital) 、 塔 布 妥 (talbutal) 、 席 爾 密 拉 (theamylal) 或 硫 戊 妥 (thiopental) ；
 - 具 有 鎮 靜 作 用 之 苯 并 二 氮 七 環 ， 例 如 甲 胺 二 氮 草 、 克 若 拉 傑 特 (clorazepate) 、 苯 甲 二 氮 草 、 氟 拉 吉 片 (flurazepam) 、 羅 拉 吉 片 (lorazepam) 、 氧 吉 片 (oxazepam) 、 帖 馬 吉 片 (temazepam) 或 三 唑 苯 二 氮 草 ；
 - 具 有 鎮 靜 作 用 之 H_1 拮 抗 劑 ， 例 如 苯 海 拉 明 (diphenhydramine) 、 新 安 替 根 、 異 丙 吡 (promethazine) 、 氯 苯 吡 胺 (chlorpheniramine) 或 氯 環 利 吡 (chlorcyclizine) ；
 - 鎮 靜 劑 ， 譬 如 苯 乙 哌 啶 酮 、 胺 甲 丙 二 酯 、 安 眠 酮 (methaqualone) 或 二 氯 拉 吩 脞 (dichloralphenazone) ；
 - 骨 骼 肌 鬆 弛 劑 ， 例 如 氯 苯 胺 丁 酸 (baclofen) 、 異 丙 安 寧 (carisoprodol) 、 氯 噁 脞 (chlorzoxazone) 、 環 苯 雜 林 (cyclobenzaprine) 、 甲 卡 巴 摩 (methocarbamol) 或 歐 弗 瑞 那 定 (orphrenadine) ；
 - NMDA 受 體 拮 抗 劑 ， 例 如 右 美 沙 芬 (dextromethorphan) ((+)-3- 羥 基 -N- 甲 基 嗎 啡 喃) 或 其 新 陳 代 謝 產 物 右 羥 嗎 喃

(dextrorphan) ((+)-3-羥基-N-甲基嗎啡喃)、氯胺酮、美漫汀(memantine)、吡咯并喹啉奎寧、順式-4-(膦酸基甲基)-2-六氫吡啶羧酸、布代平(budipine)、EN-3231 (MorphiDex[®], 嗎啡與右美沙芬(dextromethorphan)之組合配方)、托皮拉美(topiramate)、尼拉美山(neramexane), 或伯井弗帖(perzinfotel), 包括NR2B拮抗劑, 例如依吩普地爾(ifenprodil)、卓索洛迪爾(traxoprodil)或(-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羥基-1-六氫吡啶基]-1-羥乙基-3,4-二氫-2(1H)-喹啉酮} ;

- α -腎上腺素能劑, 例如多氧唑辛(doxazosin)、塔蘇羅辛(tamsulosin)、可樂寧(clonidine)、胍發辛(guanfacine)、迪美托米定(dexmetatomidine)、蒙達非尼(modafinil)或4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉 ;
- 三環抗抑鬱劑, 例如去鬱敏(desipramine)、丙咪吡啉、阿米替林(amitriptyline)或諾三替林(nortriptyline) ;
- 抗抽搐藥, 例如胺甲醯氮草、拉莫三金(lamotrigine)、托吡拉美(topiramate)或法普酸鹽 ;
- 速激肽(NK)拮抗劑, 特別是NK-3、NK-2或NK-1拮抗劑, 例如(α R,9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮八圓烯并[2,1-g][1,7]-噻啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[2(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]乙氧基-3-(4-氟苄基)-4-嗎福啉基]-甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞皮坦特(aprepitant)、蘭尼皮坦特(ianepitant)、達皮坦特(dapitant)或3-[[2-甲氧基-5-(三氟

甲氧基)苯基]-甲胺基]-2-苯基六氫吡啶(2S,3S)；

- 蕁麻疹拮抗劑，例如氧丁炔寧(oxybutynin)、托帖洛定(tolterodine)、普吡維林(propiverine)、搓普席姆(tropsium)氯化物、達里吩那新(darifenacin)、梭利吩那新(solifenacin)、鐵米伯林(temiverine)及依普拉搓品(ipratropium)；
- COX-2 選擇性抑制劑，例如塞拉庫西比(celecoxib)、羅費庫西比(rofecoxib)、培瑞庫西比(parecoxib)、維德庫西比(valdecoxib)、德拉庫西比(deracoxib)、依托庫西比(etoricoxib)或魯米庫西比(lumiracoxib)；
- 煤焦油止痛劑，特別是捕熱息痛(paracetamol)；
- 致類神經病症劑，譬如達哌啶酮(droperidol)、氯丙吡(chlorpromazine)、鹵哌啶酮、羥哌氯丙吡(perphenazine)、甲硫噻吡、美沙利達吡(mesoridazine)、三氟拉吡(trifluoperazine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、氯氮平(clozapine)、歐蘭雜平(olanzapine)、瑞培里酮(risperidone)、吉普拉西酮(ziprasidone)、奎爾替平(quetiapine)、色亨啉(sertindole)、阿利吡拉唑(aripiprazole)、sonesiprazole、布隆那絲林(blonanserin)、依洛伯利酮(iliperidone)、培洛吡酮(perospirone)、拉可洛來得(raclopride)、左替平(zotepine)、雙非普蘭(bifeprunox)、阿西那平(asenapine)、路拉西東(lurasidone)、阿米蘇來得(amisulpride)、巴拉培利酮(balaperidone)、巴林多瑞(palindore)、約利凡西林(eplivanserin)、歐沙尼坦特(osanetant)、利夢那班(rimonabant)、美克林坦(meclinertant)、Miraxion[®]或沙利左坦(sarizotan)；

- 類香草素受體催動劑(例如瑞新非拉素(resiniferatoxin))或拮抗劑(例如辣椒氮平(capsazepine))；
- β -腎上腺素能，譬如丙嗪羅(propranolol)；
- 局部麻醉劑，譬如慢心利(mexiletine)；
- 皮質類固醇，譬如地塞米松；
- 5-HT受體催動劑或拮抗劑，特別是5-HT_{1B/1D}催動劑，譬如也理催坦(eletriptan)、沙馬催坦(sumatriptan)、那拉催坦(naratriptan)、坐米催坦(zolmitriptan)或利雜催坦(rizatriptan)；
- 5-HT_{2A}受體拮抗劑，譬如R(+)- α -(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-六氫吡啶甲醇(MDL-100907)；
- 膽鹼能(菸鹼酸)止痛劑，譬如依斯普尼可林(ispronicline)(TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺(RJR-2403)、(R)-5-(2-一氮四環基甲氧基)-2-氯吡啶(ABT-594)或菸鹼；
- Tramadol[®]；
- PDEV抑制劑，譬如5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-六氫吡啶基-磺醯基)苯基]-1-甲基-3-正-丙基-1,6-二氫-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(席墊那費(sildenafil))、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氫-2-甲基-6-(3,4-亞甲二氧基苯基)-吡啶并[2',1':6,1]-吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(IC-351或塔達拉費(tadalafil))、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-六氫吡啶-1-基-1-磺醯基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-吡啶并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4-酮(閎墊那費(vardenafil))、5-(5-乙醯基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-一氮四環基)-2,6-二氫-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙醯基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-異丙基-3-一氮四環基)-2,6-二氫-7H-吡

唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基六氫吡啶-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯基-4-甲氧基苄基)胺基]-2-[(2S)-2-(羥甲基)四氫吡咯-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧醯胺、3-(1-甲基-7-酮基-3-丙基-6,7-二氫-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺醯胺；

- α -2- δ 配位體，譬如加巴潘亭 (gabapentin)、普瑞加巴林 (pregabalin)、3-甲基加巴潘亭 (gabapentin)、(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環并[3.2.0]庚-3-基)-醋酸、(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯胺酸、(2S,4S)-4-(3-氟基苄基)-脯胺酸、[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環并[3.2.0]庚-6-基]醋酸、3-(1-胺基甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-醋酸、(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基-庚酸及(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基-辛酸；
- 類大麻苳；
- 代謝移變麩胺酸酯亞型1受體 (mGluR1) 拮抗劑；
- 血清素再攝取抑制劑，譬如色他林 (sertraline)、色他林 (sertraline) 新陳代謝產物脫甲基色他林 (demethylsertraline)、氟西汀 (fluoxetine)、去甲氟西汀 (norfluoxetine) (氟西汀

(fluoxetine) 脫甲基新陳代謝產物)、氟伯斯胺(fluvoxamine)、帕西汀(paroxetine)、西塔洛蘭(citalopram)、西塔洛蘭(citalopram)新陳代謝產物脫甲基西塔洛蘭(citalopram)、約西塔洛蘭(escitalopram)、d,l-芬弗拉胺(fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、愛弗西汀(ifoxetine)、氰基多硫七圓烯(cyanodothiepin)、利多西汀(litoxetine)、達波西汀(dapoxetine)、那發坐酮(nefazodone)、些利可胺(sericlamine)及搓唑酮(trazodone)；

- 去甲腎上腺素(正腎上腺素)再攝取抑制劑，譬如馬普洛替林(maprotiline)、洛非丙胺(lofepramine)、莫塔吉平(mirtazepine)、氧普替林(oxaprotiline)、非坐胺(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米安斯林(mianserin)、布若普利翁(bupropion)、布若普利翁(bupropion)新陳代謝產物羥基布若普利翁(hydroxybupropion)、諾米吩辛(nomifensine)及威氧吡(viloxazine)(Vivalan®)，尤其是選擇性去甲腎上腺素再攝取抑制劑，譬如瑞玻西汀(reboxetine)，特別是(S,S)-瑞玻西汀(reboxetine)；
- 雙血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑，譬如溫拉發辛(venlafaxine)、溫拉發辛(venlafaxine)新陳代謝產物O-脫甲基溫拉發辛(venlafaxine)、可洛米胺(clomipramine)、可洛米胺(clomipramine)新陳代謝產物脫甲基可洛米胺(clomipramine)、杜奧西汀(duloxetine)、米那西普蘭(milnacipran)及丙咪吡；
- 可引致氧化氮合成酶(iNOS)抑制劑，譬如S-[2-[(1-亞胺基乙基)胺基]乙基]-L-高半胱胺酸、S-[2-[(1-亞胺基乙基)-胺

基]乙基]-4,4-二酮基-L-半胱氨酸、S-[2-[(1-亞胺基乙基)胺基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸、(2S,5Z)-2-胺基-2-甲基-7-[(1-亞胺基乙基)胺基]-5-庚烯酸、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫基]-5-氯基-3-吡啶甲腈；2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫基]-4-氯基苯甲腈、(2S,4R)-2-胺基-4-[[2-氯基-5-(三氟甲基)苯基]硫基]-5-噻唑丁醇、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶甲腈、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫基]-5-氯基苯甲腈、N-[4-[2-(3-氯苄基胺基)乙基]苯基]噻吩-2-羧甲脒或胍基乙基二硫化物；

- 乙醯膽鹼酯酶抑制劑，譬如多梟佩吉(donepezil)；
- 前列腺素E₂亞型4 (EP4)拮抗劑，譬如N-[(2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基}胺基)-羧基]-4-甲苄磺醯胺或4-[(1S)-1-({[5-氯基-2-(3-氯基苯氧基)吡啶-3-基]羧基}胺基)乙基]苯甲酸；
- 白三烯素B₄拮抗劑；譬如1-(3-聯苯-4-基甲基-4-羥基-吡-7-基)-環戊烷羧酸(CP-105696)、5-[2-(2-羧乙基)-3-[6-(4-甲氧基)-5E-己烯基]氧基苯氧基]-戊酸(ONO-4057)或DPC-11870，
- 5-脂肪氧化酶抑制劑，譬如吉留通(zileuton)、6-[(3-氯基-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-吡喃-4-基])苯氧基-甲基]-1-甲基-2-噻啉酮(ZD-2138)或2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌(CV-6504)；
- 鈉通道阻斷劑，譬如利多卡因；
- 5-HT₃拮抗劑，譬如翁丹西從(ondansetron)；

及其藥學上可接受之鹽與溶劑合物。

此種組合係在治療上提供顯著優點，包括增效活性。

由於一般可能期望投予活性化合物之組合，例如，為達治療特定疾病或症狀之目的，故在本發明之範圍內，兩種或多種醫藥組合物，其中至少一種含有根據本發明之化合物，可合宜地被合併，呈適合共同投予該組合物之套件形式。

因此，本發明之套件包含兩種或多種個別醫藥組合物，其中至少一種含有根據本發明之式(I)化合物，及用以個別保留該組合物之裝置，譬如容器、分隔瓶或分隔箔小包。此種套件之實例為熟悉之氣泡包裝，用於包裝片劑、膠囊等。

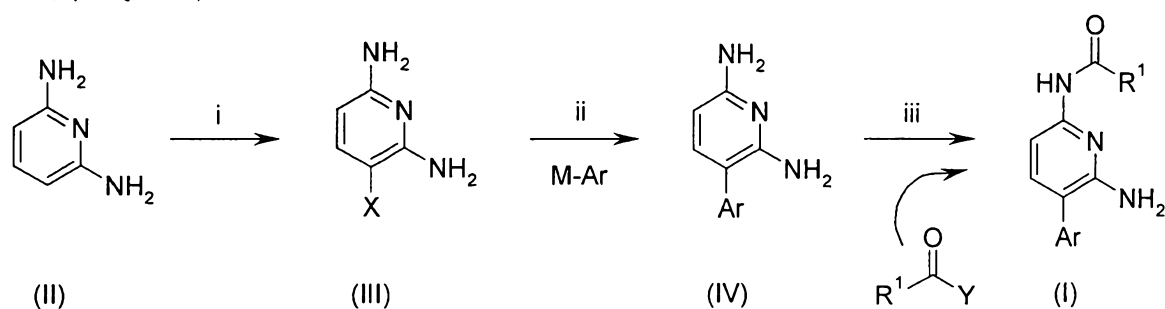
本發明之套件係特別適合投予不同劑型，例如口服與非經腸，以在不同劑量間隔下投予個別組合物，或針對彼此調整個別組合物。為幫助順應性，此套件典型上包含投藥指示，且可備有所謂記憶輔助。

所有式(I)吡啶衍生物可藉由下文所提出一般方法中所述之程序，或藉由其例行修正而製成。除了使用於其中之任何新穎中間物以外，本發明亦涵蓋任一種或多種此等製備式(I)吡啶衍生物之方法。

於下述一般方法中，Ar與R¹均如前文關於式(I)吡啶衍生物之定義，除非另有述及。在給予溶劑比例之情況下，該比例為體積比。

根據第一種方法，式(I)化合物可製自式(IV)化合物，如藉

由圖式1所示。



圖式1

M為適用於交叉偶合反應之視情況經取代/連接之金屬或硼基團，譬如三烷基錫烷、二羥基硼烷、二烷氧基硼烷或鹵基鋅。

X為交叉偶合反應之適當基團，典型上為Br或I

Y為適當脫離基，典型上為Cl

化合物(II)係為市購可得。

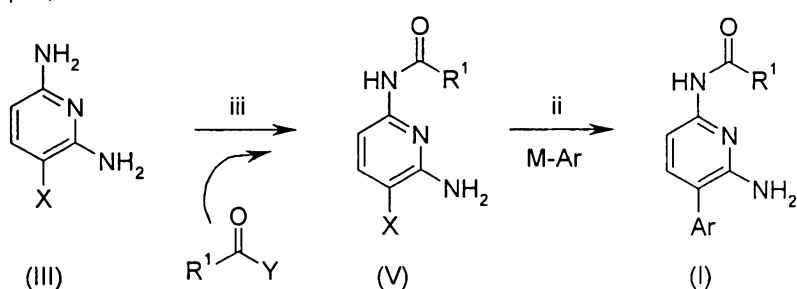
式(III)化合物可根據反應步驟(i)，藉由親電子性鹵化反應而製成。典型條件包括2,6-二氨基吡啶與鹵素之反應，視情況於有機或無機鹼存在下，或根據文獻*J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2922-2925與*J. C. S. Chem. Comm* **1980**, 1139-1140。較佳條件包括碘與碳酸鉀，在2-甲基-四氫呋喃中，或碘與三乙胺，在乙醇/工業用甲醇變性酒精(在乙醇中之3-5%甲醇)中。

式(IV)化合物可藉由處理步驟(ii)交叉偶合反應，使用ArM，於適當觸媒系統(例如鈀或鎳)與鹼存在下，製自式(III)化合物。典型上，係使用"Suzuki"條件，包括1.2-3當量之二羥基硼烷、鹼及0.01-0.25當量之鈀觸媒，使用膦為基礎之配位體，於有機溶劑中，在50°C至100°C之溫度下。較佳條件

包括 2 當量之二羥基硼烷、1 當量之 Cs_2CO_3 及 0.1 當量 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ，於 2:1 1,4-二氧陸園/水中，在 80°C 下，或 1.1 當量之二羥基硼烷、1 當量之碳酸鈉或鉀、0.015 當量參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)及 0.045 當量三-第三丁基磷，於乙醇/水中，在 80°C 下。

式(I)化合物可根據處理步驟(iii)醯胺偶合，使用藉由適當作用劑所活化之氯化醯或羧酸，視情況於觸媒存在下，在適當溶劑中，製自式(IV)化合物。典型條件包括氯化醯與式(IV)胺，使用過量適當有機鹼，譬如三乙胺、2,6-二甲基吡啶或吡啶，於適當溶劑中，在室溫至 80°C 之溫度下。較佳條件包括 1.5 當量氯化醯，於吡啶中，在 60°C 下，或 1.1 當量氯化醯與 1.3 當量 2,6-二甲基吡啶，於乙腈中，在室溫下。

根據第二種方法，式(I)化合物可製自式(V)化合物，如藉由圖式 2 所示。



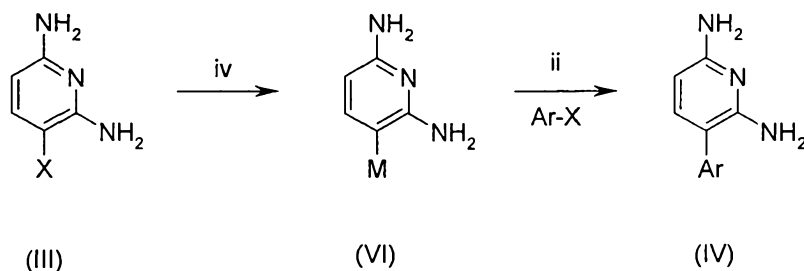
圖式 2

其中 M、X 及 Y 均如關於圖式 1 之定義。

式(V)化合物可根據如上文關於圖式 1 所述之處理步驟(iii)，藉由醯胺偶合反應，製自式(III)化合物。

式(I)化合物可根據如上文關於圖式 1 所述之處理步驟(ii)，藉由交叉偶合反應，製自式(V)化合物。

根據第三種方法，式(IV)化合物可製自式(VI)化合物，如藉由圖式3所示。



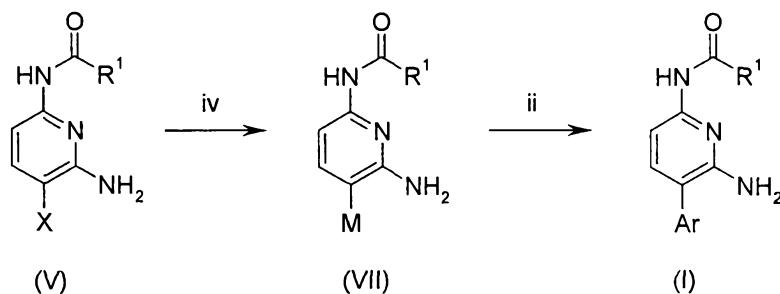
圖式3

其中M與X均如關於圖式1之定義。

式(VI)化合物可藉由處理步驟(iv)金屬取代或硼化作用反應，視情況於觸媒存在下，在適當溶劑中，製自式(III)化合物。典型條件包括雙(品叻可基)二硼，於醋酸鉀與Pd(dppf)Cl₂存在下，在二甲基甲醯胺中，於80°C下。

式(IV)化合物可根據如上文關於圖式1所述之處理步驟(ii)，藉由交叉偶合反應，製自式(VI)化合物。

根據第四種方法，式(I)化合物可製自式(VII)化合物，如藉由圖式4所示。



圖式4

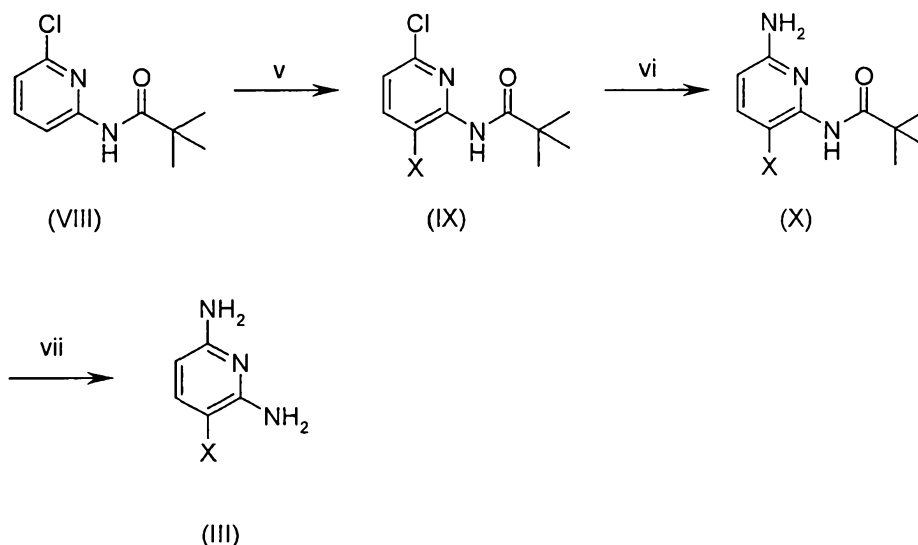
其中M與X均如關於圖式1之定義。

式(VII)化合物可根據如上文關於圖式3所述之處理步驟(iv)，藉由金屬取代或硼化作用反應，製自式(V)化合物。

式(I)化合物可根據如上文關於圖式1所述之處理步驟

(ii)，藉由交叉偶合反應，製自式(VII)化合物。

根據第五種方法，式(III)化合物可製自式(X)化合物，如藉由圖式5所示。



圖式5

其中X係如關於圖式1之定義。

式(VIII)化合物係為無論是市購可得，或文獻上已知(*J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1711-1779)。

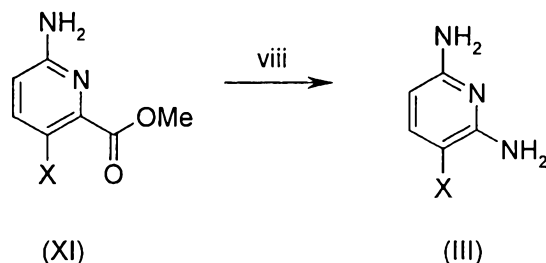
式(IX)化合物可根據處理步驟(v)，藉由導引之鄰位-金屬取代，接著為親電子性鹵化作用，製自式(VIII)化合物。典型條件包括過量第三-BuLi，於THF中，在-78°C下，接著添加二溴乙烷，並溫熱至室溫。

式(X)化合物可根據處理步驟(vi)，藉由鹵素被氨或氨之經適當保護形式之置換，製自式(IX)化合物。典型條件包括4當量RNH₂(R=適當保護基)、2當量二異丙基乙胺，於異丙醇中，在160°C下加熱4小時。在使用氨之經保護形式之情況下，係需要適當去除保護。

式(III)化合物可根據處理步驟(vii)去除保護反應，在鹼性

或酸性條件下，製自式(X)化合物。典型條件為鹼所媒介，使用鹼金屬鹼，譬如KOH，於1,4-二氧陸園中，在100°C下。

根據第六種方法，式(III)化合物可製自式(XI)化合物，如藉由圖式6所示。



圖式6

其中X係如關於圖式1之定義。

式(XI)化合物係為文獻上已知(*J. Org. Chem.* 1996, 61, 4623-4633)。

式(III)化合物可根據處理步驟(viii)製自式(XI)化合物，藉由水解反應，在鹼性或酸性條件下，接著為Curtius重排，或藉由甲酯被氨之置換，接著為Hoffman重排。典型條件包括LiOH.H₂O，於甲醇/水中，在75°C下，接著使用疊氮化二苯基磷鹽，產生鹽基疊氮化物。較佳條件包括1.1當量疊氮化二苯基磷鹽、1.1當量三乙胺及1.1當量第三-丁醇，於甲苯中，在90°C下，接著去除保護，在酸性條件下，使用HCl，於1,4-二氧陸園中。

關於上文一般方法，熟練技術人員將容易明瞭的是，在保護基存在之情況下，其通常可與類似性質之其他保護基交換，例如在胺係被描述為以第三-丁氧羰基保護之情況下，其可容易地與任何適當胺保護基交換。適當保護基係

描述於"有機合成之保護基", T. Greene 與 P. Wuts (第3版, 1999, John Wiley & Sons) 中。

本發明亦關於如上文定義之新穎中間化合物, 所有其鹽、溶劑合物及複合物, 以及其鹽之所有溶劑合物與複合物, 如前文關於式(I)吡啶衍生物所定義者。本發明係包括前文所提及物種及其結晶型之所有多晶型物。

當製備根據本發明之式(I)吡啶衍生物時, 係對熟諳此藝者開放, 以例行性地選擇用以合成該中間物之步驟之最良好順序, 及選擇提供對此項目的最良好特徵組合之中間化合物形式。此種特徵包括中間物形式之熔點、溶解度、加工性能及產率, 以及產物可在單離時純化之所形成簡易性。熟練人員可以任何適當順序進行上述合成步驟, 以達成式(I)化合物。

【實施方式】

本發明係藉由下述代表性實例說明。

^1H 核磁共振(NMR)光譜在所有情況中係與所提出之結構一致。特徵性化學位移(δ)係以距四甲基矽烷低磁場之每百萬份之份數表示, 使用習用縮寫以指稱主要吸收峰: 例如 s, 單峰; d, 二重峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; br, 寬廣。質譜(MS)係使用無論是電噴霧電離作用(ESI)或大氣壓化學電離作用(APCI)記錄。下列縮寫與化學式已被使用於常用溶劑: CDCl_3 , 氘氯仿; $\text{D}_6\text{-DMSO}$, 氘二甲亞砜; CD_3OD , 氘甲醇; THF, 四氫呋喃。LCMS 表示液相層析質量光譜法(R_t =滯留時間)。在給予溶劑比例之情況

下，該比例為體積比。

實例與製備之某些化合物係使用自動化預備高性能液相層析法(HPLC)純化。逆相 HPLC 條件係在 FractionLynx 系統上。試樣係接受溶於 1 毫升 DMSO 中。依化合物之性質與預分析之結果而定，純化係在無論是酸性條件或鹼性條件下，於環境溫度下進行。酸性操作係在 Sunfire 預備 C18 OBD 管柱 (19 x 50 毫米，5 微米) 上進行，鹼性操作係在 Xterra 預備 MS C18 (19 x 50 毫米，5 微米) 上進行，兩者均得自 Waters。使用 18 毫升 / 分鐘之流率，其中流動相 A：水 + 0.1% 改質劑 (v/v) 與 B：乙腈 + 0.1% 改質劑 (v/v)。對於酸性操作，改質劑為甲酸，對於鹼性操作，改質劑為二乙胺。Waters 2525 二元 LC 泵係提供流動相，具有 5% B 之組成，歷經 1 分鐘，然後進行 5% 至 98% B，歷經 6 分鐘，接著為在 98% B 下之 2 分鐘保持。

偵測係使用 Waters 2487 雙波長吸光率偵測器達成，設定在 225 毫微米下，接著為串聯之聚合體實驗室 PL-ELS 2100 偵測器，與並聯之 Waters ZQ 2000 4 路徑 MUX 質譜儀。PL 2100 ELSD 係被設定在 30°C 下，使用 1.6 升 / 分鐘之氮供應。Waters ZQ MS 係以下列參數作調整：

ES+ 圓錐體電壓：30 v 毛細管：3.20 kv

ES- 圓錐體電壓：-30 v 毛細管：-3.00 kv

去溶劑化氣體：600 升 / 小時

來源溫度：120°C

掃描範圍 150-900 Da

溶離份收集係藉由 MS 與 ELSD 兩者觸發。

品質控制分析係使用正交於製備方法之 LCMS 方法進行。酸性操作係在 Sunfire C18 (4.6 x 50 毫米，5 微米) 上進行，鹼性操作係在 Xterra C18 (4.6 x 50 毫米，5 微米) 上進行，兩者均得自 Waters。使用 1.5 毫升/分鐘之流率，其中流動相 A：水 + 0.1% 改質劑 (v/v) 與 B：乙腈 + 0.1% 改質劑 (v/v)。對於酸性操作，改質劑為甲酸，對於鹼性操作，改質劑為二乙胺。Waters 1525 二元 LC 泵係進行梯度溶離，5% 至 95% B，歷經 3 分鐘，接著為在 95% B 下之 1 分鐘保持。偵測係使用 Waters MUX UV 2488 偵測器達成，設定在 225 毫微米下，接著為串聯之聚合體實驗室 PL-ELS 2100 偵測器，與並聯之 Waters ZQ 2000 4 路徑 MUX 質譜儀。PL 2100 ELSD 係被設定在 30°C 下，使用 1.6 升/分鐘之氮供應。Waters ZQ MS 係以下列參數作調整：

ES+ 圓錐體電壓：25 v 毛細管：3.30 kv

ES- 圓錐體電壓：-30 V 毛細管：-2.50 kv

去溶劑化氣體：800 升/小時

來源溫度：150°C

掃描範圍 160-900 Da

除非另有指明，否則 LCMS 條件係根據 6 分鐘 LCMS 梯度液操作：

6 分鐘 LC-MS 梯度液與儀器條件

酸操作：

A：在水中之 0.1% 甲酸

B：在乙腈中之 0.1% 甲酸

管柱：C18 相 Phenomenex Gemini 50 x 4.6 毫米，具有 5 微米粒子

大小

梯度液：95-5% A，歷經3分鐘，1分鐘保持，1毫升/分鐘

UV：210毫微米-450毫微米 DAD

溫度：50C

2分鐘 LC-MS 梯度液與儀器條件

酸操作：

A：在水中之0.1%甲酸

B：在乙腈中之0.1%甲酸

管柱：C18相 Fortis Pace 20 x 2.1 毫米，具有3微米粒子大小

梯度液：70-2% A，歷經1.8分鐘，0.2分鐘保持，1.8毫升/分鐘

UV：210毫微米-450毫微米 DAD

溫度：75C

C18 30分鐘方法 LC-MS 梯度液與儀器條件

A：在H₂O中之0.1%甲酸

B：在MeCN中之0.1%甲酸

管柱：Phenomenex C18相 Gemini 150 x 4.6 毫米，具有5微米粒子大小

梯度液：98-2% A，歷經18分鐘，2分鐘保持，1毫升/分鐘

UV：210毫微米-450毫微米 DAD

溫度：50C

苯基己基30分鐘方法 LC-MS 梯度液與儀器條件

A：在H₂O中之10 mM 醋酸銨

B：在MeOH中之10 mM 醋酸銨

管柱：Phenomenex 苯基己基 150 x 4.6 毫米，具有 5 微米粒子大小

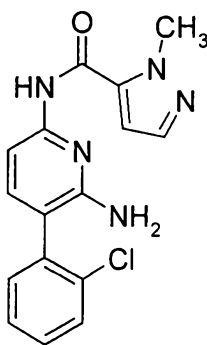
梯度液：98-2% A，歷經 18 分鐘，2 分鐘保持，1 毫升/分鐘

UV：210 毫微米 -450 毫微米 DAD

溫度：50C

實例 1

N-[6-氨基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺



方法 A

將氯化草醯(0.453 克，3.57 毫莫耳)添加至 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(0.150 克，1.19 毫莫耳)在二氯甲烷(7 毫升)中之漿液內。添加一滴二甲基甲醯胺，並將反應物在室溫下留置攪拌 2.5 小時。使反應物在真空中濃縮，及與二氯甲烷共沸。使殘留物溶於 CH₃CN 中，以製成 1M 溶液。將 0.260 毫升之氯化醯(0.260 毫莫耳)在 CH₃CN 中之 1M 溶液添加至 3-(2-氯苯基)-吡啶-2,6-二胺(製備 5，0.055 克，0.250 毫莫耳)與二甲基吡啶(0.035 毫升，0.300 毫莫耳)在 CH₃CN (2 毫升)中之經冷卻溶液內。使反應物溫熱至室溫，並攪拌 18 小時。將另外 0.130 毫升 CH₃CN 中之氯化醯(0.130 毫莫耳)與 0.017 毫升二甲基吡啶(0.15 毫莫耳)添加至反應物中，並於室溫下再攪拌 18 小時，

然後在真空中濃縮。使殘留物溶於60毫升醋酸乙酯中，並以20毫升飽和NaHCO₃水溶液洗滌，接著以Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得金色油。使殘留物溶於1毫升二甲亞砜中，並使用預備之HPLC純化。

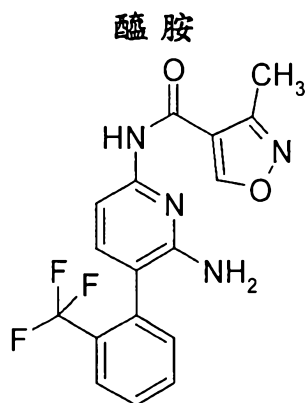
LCMS Rt = 3.03 分鐘

MS m/z 328 [MH]⁺

¹HNMR (d₆-DMSO): 4.08 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.31-7.44 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.54 (m, 1H)

實例 2

N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧



方法 B

將 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 (製備 15, 0.040 克, 0.12 毫莫耳) 與 2-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷 (0.044 克, 0.232 毫莫耳) 及碳酸鉍 (0.038 克, 0.116 毫莫耳) 合併，並懸浮於 1,4-二氧陸圓 (2 毫升) 與水 (1 毫升) 之混合物中。將反應物在小密封反應小玻瓶 (Reacti-vialTM) 中加熱至 80°C，接著添加鈹肆 (三苯膦) (0.010 克, 0.0087 毫莫耳)。將反應物加熱 4 小時，然後冷卻至室溫，及在真空中濃縮。使殘留物於

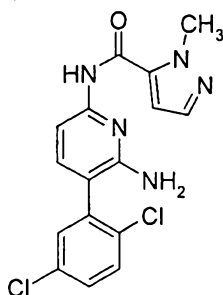
二氯甲烷與飽和 Na_2CO_3 水溶液之間作分液處理，接著經過相分離藥筒過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化，而得標題化合物

LCMS $R_t = 3.54$ 分鐘

MS m/z 363 $[\text{MH}]^+$

實例 3

N-[6-氨基-5-(2,5-二氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺



方法 C

將氯化草醯(4.53 克，35.7 毫莫耳)添加至 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(3.00 克，23.8 毫莫耳)在二氯甲烷(150 毫升)中之漿液內。添加五滴二甲基甲醯胺，並將反應物在室溫下留置攪拌 4 小時。使反應物在真空中濃縮至一半體積之二氯甲烷。將 0.825 毫升二氯甲烷中之氯化醯溶液添加至 3-(2,5-二氯)-吡啶-2,6-二胺(製備 7，0.376 克，1.485 毫莫耳)在無水吡啶(5 毫升)中之經冷卻溶液內，並於室溫下攪拌 16 小時。使反應物在真空中濃縮，接著於 NaHCO_3 (20 毫升)與二氯甲烷(20 毫升)之間作分液處理。將二氯甲烷以飽和鹽水溶液(20 毫升)洗滌，然後以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，以 50:50 醋酸乙酯：庚烷溶離，而得標題化合物(0.146 克，27% 產率)。

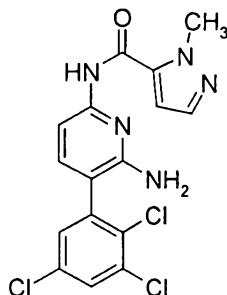
LCMS Rt = 3.37 分鐘

MS m/z 362 [MH]⁺

¹H NMR (CDCl₃): 4.26 (s, 3H), 4.32 (br s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.31-7.51 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 8.13 (br s, 1H)

實例 4

N-[6-胺基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺



方法 D

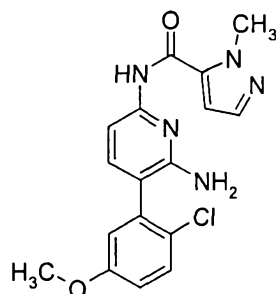
將氯化草醯(0.088 克, 0.693 毫莫耳)添加至 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(0.066 克, 0.523 毫莫耳)在二氯甲烷(2 毫升)中之漿液內。添加一滴二甲基甲醯胺, 並將反應物在室溫下留置攪拌 2 小時。使反應物在真空中濃縮, 及與二氯甲烷共沸。使殘留物溶於 THF (2 毫升)中, 並於其中添加二異丙基乙胺(0.0956 克, 0.693 毫莫耳)與 4-四氫吡咯基吡啶(0.005 克, 0.035 毫莫耳)。使溶液在冰/丙酮浴中冷卻, 並分次添加 3-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 6, 0.100 克, 0.347 毫莫耳), 歷經 1 分鐘。使反應物溫熱至室溫, 並攪拌 18 小時。將反應物以二氯甲烷稀釋, 且以飽和 NH₄Cl 水溶液(10 毫升), 接著以飽和 NaHCO₃ 水溶液(10 毫升), 然後以水(10 毫升)洗滌, 接著以 MgSO₄ 脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 而得褐色膠質。使殘留物藉由以戊烷研製而純化, 獲得標題化合物, 為黃色油。

^1H NMR (d_6 -DMSO) : 4.09 (s, 3H), 5.60 (br s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 10.30 (br s, 1H)

實例 5

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-

羧醯胺



於 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸 (5.28 克，41.9 毫莫耳) 在二氯甲烷 (55 毫升) 中之溶液內，添加氯化草醯 (9.14 毫升，104.8 毫莫耳)，接著為 3 滴二甲基甲醯胺。將反應物在室溫下攪拌 18 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物溶於乙腈 (42 毫升) 中，並逐滴添加至 3-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2,6-二胺 (製備 1, 9.5 克，38 毫莫耳) 與二甲基吡啶 (6.6 毫升，57.1 毫莫耳) 在乙腈 (650 毫升) 中之經冷卻溶液內。使反應物溫熱至室溫，並於氮氣下攪拌 2 小時。藉由添加水 (300 毫升) 使反應淬滅，及在真空中濃縮至低體積。將含水殘留物以二氯甲烷 (2 x 300 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，以醋酸乙酯：庚烷 1:4 溶離，以提供固體。使其自甲苯 (100 毫升) 再結晶，而得 6.7 克標題產物。

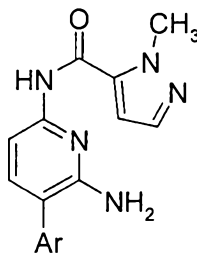
LCMS R_t = 1.88 分鐘

MS m/z 358 $[\text{MH}]^+$

^1H NMR (d_6 -DMSO) : 3.75 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.3 (br s, 2H), 6.9 (m,

1H), 6.95 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 10.3 (br s, 1H).

具以下通式之下列實例：



係藉由類似如上文關於實例 1、2 及 4 所述之方法 A、B 及 D 之方法製成。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號 名稱	Ar	數據	製備資訊
6 N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-氯基-5-氟苯基	LCMS Rt = 3.23 分鐘 MS m/z 346 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 3)與 1.1 當量氯化醯，製自 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸。攪拌 18 小時。添加另外 0.24 當量氯化醯。攪拌 4 小時。

7 N-[6-胺基-5-(2,3-二氯-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2,3-二氯-5-甲氧苯基	LCMS Rt = 3.39 分鐘 MS m/z 391 [MH]⁺ ¹H NMR (d₆-DMSO): 3.79 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.47 (br s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.20-7.31 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)	方法 A，使用 3-(2,3-二氯-5-甲氧苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 8)、1.6 當量二甲基吡啶及 1.3 當量氯化醯，製自 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸。藉矽膠管柱層析純化，以 75:25 醋酸乙酯：庚烷溶離。然後，使殘留物藉預備之 HPLC 進一步純化。
8 N-[6-胺基-5-(2,5-二氯-3-甲氧苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2,5-二氯-3-甲氧苯基	¹H NMR (d₆-DMSO): 3.91 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.43 (br s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)	方法 A，使用 3-(2,5-二氯-3-甲氧苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 4)、1.3 當量二甲基吡啶及 1.1 當量氯化醯，製自 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸。攪拌 72 小時。藉矽膠管柱層析純化，以 15:85 至 50:50 醋酸乙酯：庚烷溶離。

9 N-[6-胺基-5-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2,3-二氯苯基	MS m/z 362 [MH]⁺ ¹H NMR (d₆-DMSO): 4.1 (s, 3H), 5.4 (br s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 10.3 (br s, 1H)	方法 D，使用 3-(2,3-二氯苯基)吡啶-2,6-二胺 (製備 14)。藉矽膠管柱層析純化，以 50:50 醋酸乙酯：庚烷溶離。
10 N-[6-胺基-5-(2-氯基-4-氟苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-氯基-4-氟苯基	LCMS Rt = 3.13 分鐘 MS m/z 346 [MH]⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 16)、2-氯基-4-氟苯基二羥基硼烷及 0.074 當量 4-(三苯基)鈹。攪拌 5 小時。
11 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.59 分鐘 MS m/z 378 [MH]⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 16)、2-(三氟甲氧基)苯基二羥基硼烷及 0.074 當量 4-(三苯基)鈹。攪拌 5 小時。

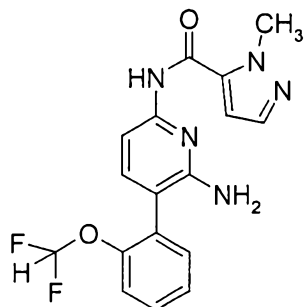
12 N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	5-氟基 -2-(三氟甲基)苯基	LCMS Rt = 3.36 分鐘 MS m/z 380 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 16)、5-氟基-2-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷及 0.074 當量 肆(三苯膦)鈦。攪拌 5 小時。
13 N-[6-胺基-5-(2-氯基-3-氟苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-氯基-3-氟苯基	¹ H NMR (d ₆ -DMSO): 4.06 (s, 3H), 5.46 (br s, 2H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.36-7.47 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 10.31 (br s, 1H)	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 16)、2-氯基-3-氟苯基二羥基硼烷及 0.074 當量 肆(三苯膦)鈦。攪拌 5 小時。藉由以二氯甲烷研製而純化。
14 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-(三氟甲基)苯基	LCMS Rt = 3.29 分鐘 MS m/z 362 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 16)、2-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷及 0.074 當量 肆(三苯膦)鈦。攪拌 5 小時。

15 N-[6-胺基-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2,4-二氯苯基	¹ H NMR (CDCl ₃): 4.26 (s, 3H), 4.6 (br s, 2H), 6.7 (s, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 8.1 (br s, 1H) LCMS Rt = 3.03 分鐘 MS m/z 362 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-(2,4-二氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 10)、1.5 當量二甲基吡啶及 1.3 當量氯化醯，製自 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸。藉矽膠管柱層析純化，以 95:5 二氯甲烷：甲醇溶離。然後，使殘留物藉預備之 HPLC 進一步純化。
16 N-{6-胺基-5-[5-氯基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	5-氯基-2-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.60 分鐘 MS m/z 412 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[5-氯基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺(製備 12)、1.7 當量二甲基吡啶及 1.1 當量氯化醯，製自 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸。
17 N-{6-胺基-5-[2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.45 分鐘 MS m/z 396 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺(製備 13)、1.8 當量二甲基吡啶及 1.4 當量氯化醯，製自 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸。
18 N-{6-胺基-5-[2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.52 分鐘 MS m/z 412 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺(製備 11)、3.0 當量二甲基吡啶及 1.1 當量氯化醯，製自 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸。

實例 19

N-{6-胺基-5-[2-(二氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑

-5-羧醯胺



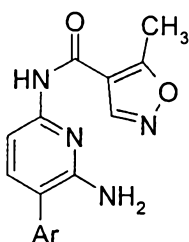
方法 E

於 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 16, 0.075 克, 0.22 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (2 毫升) 與水 (1 毫升) 中之懸浮液內, 添加碳酸鉍 (0.071 克, 0.218 毫莫耳)、2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園 (製備 30, 0.117 克, 0.436 毫莫耳) 及鈹肆 (三苯膦) (0.0252 克, 0.0218 毫莫耳)。將反應容器以氮滌氣, 然後密封, 並在 Biotage 微波中, 於 120°C 下加熱 5 分鐘。接著, 將反應物以醋酸乙酯 (50 毫升) 稀釋, 並以稀 NaHCO₃ 水溶液洗滌, 然後以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化, 而得標題化合物。

LCMS Rt = 2.99 分鐘

MS m/z 360 [MH]⁺

具以下通式之下列實例：



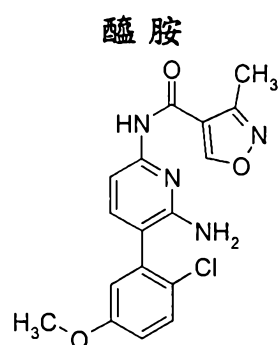
係藉由類似如上文關於實例 1、3 及 4 所述之方法 A、C 及 D 之方法製成。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號 名稱	Ar	數據	製備資訊
20 N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-5-甲基異噁唑-4-羧醯胺	2-氯苯基	LCMS Rt = 3.26 分鐘 MS m/z 329 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-(2-氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 5)與氯化醯，製自 5-甲基異噁唑-4-羧酸。
21 N-[6-胺基-5-(2,5-二氯苯基)吡啶-2-基]-5-甲基異噁唑-4-羧醯胺	2,5-二氯苯基	LCMS Rt = 2.80 分鐘 MS m/z 363 [MH] ⁺	方法 C，使用 3-(2,5-二氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 7)與 1.5 當量氯化醯，製自 5-甲基異噁唑-4-羧酸。將反應物在小密封反應小玻璃瓶(Reacti-vial TM)中，於 60°C 下加熱。藉預備之 HPLC 純化。
22 N-[6-胺基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基]-5-甲基異噁唑-4-羧醯胺	2,3,5-三氯苯基	¹ H NMR (d ₆ -DMSO): 2.69 (s, 3H), 5.57 (br s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.31 (br s, 1H)	方法 D，使用氯化醯，製自 5-甲基異噁唑-4-羧酸。藉由自醋酸乙酯再結晶作用而純化。

23 N-{6-胺基-5-[2-(三 氟甲氧基)苯基]吡 啶-2-基}-5-甲基異 噁唑-4-羧醯胺	2-(三氟甲 氧基)苯基	LCMS Rt = 3.28 分鐘 MS m/z 379 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[2-(三氟甲氧基) 苯基]吡啶-2,6-二胺 (製備 2)、1.32 當量 二甲基吡啶及 1.10 當量氯化醯，製自 5-甲基異噁唑-4-羧 酸。
---	-----------------	---	---

實例 24

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧



於 3-甲基異噁唑-4-羧酸 (2.73 克，21.48 毫莫耳) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中之懸浮液內，添加氯化草醯 (2.62 毫升，30.1 毫莫耳)，接著為 2 滴二甲基甲醯胺。將反應物在室溫下攪拌 18 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物與二氯甲烷共沸，溶於乙腈 (15 毫升) 中，並逐滴添加至 3-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2,6-二胺 (製備 1，5.2 克，20.82 毫莫耳) 與二甲基吡啶 (3.15 毫升，27.1 毫莫耳) 在乙腈 (150 毫升) 中之經冷卻溶液內。使反應物溫熱至室溫，並於氮氣下攪拌 30 分鐘。藉由添加水 (100 毫升) 使反應淬滅，於醋酸乙酯 (200 毫升) 中萃取，脫水乾燥 (MgSO₄)，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，以醋酸乙酯：庚烷 1:2 溶離，以提供淡黃色固體。將其以第三-丁基甲基醚研製，過濾，及自醋酸乙酯再結晶，以提供

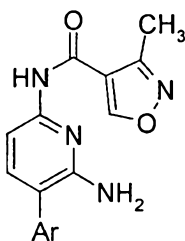
標題產物，為白色固體。

LCMS Rt = 2.92 分鐘

MS m/z 359 [MH]⁺

¹HNMR (d₆-DMSO): 2.4 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.3 (br s, 2H), 6.5 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4-7.45 (m, 2H), 9.55 (s, 1H), 10.4 (br s, 1H).

具以下通式之下列實例：



係藉由類似如上文關於實例1、2及4所述之方法A、B及D之方法製成。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號 名稱	Ar	數據	製備資訊
25 N-[6-胺基-5-(2,5-二 氯苯基)吡啶-2- 基]-3-甲基異𪗇唑 -4-羧醯胺	2,5-二氯苯 基	LCMS Rt = 3.37 分鐘 MS m/z 363 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-(2,5- 二氯苯基)吡啶-2,6- 二胺(製備 7)、2 當 量二甲基吡啶及 1.5 當量氯化醯，製 自 3-甲基異𪗇唑-4- 羧酸。

26 N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	2-氯苯基	LCMS Rt = 2.59 分鐘 MS m/z 329 [MH]⁺ ¹H NMR (CDCl₃): 2.60 (s, 3H), 4.28 (br s, 2H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.84 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H)	方法 A，使用 3-(2-氯苯基)吡啶-2,6-二胺 (製備 5) 與氯化醯，製自 3-甲基異噁唑-4-羧酸。攪拌 72 小時。藉矽膠管柱層析純化，以 70:30 醋酸乙酯：庚烷溶離。
27 N-[6-胺基-5-(2,5-二氯-3-甲氧苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	2,5-二氯-3-甲氧苯基	LCMS Rt = 2.91 分鐘 MS m/z 393 [MH]⁺ ¹H NMR (d₆-DMSO): 2.47 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)	方法 A，使用 3-(2,5-二氯-3-甲氧苯基)吡啶-2,6-二胺 (製備 4)、1.3 當量二甲基吡啶及 1 當量氯化醯，製自 3-甲基異噁唑-4-羧酸。攪拌 72 小時。使殘留物藉由以二氯甲烷研製而純化。
28 N-[6-胺基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	2,3,5-三氯苯基	¹H NMR (d₆-DMSO): 2.42 (s, 3H), 5.55 (br s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.38 (br s, 1H)	方法 D，使用氯化醯，製自 3-甲基異噁唑-4-羧酸。藉預備之 HPLC 純化。

29 N-[6-胺基-5-(2,3-二氯-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	2,3-二氯-5-甲氧苯基	LCMS Rt = 3.50 分鐘 MS m/z 393 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-(2,3-二氯-5-甲氧苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 8)、1.6 當量二甲基吡啶及 1.5 當量氯化醯，製自 3-甲基異噁唑-4-羧酸。
30 N-[6-胺基-5-(7-氯基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-5-基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	7-氯基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-5-基	LCMS Rt = 3.52 分鐘 MS m/z 387 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)、(7-氯基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-5-基)二羥基硼烷(製備 29)及 0.074 當量肆(三苯膦)鈹。
31 N-[6-胺基-5-(3,5-二氯苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	3,5-二氯苯基	MS m/z 363 [MH] ⁺ ¹ H NMR (d ₆ -DMSO): 2.4 (s, 3H), 5.6 (br s, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.5 (m, 1H), 9.55 (s, 1H), 10.4 (s, 1H)	方法 D，使用 3-(3,5-二氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 9)與 2 當量氯化醯，製自 3-甲基異噁唑-4-羧酸。藉矽膠管柱層析純化，以 50:50 醋酸乙酯：庚烷溶離。
32 N-{6-胺基-5-[5-氯基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	5-氯基-2-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.70 分鐘 MS m/z 413 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[5-氯基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺(製備 12)、1.7 當量二甲基吡啶及氯化醯，製自 3-甲基異噁唑-4-羧酸。

33 N-[6-胺基-5-(2-氟苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	2-氟苯基	LCMS Rt = 3.09 分鐘 MS m/z 313 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)、2-氟苯基二羥基硼烷及 0.1 當量 肆(三苯膦)鈀。攪拌 6 小時。在圓底燒瓶中進行反應。
34 N-[6-胺基-5-(2,5-二氟苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	2,5-二氟苯基	LCMS Rt = 3.29 分鐘 MS m/z 331 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)、2,5-二氟苯基二羥基硼烷及 0.1 當量 肆(三苯膦)鈀。攪拌 6 小時。在圓底燒瓶中進行反應。
35 N-[6-胺基-5-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-5-基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-5-基	LCMS Rt = 2.84 分鐘 MS m/z 353 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-5-基二羥基硼烷及 0.1 當量 肆(三苯膦)鈀。攪拌 6 小時。在圓底燒瓶中進行反應。

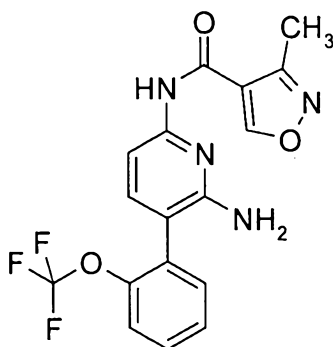
36 N-{6-胺基-5-[2-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	2-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.61 分鐘 MS m/z 397 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[2-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺(製備 13)、1.8 當量二甲基吡啶及 1.4 當量氯化醯，製自 3-甲基異噁唑-4-羧酸。
37 N-{6-胺基-5-[2-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	2-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.70 分鐘 MS m/z 413 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[2-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺(製備 11)、3.0 當量二甲基吡啶及 1.1 當量氯化醯，製自 3-甲基異噁唑-4-羧酸。
38 N-{6-胺基-5-[2-(二氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	2-(二氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.11 分鐘 MS m/z 359 [M] ⁻	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)、2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園(製備 30)及 0.1 當量 4-(三苯膦)鈹。於 60°C 下攪拌 1 小時。在圓底燒瓶中進行反應。

39 N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	5-氟基 -2-(三氟甲基)苯基	LCMS Rt = 3.54 分鐘 MS m/z 381 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)、5-氟基-2-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷及 0.1 當量 肆(三苯膦)鈀。攪拌 3 小時。在圓底燒瓶中進行反應。
40 N-[6-胺基-5-(4-氟苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	4-氟苯基	LCMS Rt = 2.88 分鐘 MS m/z 313 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)、4-氟苯基二羥基硼烷及 0.1 當量 肆(三苯膦)鈀。在 60°C 下攪拌 2 小時。
41 N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	2-氯基-5-氟苯基	LCMS Rt = 3.30 分鐘 MS m/z 347 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)、2-氯基-5-氟苯基二羥基硼烷及 0.1 當量 肆(三苯膦)鈀。在 60°C 下攪拌 2 小時。

42 N-[6-胺基-5-[2-(二 氟甲基)苯基]吡啶 -2-基]-3-甲基異 噁唑-4-羧醯胺	2-(二 氟 甲 基)苯 基	LCMS Rt = 2.80 分鐘 MS m/z 345 [MH] ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃): 2.6 1 (s, 3H), 4.25 (br s, 2H), 6.50 (br t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.86 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H)	方法 B，使用 N-(6- 胺基-5-碘基吡啶 -2-基)-3-甲基異 噁唑-4-羧醯胺 (製備 15)、3 當量 2-[2-(二 氟甲基)苯 基]-4,4,5,5-四 甲 基 -1,3,2-二 氧 硼 伍 圓 (製備 31) 及 0.08 當 量 肆 (三 苯 膦) 鈀。 在 80°C 下 攪 拌 3 小 時。藉 管 柱 層 析 純 化，以 70:30 醋 酸 乙 酯：庚 烷 溶 離。
--	-------------------	--	--

實 例 43

N-{6-胺基-5-[2-(三 氟 甲 氧 基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-
 羧醯胺



a) 將氯化草醯(1.46 克，11.5 毫莫耳)添加至 3-甲基異噁唑-4-羧酸(0.50 克，3.93 毫莫耳)在二氯甲烷(30 毫升)中之漿液內。添加兩滴二甲基甲醯胺，並將反應物在室溫下留置攪拌 18 小時。使反應物在真空中濃縮，及與二氯甲烷共沸。使殘留物溶於 CH₃CN 中，以製成 1M 溶液。將 2.5 毫升之氯化醯(2.50 毫莫耳)在 CH₃CN 中之 1M 溶液添加至 3-[2-(三 氟 甲 氧

基)苯基]吡啶-2,6-二胺(製備2, 0.50克, 1.86毫莫耳)與二甲基吡啶(0.33毫升, 2.97毫莫耳)在 CH_3CN (30毫升)中之經冷卻溶液內。使反應物溫熱至室溫, 並攪拌19小時, 然後在真空中濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯中, 並以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌, 接著在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化, 以15:85至50:50醋酸乙酯:庚烷溶離, 而得標題化合物(0.565克, 80%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 2.42 (s, 3H), 5.34 (br s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.39-7.54 (m, 5H), 9.55 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H)

LCMS R_t = 3.10 分鐘

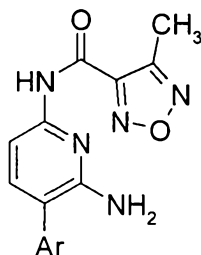
MS m/z 379 $[\text{MH}]^+$

b) N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺亦可根據下述方法製成:

於3-甲基異噁唑-4-羧酸(2.58克, 20毫莫耳)在醋酸異丙酯(26毫升)中之懸浮液內, 添加二氯化亞硫醯(2.4克, 1.47毫升, 20毫莫耳), 並將反應物加熱至 70°C , 歷經5小時, 然後冷卻至室溫。將11/12^{ths}之此溶液逐滴添加至3-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺(製備2, 4.56克, 16.9毫莫耳)與2,6-二甲基吡啶(3.98克, 4.3毫升, 37.2毫莫耳)在醋酸異丙酯(23毫升)中之溶液內。將反應物在室溫下攪拌30分鐘, 於此段期間內, 因所造成之二甲基吡啶鹽酸鹽之結晶化作用而形成漿液。添加20% w/w檸檬酸(46毫升), 將兩相混合物攪拌10分鐘, 然後分離。將有機相以飽和碳酸氫鈉溶液(46毫升)、水(46毫升)洗滌, 接著減少體積至16毫升。然後添加

甲苯(2 x 46 毫升)，並再一次減體積至 20 毫升。藉過濾收集所形成之白色固體，以甲苯(10 毫升)洗滌，及乾燥，而得標題化合物，46% 產率。將白色固體(2.1 克)在甲苯(10 毫升，5 毫升/克)中配成漿液，並加熱至回流，以形成溶液。使所形成之溶液冷卻至 0°C，並粒化 1 小時。藉過濾收集固體，以甲苯(6 毫升，3 毫升/克)洗滌，及乾燥過夜，而產生 1.8 克結晶性物質。

具以下通式之下列實例：



係藉由類似如上文關於實例 1 與 3 所述之方法 A 或 C 之方法製成。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號 名稱	Ar	數據	製備資訊
44 N-[6-胺基-5-(2,5-二 氯苯基)吡啶-2- 基]-4-甲基-1,2,5-噁 二唑-3-羧醯胺	2,5-二氯苯 基	LCMS Rt = 3.39 分鐘 MS m/z 364 [MH] ⁺ ¹ HNMR (CDCl ₃): 2.6 8 (s, 3H), 4.42 (br s, 2H), 7.27- 7.46 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 8.96 (br s, 1H)	方法 C，使用 3-(2,5- 二氯苯基)吡啶-2,6- 二胺(製備 7)、1 當 量氯化醯，製自 4- 甲基-1,2,5-噁二唑 -3-羧酸。氯化醯係 使用不含溶劑之 二氯化亞硫醯，在 50°C 下，歷經 16 小 時而製成。

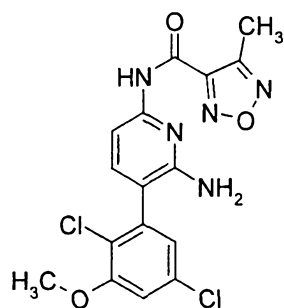
45 N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺	2-氯基-5-甲氧苯基	LCMS Rt = 3.52 分鐘 MS m/z 360 [MH]⁺	方法 A，使用 3-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 1)、2 當量二甲基吡啶及 1.5 當量氯化醯，製自 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸。氯化醯係使用不含溶劑之二氯化亞硫醯，在 50 °C 下，歷經 16 小時而製成。
46 N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺	2-氯苯基	LCMS Rt = 3.47 分鐘 MS m/z 330 [MH]⁺	方法 A，使用 3-(2-氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 5)與 1.1 當量氯化醯，製自 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸。攪拌 18 小時。添加另外 0.4 當量氯化醯與 0.5 當量二甲基吡啶，並攪拌 4 小時。添加另外 0.2 當量氯化醯與 0.3 當量二甲基吡啶，並攪拌 20 小時。

47 N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺	2-氯基-5-氟苯基	LCMS Rt = 3.61 分鐘 MS m/z 346 [M]⁻	方法 A，使用 3-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 3)與 1.1 當量氯化醯，製自 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸。攪拌 18 小時。添加另外 0.7 當量氯化醯，並再攪拌 4 小時。添加另外 0.6 當量二甲基吡啶與 0.6 當量氯化醯，並攪拌 18 小時。
48 N-[6-胺基-5-(2,3-二氯-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺	2,3-二氯-5-甲氧苯基	LCMS Rt = 3.23 分鐘 MS m/z 394 [MH]⁺ ¹H NMR (d₆-DMSO): 2.51 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 10.83 (br s, 1H)	方法 A，使用 3-(2,3-二氯-5-甲氧苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 8)、1.6 當量二甲基吡啶及 1 當量氯化醯，製自 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸。自二氯甲烷結晶。

49 N-[6-胺基-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺	2,4-二氯苯基	LCMS Rt = 3.41 分鐘 MS m/z 364 [MH] ⁺ ¹ HNMR (CDCl ₃): 2.68 (s, 3H), 4.39 (br s, 2H), 7.26-7.54 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.95 (br s, 1H)	方法 C，使用 3-(2,4-二氯苯基)吡啶-2,6-二胺 (製備 10) 與 1 當量氯化醯，製自 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸。攪拌 27 小時。藉由預備薄層層析純化。
50 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺	2-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.62 分鐘 MS m/z 380 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺 (製備 2)、1.32 當量二甲基吡啶及 1.25 當量氯化醯，製自 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸。

實例 51

N-[6-胺基-5-(2,5-二氯-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺



將 4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧酸 (0.3 克，2.34 毫莫耳) 在二氯化亞硫醯 (10 毫升) 中，於 50°C 下攪拌 18 小時。添加另外 3 毫升氯化草醯與 2 滴二甲基甲醯胺，並將反應物於 50°C 下再攪拌

1.5 小時。使反應物在真空中濃縮，及與二氯甲烷共沸。使殘留物(0.134 克，0.915 毫莫耳)溶於 CH_3CN (1.83 毫升) 中，並添加至 3-(2,5-二氯-3-甲氧苯基)-吡啶-2,6-二胺(製備 4，0.200 克，0.704 毫莫耳)在無水吡啶(10 毫升)中之溶液內。將反應物在 60°C 下加熱 24 小時。添加另外 0.88 當量 CH_3CN 中之氯化鹽(0.091 克，以 1.2 毫升)，並將反應物於 60°C 下再攪拌 24 小時。使反應物於二氯甲烷與飽和 NaHCO_3 水溶液之間作分液處理，然後以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，以 5:95 至 30:70 醋酸乙酯：庚烷溶離，而得標題化合物(0.050 克，18% 產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO): 2.51 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.62 (br s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (s, 2H), 10.65 (br s, 1H)

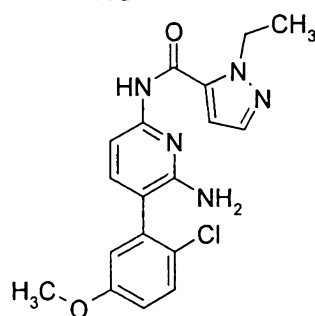
LCMS R_t = 3.51 分鐘

MS m/z 394 $[\text{MH}]^+$

實例 52

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-1-乙基-1H-吡唑-5-

羧醯胺



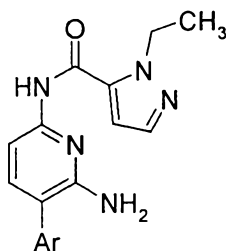
於 1-乙基-1H-吡唑-5-羧酸(0.140 克，1 毫莫耳)在二氯甲烷(2 毫升)與四氫呋喃(2 毫升)中之冰冷溶液內，添加氯化草醯(0.262 毫升，3 毫莫耳)，接著為 1 滴二甲基甲醯胺。將反應

物在室溫下攪拌1小時，然後在真空中濃縮。使殘留物與二氯甲烷共沸，溶於乙腈(4毫升)中，並將2毫升逐滴添加至3-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2,6-二胺(製備1，0.100克，0.4毫莫耳)與二甲基吡啶(0.070毫升，0.6毫莫耳)在乙腈(4毫升)中之經冷卻溶液內。使反應物溫熱至室溫，並於氮氣下攪拌72小時。使反應物在真空中濃縮，並於二氯甲烷(10毫升)與水(10毫升)之間作分液處理。使有機物脫水乾燥(MgSO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化，以醋酸乙酯：庚烷1:3至3:1溶離，提供30毫克白色固體，為所要之化合物。

MS m/z 372 $[\text{MH}]^+$

^1H NMR (CDCl_3) : 1.48 (t, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (br s, 2H), 4.65 (q, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.14 (br s, 1H)

具以下通式之下列實例：



係藉由類似如上文關於實例1與2所述之方法A與B之方法製成。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

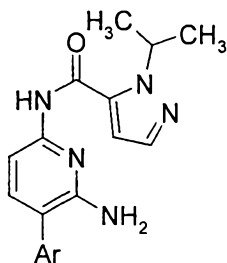
實例編號 名稱	Ar	數據	製備資訊
53 N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-氯苯基	LCMS Rt = 3.22 分鐘 MS m/z 340 [M] ⁻	方法 A，使用 3-(2-氯苯基)吡啶-2,6-二胺 (製備 5) 與 1.05 當量氯化醯，製自 1-乙基-1H-吡唑-5-羧酸。
54 N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-氯基-5-氟苯基	LCMS Rt = 3.38 分鐘 MS m/z 360 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2,6-二胺 (製備 3) 與 1.1 當量氯化醯，製自 1-乙基-1H-吡唑-5-羧酸。
55 N-[6-胺基-5-(2-氯基-4-氟苯基)吡啶-2-基]-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-氯基-4-氟苯基	LCMS Rt = 3.35 分鐘 MS m/z 360 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 17)、2-氯基-4-氟苯基二羥基硼烷、1.05 當量碳酸銨及 0.077 當量肆(三苯膦)鈦。攪拌 5 小時。
56 N-[6-胺基-5-(2,5-二氯苯基)吡啶-2-基]-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2,5-二氯苯基	LCMS Rt = 3.58 分鐘 MS m/z 376 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 17)、2,5-二氯苯基二羥基硼烷、1.05 當量碳酸銨及 0.077 當量肆(三苯膦)鈦。攪拌 5 小時。

57 N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺	5-氟基-2-(三氟甲基)苯基	LCMS Rt = 3.45 分鐘 MS m/z 394 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 17)、5-氟基-2-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷、1.05 當量碳酸鉍及 0.077 當量 肆(三苯膦)鉍。攪拌 5 小時。
58 N-[6-胺基-5-(2-氯基-3-氟苯基)吡啶-2-基]-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-氯基-3-氟苯基	LCMS Rt = 3.40 分鐘 MS m/z 360 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 17)、2-氯基-3-氟苯基二羥基硼烷、1.05 當量碳酸鉍及 0.077 當量 肆(三苯膦)鉍。攪拌 5 小時。
59 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.44 分鐘 MS m/z 392 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 17)、2-(三氟甲氧基)苯基二羥基硼烷、1.05 當量碳酸鉍及 0.077 當量 肆(三苯膦)鉍。攪拌 5 小時。

60 N-{6-胺基-5-[2-(三 氟甲基)苯基]吡啶 -2-基}-1-乙基-1H- 吡啶-5-羧醯胺	2-(三氟甲 基)苯基	LCMS Rt = 3.51 分鐘 MS m/z 376 [MH] ⁺	方法 B，使用 N-(6- 胺基-5-碘基吡啶 -2-基)-1-乙基-1H-吡 啶-5-羧醯胺(製備 17)、2-(三氟甲基) 苯基二羥基硼烷 及 0.077 當量 肆(三 苯磷)鈹。攪拌 5 小 時。
61 N-[6-胺基-5-(2,3-二 氯-5-甲氧苯基)吡 啶-2-基]-1-乙基-1H- 吡啶-5-羧醯胺	2,3-二氯-5- 甲氧苯基	LCMS Rt = 3.58 分鐘 MS m/z 406 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-(2,3- 二氯-5-甲氧苯基) 吡啶-2,6-二胺(製 備 8)、1.6 當量二甲 基吡啶及 1.5 當量 氯化醯，製自 1-乙 基-1H-吡啶-5-羧 酸。氯化醯係使用 不含溶劑之二氯 化亞硫醯，在 80°C 下，歷經 4 小時而 製成。
62 N-[6-胺基-5-(2,5-二 氯-3-甲氧苯基)吡 啶-2-基]-1-乙基-1H- 吡啶-5-羧醯胺	2,5-二氯-3- 甲氧苯基	LCMS Rt = 3.50 分鐘 MS m/z 406 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-(2,5- 二氯-3-甲氧苯基) 吡啶-2,6-二胺(製 備 4)、1.6 當量二甲 基吡啶及 1.4 當量 氯化醯，製自 1-乙 基-1H-吡啶-5-羧 酸。
63 N-{6-胺基-5-[5-氯 基-2-(三氟甲氧基) 苯基]吡啶-2-基}-1- 乙基-1H-吡啶-5-羧 醯胺	5-氯基 -2-(三氟甲 氧基)苯基	LCMS Rt = 3.83 分鐘 MS m/z 426 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[5- 氯基-2-(三氟甲氧 基)苯基]吡啶-2,6- 二胺(製備 12)、1.7 當量二甲基吡啶 及 1.1 當量氯化醯， 製自 1-乙基-1H-吡 啶-5-羧酸。

64 N-{6-胺基-5-[2-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.59 分鐘 MS m/z 410 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[2-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺(製備 13)、1.8 當量二甲基吡啶及 1.4 當量氯化醯，製自 1-乙基-1H-吡唑-5-羧酸。
65 N-{6-胺基-5-[2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.74 分鐘 MS m/z 426 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺(製備 11)、3.0 當量二甲基吡啶及 1.1 當量氯化醯，製自 1-乙基-1H-吡唑-5-羧酸。

具以下通式之下列實例：



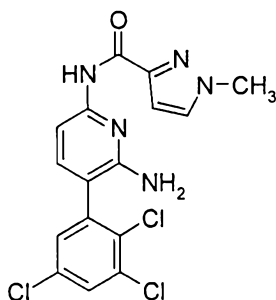
係藉由類似如上文關於實例 1 所述之方法 A 之方法製成。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號 名稱	Ar	數據	製備資訊
66 N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-1-異丙基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-氯苯基	LCMS Rt = 3.62 分鐘 MS m/z 356 [MH] ⁺	使用 3-(2-氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 5)、1 當量二甲基吡啶及 0.6 當量氯化醯，製自 1-異丙基-1H-吡唑-5-羧酸。攪拌 18 小時。添加另外 0.4 當量氯化醯。攪拌 18 小時。

67 N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-1-異丙基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-氯基-5-氟苯基	LCMS Rt = 3.58 分鐘 MS m/z 374 [MH] ⁺	使用 3-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2,6-二胺 (製備 3) 與 1.07 當量氯化醯，製自 1-異丙基-1H-吡唑-5-羧酸。
68 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-異丙基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.59 分鐘 MS m/z 406 [MH] ⁺	使用 3-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺 (製備 2)、1.32 當量二甲基吡啶及 1.10 當量氯化醯，製自 1-異丙基-1H-吡唑-5-羧酸。
69 N-{6-胺基-5-[2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-異丙基-1H-吡唑-5-羧醯胺	2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.91 分鐘 MS m/z 440 [MH] ⁺	使用 3-[2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺 (製備 11)、3.0 當量二甲基吡啶及 2.5 當量氯化醯，製自 1-異丙基-1H-吡唑-5-羧酸。藉矽膠管柱層析純化，以 40:60 醋酸乙酯：庚烷溶離，接著為預備之 HPLC。

實例 70

N-[6-胺基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺

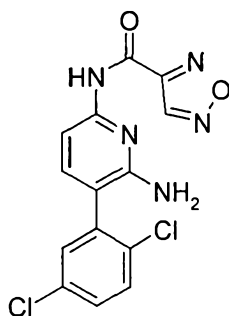


N-[6-胺基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-羧醯胺係藉由類似如上文關於實例 4 所述之方法 D 之方法製

成，使用氯化鹽，製自 1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸。使所形成之產物藉矽膠管柱層析純化，以 60:40 醋酸乙酯：環己烷溶離。
 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) : 3.95 (s, 3H), 5.73 (s, 1H), 5.78 (br s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H)

實例 71

N-[6-胺基-5-(2,5-二氯苯基)吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺

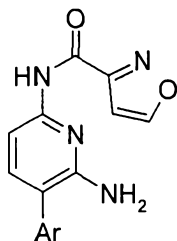


N-[6-胺基-5-(2,5-二氯苯基)吡啶-2-基]-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺係藉由類似如上文關於實例 1 所述之方法 A 之方法製成，使用 3-(2,5-二氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 7)、1 當量二甲基吡啶及 1 當量氯化鹽，製自 1,2,5-噁二唑-3-羧酸。

LCMS R_t = 3.24 分鐘

MS m/z 350 $[\text{MH}]^+$

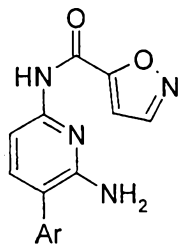
具以下通式之下列實例：



係藉由類似如上文關於實例 1 所述之方法 A 之方法製成。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號 名稱	Ar	數據	製備資訊
72 N-[6-胺基-5-(2,5-二 氯苯基)吡啶-2-基] 異噁唑-3-羧醯胺	2,5-二氯苯 基	LCMS Rt = 3.36 分鐘 MS m/z 349 [MH] ⁺	使用 3-(2,5-二氯苯 基)吡啶-2,6-二胺 (製備 7)、2 當量二 甲基吡啶及 1.5 當 量氯化醯，製自異 噁唑-3-羧酸。
73 N-[6-胺基-5-(2-氯基 -5-甲氧苯基)吡啶 -2-基]異噁唑-3-羧 醯胺	2-氯基-5-甲 氧苯基	LCMS Rt = 2.69 分鐘 MS m/z 345 [MH] ⁺	使用 3-(2-氯基-5-甲 氧苯基)吡啶-2,6-二 胺(製備 1)、2 當量 二甲基吡啶及 1.5 當量氯化醯，製自 異噁唑-3-羧酸。
74 N-[6-胺基-5-(2-氯苯 基)吡啶-2-基]異噁 唑-3-羧醯胺	2-氯苯基	LCMS Rt = 3.41 分鐘 MS m/z 315 [MH] ⁺	使用 3-(2-氯苯基) 吡啶-2,6-二胺(製 備 5)與 1 當量氯化 醯，製自異噁唑-3- 羧酸。攪拌 18 小 時。添加另外 0.5 當量二甲基吡啶 與 0.4 當量氯化醯， 並攪拌 4 小時。添 加另外 0.34 當量二 甲基吡啶與 0.19 當 量氯化醯，並攪拌 20 小時。

具以下通式之下列實例：



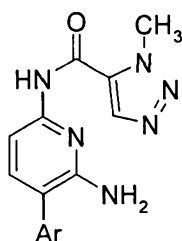
係藉由類似如上文關於實例 1 與 4 所述之方法 A 與 D 之方法製成。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法

所述。

實例編號 名稱	Ar	數據	製備資訊
75 N-[6-胺基-5-(2,5-二 氯苯基)吡啶-2-基] 異噁唑-5-羧醯胺	2,5-二氯苯 基	LCMS Rt = 3.24 分鐘 MS m/z 349 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-(2,5- 二氯苯基)吡啶-2,6- 二胺(製備 7)、2 當 量二甲基吡啶及 1.5 當量氯化醯，製 自異噁唑-5-羧酸。
76 N-[6-胺基-5-(2-氯基 -5-甲氧苯基)吡啶 -2-基]異噁唑-5-羧 醯胺	2-氯基-5-甲 氧苯基	MS m/z 345 [MH] ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃): 3.74 (s, 3H), 4.33 (br s, 2H), 6.78- 6.84 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H)	方法 A，使用 3-(2- 氯基-5-甲氧苯基) 吡啶-2,6-二胺(製 備 1)、2 當量二甲 基吡啶及 1.5 當量 氯化醯，製自異噁 唑-3-羧酸。藉矽膠 管柱層析純化，以 二氯甲烷溶離，接 著為預備之 HPLC。
77 N-[6-胺基-5-(2-氯苯 基)吡啶-2-基]異噁 唑-5-羧醯胺	2-氯苯基	LCMS Rt = 3.08 分鐘 MS m/z 315 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-(2- 氯苯基)吡啶-2,6-二 胺(製備 5)與氯化 醯，製自異噁唑-3- 羧酸。攪拌 18 小 時。添加另外 0.4 當量二甲基吡啶 與 0.37 當量氯化 醯，並攪拌 18 小 時。

78 N-[6-胺基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基]異噁唑-5-羧醯胺	2,3,5-三氯苯基	MS m/z 383 [MH] ⁺ ¹ HNMR (d ₆ -DMSO): 5.67 (br s, 2H), 7.35-7.43 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 10.66 (br s, 1H)	方法 D，使用氯化醯，製自異噁唑-3-羧酸。藉矽膠管柱層析純化，以 20:80 至 60:40 醋酸乙酯：環己烷溶離。
---	------------	--	---

具以下通式之下列實例：



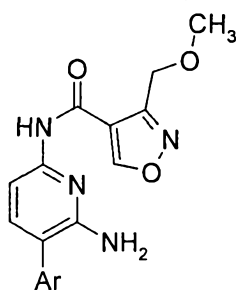
係藉由類似如上文關於實例 1 與 3 所述之方法 A 與 C 之方法製成，使用氯化醯，製自 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(製備 34)。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號 名稱	Ar	數據	製備資訊
79 N-[6-胺基-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧醯胺	2,4-二氯苯基	LCMS Rt = 3.46 分鐘 MS m/z 725 [M ₂ H] ⁺	方法 A，使用 3-(2,4-二氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 10)、2 當量二甲基吡啶及 2 當量氯化醯。在 50°C 下攪拌 18 小時，然後回流 2 小時。

80 N-[6-胺基-5-(2,5-二氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧醯胺	2,5-二氯苯基	LCMS Rt = 3.27 分鐘 MS m/z 363 [MH] ⁺	方法 C，使用 3-(2,5-二氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 7)與 1 當量氯化醯。在 60℃ 下攪拌 1 小時。藉預備之 HPLC 純化。
81 N-[6-胺基-5-(2,3-二氯-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧醯胺	2,3-二氯-5-甲氧苯基	LCMS Rt = 3.46 分鐘 MS m/z 785 [M ₂ H] ⁺	方法 C，使用 3-(2,3-二氯-5-甲氧苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 8)與 2 當量氯化醯。在 60℃ 下攪拌 1.5 小時。藉預備之 HPLC 純化。
82 N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧醯胺	2-氯苯基	LCMS Rt = 3.02 分鐘 MS m/z 329 [MH] ⁺	方法 C，使用 3-(2-氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 5)與 1 當量氯化醯。在 60℃ 下攪拌 1 小時。藉預備之 HPLC 純化。
83 N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧醯胺	2-氯基-5-甲氧苯基	LCMS Rt = 3.15 分鐘 MS m/z 359 [MH] ⁺	方法 C，使用 3-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 1)與 1 當量氯化醯。在 60℃ 下攪拌 1 小時。藉預備之 HPLC 純化。
84 N-[6-胺基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧醯胺	2,3,5-三氯苯基	LCMS Rt = 3.62 分鐘 MS m/z 397 [MH] ⁺	方法 C，使用 3-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 6)與 1 當量氯化醯。在 60℃ 下攪拌 1 小時。藉預備之 HPLC 純化。

85 N-{6-胺基-5-[2-(三 氟甲氧基)苯基]吡 啶-2-基}-1-甲基 -1H-1,2,3-三唑-5-羧 醯胺	2-(三氟甲 氧基)苯基	LCMS Rt = 3.44 分鐘 MS m/z 379 [MH] ⁺	方法 C，使用 3-[2-(三氟甲氧基) 苯基]吡啶-2,6-二胺 (製備 2) 與 1 當量 氯化醯。在 60°C 下 攪拌 1 小時。藉預 備之 HPLC 純化。
86 N-[6-胺基-5-(2-氯基 -5-氟苯基)吡啶-2- 基]-1-甲基-1H-1,2,3- 三唑-5-羧醯胺	2-氯基-5-氟 苯基	LCMS Rt = 3.17 分鐘 MS m/z 345 [M] ⁻	方法 C，使用 3-(2- 氯基-5-氟苯基)吡 啶-2,6-二胺 (製備 3) 與 1 當量氯化 醯。在 60°C 下攪拌 1 小時。添加另外 1 當量氯化醯，並於 60°C 下再攪拌 1 小 時。藉預備之 HPLC 純化。
87 N-[6-胺基-5-(2,5-二 氯-3-甲氧苯基)吡 啶-2-基]-1-甲基 -1H-1,2,3-三唑-5-羧 醯胺	2,5-二氯-3- 甲氧苯基	LCMS Rt = 2.02 分鐘 MS m/z 393 [MH] ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃): 3.73 (s, 3H), 4.23 (s, 3H) 6.04 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.22 (d, 1H) 7.61 (m, 1H) 7.98 (s, 1H), 8.53 (br s, 3H)	方法 C，使用 3-(2,5- 二氯-3-甲氧苯基) 吡啶-2,6-二胺 (製 備 4) 與 1 當量氯化 醯。在 60°C 下攪拌 1 小時。添加另外 1 當量氯化醯，並於 60°C 下再攪拌 1 小 時。藉矽膠管柱層 析純化，以 100:0 至 0:100 戊烷：醋酸乙 酯溶離。

具以下通式之下列實例：

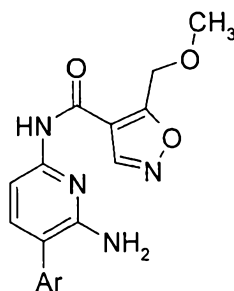


係藉由類似如上文關於實例1所述之方法A之方法製成，使用氯化醯，製自3-(甲氧基甲基)異呋唑-4-羧酸與3-(甲氧基甲基)異呋唑-5-羧酸(製備37)之混合物。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號 名稱	Ar	數據	製備資訊
88 N-{6-胺基-5-[2-(三 氟甲氧基)苯基]吡 啶-2-基}-3-(甲氧基 甲基)異呋唑-4-羧 醯胺	2-(三氟甲 氧基)苯基	LCMS Rt = 3.17 分鐘 MS m/z 409 [MH] ⁺ ¹ HNMR (CDCl ₃): 3.66 (s, 3H), 4.30 (br s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.75 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.18 (br s, 1H)	使用 3-[2-(三氟甲 氧基)苯基]吡啶 -2,6-二胺(製備2)、 3.3 當量二甲基吡 啶及 1.1 當量氯化 醯。藉矽膠管柱層 析純化，以 70:30 至 50:50 庚烷：醋酸乙 酯溶離。

89 N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-3-(甲氧基甲基)異噁唑-4-羧醯胺	2-氯苯基	LCMS Rt = 3.03 分鐘 MS m/z 359 [MH] ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃): 3.66 (s, 3H), 4.29 (br s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.17 (br s, 1H)	使用 3-(2-氯苯基)吡啶-2,6-二胺 (製備 5)、3.4 當量二甲基吡啶及 1.12 當量氯化醯。藉矽膠管柱層析純化，以 65:35 至 55:45 庚烷：醋酸乙酯分離。
90 N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-3-(甲氧基甲基)異噁唑-4-羧醯胺	2-氯基-5-氟苯基	LCMS Rt = 3.18 分鐘 MS m/z 377 [MH] ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃): 3.66 (s, 3H), 4.31 (br s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.20 (br s, 1H)	使用 3-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2,6-二胺 (製備 3)、3.1 當量二甲基吡啶及 1 當量氯化醯。藉矽膠管柱層析純化，以 65:35 至 55:45 庚烷：醋酸乙酯分離。

具以下通式之下列實例：

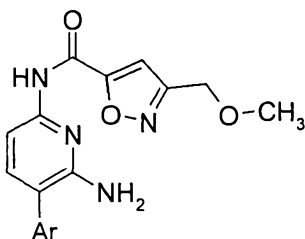


係藉由類似如上文關於實例1所述之方法A之方法製成，使用氯化醯，製自5-(甲氧基甲基)異喹啉-4-羧酸(製備41)。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號 名稱	Ar	數據	製備資訊
91 N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-5-(甲氧基甲基)異喹啉-4-羧醯胺	2-氯苯基	LCMS Rt = 3.10 MS m/z 359 [MH] ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃): 3.67 (s, 3H), 4.29 (br s, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.34-7.41 (m, 4H), 7.53 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.91 (br s, 1H)	使用3-(2-氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備5)、1.2當量二甲基吡啶及1.1當量氯化醯。攪拌18小時。添加另外0.2當量氯化醯，並攪拌2小時。藉由以醋酸乙酯研製而純化。
92 N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-5-(甲氧基甲基)異喹啉-4-羧醯胺	2-氯基-5-氟苯基	LCMS Rt = 3.53 分鐘 MS m/z 377 [MH] ⁺	使用3-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2,6-二胺(製備3)、1.2當量二甲基吡啶及1.1當量氯化醯。攪拌18小時。添加另外0.151當量氯化醯，並再攪拌18小時。

93 N-{6-胺基-5-[2-(三 氟甲氧基)苯基]吡 啶-2-基}-5-(甲氧基 甲基)異噁唑-4-羧 醯胺	2-(三氟甲 氧基)苯基	LCMS Rt = 3.61 分鐘 MS m/z 409 [MH] ⁺	使用 3-[2-(三氟甲 氧基)苯基]吡啶 -2,6-二胺(製備 2)、 1.2 當量二甲基吡 啶及 1.1 當量氯化 醯。攪拌 18 小時。 添加另外 0.175 當 量氯化醯，並再攪 拌 18 小時。
--	-----------------	---	--

具以下通式之下列實例：

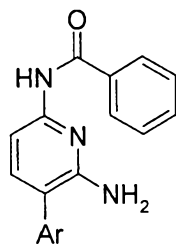


係藉由類似如上文關於實例 1 所述之方法 A 之方法製成，使用氯化醯，製自 3-(甲氧基甲基)異噁唑-4-羧酸與 3-(甲氧基甲基)異噁唑-5-羧酸(製備 37)之混合物。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號 名稱	Ar	數據	製備資訊
94 N-{6-胺基-5-[2-(三 氟甲氧基)苯基]吡 啶-2-基}-3-(甲氧基 甲基)異噁唑-5-羧 醯胺	2-(三氟甲 氧基)苯基	LCMS Rt = 3.12 分鐘 MS m/z 409 [MH] ⁺ ¹ HNMR (CDCl ₃): 3.44 (s, 3H), 4.37 (br s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.73 (d, 1H), 8.61 (br s, 1H)	使用 3-[2-(三氟甲 氧基)苯基]吡啶 -2,6-二胺(製備 2)、 3.3 當量二甲基吡 啶及 1.1 當量氯化 醯。藉矽膠管柱層 析純化，以 70:30 至 50:50 庚烷：醋酸乙 酯溶離。

95 N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-3-(甲氧基甲基)異噁唑-5-羧醯胺	2-氯苯基	LCMS Rt = 2.97 分鐘 MS m/z 359 [MH] ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃): 3.44 (s, 3H), 4.36 (br s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.62 (br s, 1H)	使用 3-(2-氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 5)、3.4 當量二甲基吡啶及 1.12 當量氯化醯。藉矽膠管柱層析純化，以 65:35 至 55:45 庚烷：醋酸乙酯溶離。
96 N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-3-(甲氧基甲基)異噁唑-5-羧醯胺	2-氯基-5-氟苯基	LCMS Rt = 3.05 分鐘 MS m/z 377 [MH] ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃): 3.44 (s, 3H), 4.37 (br s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.09 (s, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.63 (br s, 1H)	使用 3-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 3)、3.1 當量二甲基吡啶及 1 當量氯化醯。藉矽膠管柱層析純化，以 65:35 至 55:45 庚烷：醋酸乙酯溶離。

具以下通式之下列實例：

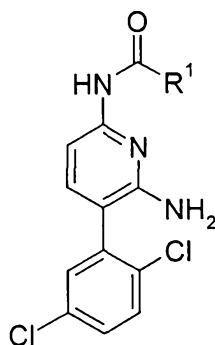


係藉由類似如上文關於實例 1 與 3 所述之方法 A 與 C 之方法

製成。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號 名稱	Ar	數據	製備資訊
97 N-[6-胺基-5-(2,5-二 氯苯基)吡啶-2-基] 苯甲醯胺	2,5-二氯苯 基	LCMS Rt = 2.84 分鐘 MS m/z 359 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-(2,5- 二氯苯基)吡啶-2,6- 二胺(製備 7)、1.1 當量二甲基吡啶 及 1.1 當量氯化苯 甲醯。攪拌 72 小 時。
98 N-[6-胺基-5-(2-氯苯 基)吡啶-2-基]苯甲 醯胺	2-氯苯基	LCMS Rt = 3.43 分鐘 MS m/z 324 [MH] ⁺	方法 C，使用 3-(2- 氯苯基)吡啶-2,6-二 胺(製備 5)與 1.2 當 量氯化苯甲醯。攪 拌 18 小時。添加另 外 0.3 當量氯化苯 甲醯，並再攪拌 72 小時。藉預備之 HPLC 純化。
99 N-{6-胺基-5-[2-(三 氟甲氧基)苯基]吡 啶-2-基}苯甲醯胺	2-(三氟甲 氧基)苯基	LCMS Rt = 3.35 分鐘 MS m/z 374 [MH] ⁺	方法 C，使用 3-[2-(三氟甲氧基) 苯基]吡啶-2,6-二胺 (製備 2)與 1.2 當量 氯化苯甲醯。攪拌 18 小時。藉預備之 HPLC 純化。

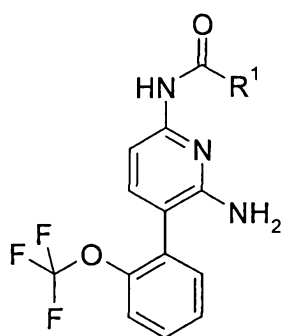
具以下通式之下列實例：



係藉由類似如上文關於實例1所述之方法A之方法，使用3-(2,5-二氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備7)與適當氯化醯製成。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號 名稱	R ¹	數據	製備資訊
100 N-[6-胺基-5-(2,5-二氯苯基)吡啶-2-基]-4-氯苯甲醯胺	4-氯苯基	LCMS Rt = 3.02 分鐘 MS m/z 392 [MH] ⁺	使用 1 當量氯化 4-氯基苯甲醯。
101 N-[6-胺基-5-(2,5-二氯苯基)吡啶-2-基]-2-氯苯甲醯胺	2-氯苯基	LCMS Rt = 2.78 分鐘 MS m/z 392 [MH] ⁺	使用 1.1 當量二甲基吡啶與 1.1 當量氯化 2-氯基苯甲醯。攪拌 72 小時。
102 N-[6-胺基-5-(2,5-二氯苯基)吡啶-2-基]-3-甲氧基苯甲醯胺	3-甲氧基苯基	LCMS Rt = 2.88 分鐘 MS m/z 389 [MH] ⁺	使用 1.1 當量二甲基吡啶與 1.1 當量氯化 3-甲氧基苯甲醯。攪拌 72 小時。
103 N-[6-胺基-5-(2,5-二氯苯基)吡啶-2-基]-3,4-二甲氧基苯甲醯胺	3,4-二甲氧基苯基	LCMS Rt = 3.33 分鐘 MS m/z 418 [MH] ⁺	使用 1.1 當量二甲基吡啶與 1.1 當量氯化醯，製自 3,4-二甲氧基苯甲酸。攪拌 72 小時。
104 N-[6-胺基-5-(2,5-二氯苯基)吡啶-2-基]-3,5-二甲氧基苯甲醯胺	3,5-二甲氧基苯基	LCMS Rt = 3.48 分鐘 MS m/z 416 [M] ⁻	使用 1.1 當量二甲基吡啶與 1.1 當量氯化 3,5-二甲氧基苯甲醯。攪拌 72 小時。
105 N-[6-胺基-5-(2,5-二氯苯基)吡啶-2-基]-2,4-二甲氧基苯甲醯胺	2,4-二甲氧基苯基	LCMS Rt = 6.34 分鐘 MS m/z 418 [MH] ⁺	使用 1.1 當量二甲基吡啶與 1.1 當量氯化醯，製自 2,4-二甲氧基苯甲酸。攪拌 72 小時。藉預備之 HPLC 純化。

具以下通式之下列實例：

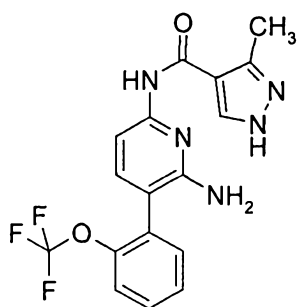


係藉由類似如上文關於實例1所述之方法A之方法，使用3-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺(製備2)與適當氯化醯製成。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號 名稱	R ¹	數據	製備資訊
106 N-{6-胺基-5-[2-(三 氟甲氧基)苯基]吡 啶-2-基}-3-氟基苯 甲醯胺	3-氟基苯 基	LCMS Rt = 3.50 分鐘 MS m/z 399 [MH] ⁺	使用氯化3-氟基苯 甲醯。
107 N-{6-胺基-5-[2-(三 氟甲氧基)苯基]吡 啶-2-基}-2-氟基苯 甲醯胺	2-氟基苯 基	LCMS Rt = 3.82 分鐘 MS m/z 399 [MH] ⁺	使用氯化2-氟基苯 甲醯，並攪拌72小 時。

實例 108

N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基-1H-吡啶
-4-羧醯胺



將 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-羧醯胺與 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基-2-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-羧醯胺(製備 18, 為區域異構物之混合物, 0.050 克, 0.1 毫莫耳)之混合物在甲醇(1 毫升)與水(0.5 毫升)中攪拌。於其中添加 1,4-二氧陸園中之 HCl (1 毫升)。將反應物在室溫下攪拌 18 小時。添加另外 1 毫升 1,4-二氧陸園中之 HCl, 並將反應物於室溫下再攪拌 72 小時, 然後在真空中濃縮。使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 而產生膠質。使此膠質藉由以乙醚研製而純化, 而得標題化合物, 為白色固體(0.012 克, 32% 產率)。

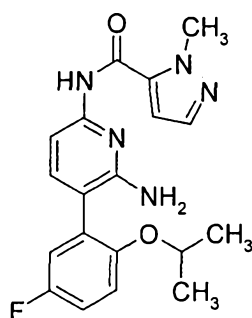
$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_4\text{-CD}_3\text{OD}$): 2.6 (s, 3H), 6.7 (d, 1H), 7.5-7.7 (m, 4H), 7.8 (d, 2H), 8.3 (br s, 1H)

LCMS R_t = 2.46 分鐘

MS m/z 378 $[\text{MH}]^+$

實例 109

N-[6-胺基-5-(5-氟基-2-異丙氧基苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺



方法 F

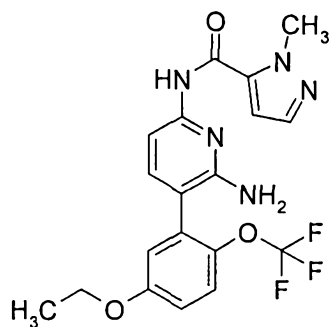
將 N-(6-胺基 -5-碘基吡啶 -2-基)-1-甲基 -1H-吡唑 -5-羧醯胺 (製備 16, 0.050 克, 0.15 毫莫耳) 與碳酸鉀 (0.060 克, 0.44 毫莫耳)、第三 -丁基溴化銨 (0.047 克, 0.15 毫莫耳) 及 5-氟基 -2-異丙氧基苯基二羥基硼烷 (0.038 克, 0.19 毫莫耳) 在水 (1 毫升) 與甲醇 (1 毫升) 中合併。將反應容器以氮滌氣, 然後添加醋酸鈮 (0.0007 克, 0.003 毫莫耳)。將反應物密封, 並在 Biotage 微波中, 於 130°C 下加熱 10 分鐘。以二氯甲烷 (5 毫升) 稀釋反應物, 經過相分離藥筒過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化, 而得標題化合物。

MS m/z 370 [MH]⁺

¹H NMR (d₄-MeOD): 1.18 (d, 6H), 4.17 (s, 3H), 4.41 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.50-7.52 (m, 2H).

實例 110

N-{6-胺基 -5-[5-乙氧基 -2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶 -2-基}-1-甲基 -1H-吡唑 -5-羧醯胺



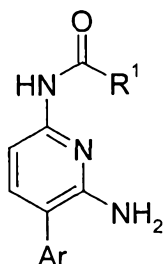
方法 G

於 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 16, 0.050 克, 0.15 毫莫耳) 在異丙醇 (2 毫升) 與水 (2 毫升) 中之懸浮液內, 添加 5-乙氧基-2-(三氟甲氧基) 苯基二羥基硼烷 (製備 86, 0.073 克, 0.292 毫莫耳)、碳酸鉀 (0.072 克, 0.526 毫莫耳) 及鈹二苯亞甲基丙酮 (0.0035 克, 0.006 毫莫耳)。將反應物於氮氣下攪拌 5 分鐘, 然後添加三-第三-丁基膦 (在甲苯中之 1M 溶液, 0.073 毫升, 0.73 毫莫耳)。將反應物在小密封反應小玻璃瓶 (Reacti-vial™) 中, 於 80°C 下加熱 4 小時, 接著冷卻至室溫, 及在真空中濃縮。使殘留物於二氯甲烷 (5 毫升) 與水 (5 毫升) 之間作分液處理, 經過相分離藥筒過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物藉預備之 HPLC 純化, 而得標題化合物。

LCMS Rt = 3.44 分鐘

MS m/z 422 [MH]⁺

具以下通式之下列實例：



係藉由類似上文關於實例1、2、19、109及110所述之方法A、B、E、F及G之方法，使用適當二羥基硼烷或酯與適當氯化醯製成。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號	名稱 R ¹ Ar	數據	製備資訊
111	N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-3-(三氟甲基)異噁唑-4-羧醯胺 R ¹ = 3-(三氟甲基)異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 2-氯苯基	LCMS(2分鐘) Rt = 1.61分鐘 MS m/z 383/385 [MH] ⁺	方法A，使用3-(2-氯苯基)吡啶-2,6-二胺(製備5)、3當量二甲基吡啶及0.9當量氯化醯，製自3-三氟甲基-異噁唑-4-羧酸(製備48)。未純化，得自粗製物係足夠純淨。
112	N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)-苯基]吡啶-2-基}-3-(三氟甲基)異噁唑-4-羧醯胺 R ¹ = 3-(三氟甲基)異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 2-三氟甲氧基苯基	LCMS(2分鐘) Rt = 1.66分鐘 MS m/z 431 [MH] ⁺	方法A，使用3-(2-三氟甲氧基苯基)吡啶-2,6-二胺(製備2)、3.6當量二甲基吡啶及1.1當量氯化醯(在乙腈中之1M溶液)，製自3-三氟甲基-異噁唑-4-羧酸(製備48)。
113	N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-甲氧基)-吡啶-2-基]-3-(三氟甲基)異噁唑-4-羧醯胺 R ¹ = 3-(三氟甲基)異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 2-氯基-5-甲氧基苯基	LCMS(2分鐘) Rt = 1.63分鐘 MS m/z 413 [MH] ⁺	方法A，使用3-(2-氯基-5-甲氧基)-吡啶-2,6-二胺(製備1)、3.6當量二甲基吡啶及1.1當量氯化醯(在乙腈中之1M溶液)，製自3-三氟甲基-異噁唑-4-羧酸(製備48)。

114	N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-3-(三氟甲基)異呔唑-4-羧醯胺 $R^1 = 3-(三氟甲基)異呔唑-4-羧醯胺$ $Ar = 2-氯基-5-氟苯基$	LCMS(2 分鐘) Rt = 1.64 分鐘 MS m/z 401/403 [MH]⁺ ¹HNMR (CDCl₃): 4.37 (br s, 2H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.47 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H).	方法 A，使用 3-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2,6-二胺(製備 3)、3.7 當量二甲基吡啶及 1.1 當量氯化醯(在乙腈中之 1M 溶液)，製自 3-三氟甲基-異呔唑-4-羧酸(製備 48)。藉由 fractionlynxTM 純化，而得標題化合物，為黃色固體(3.7 毫克，4%)。
115	N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異呔唑-4-羧醯胺 $R^1 = 3-甲基異呔唑-4-羧醯胺$ $Ar = 2-三氟甲氧基-5-氟苯基$	LCMS: Rt = 3.29 分鐘 MS m/z 397 [MH]⁺	方法 B，使用 [2-(三氟甲氧基)-5-氟苯基]二羥基硼烷(製備 50)、1 當量碳酸銨、0.1 當量 4-三苯基吡啶及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基異呔唑-4-羧醯胺(製備 15)。
116	N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 $R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺$ $Ar = 2-三氟甲氧基-5-氟苯基$	LCMS: Rt = 3.35 分鐘 MS m/z 395 [MH]⁺	方法 B，使用 [2-(三氟甲氧基)-5-氟苯基]二羥基硼烷(製備 50)、1 當量碳酸銨、0.1 當量 4-三苯基吡啶及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。

117	N-{6-胺基-5-[2-乙基苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-乙基苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 1.33 分鐘 MS m/z 323 [MH] ⁺	方法 B, 使用 1.43 當量 2-乙基苯基二羥基硼烷、1.31 當量碳酸鉍、0.11 當量鈹肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。
118	N-{6-胺基-5-[4-乙基苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 4-乙基苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 1.38 分鐘 MS m/z 323 [MH] ⁺	方法 B, 使用 1.43 當量 4-乙基苯基二羥基硼烷、1.31 當量碳酸鉍、0.10 當量鈹肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。
119	N-{6-胺基-5-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 1.31 分鐘 MS m/z 392 [MH] ⁺	方法 B, 使用 1.4 當量 2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基二羥基硼烷、1.3 當量碳酸鉍、0.09 當量鈹肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。藉 HPLC 純化。
120	N-{6-胺基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 4-(三氟甲氧基)苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 1.47 分鐘 MS m/z 378 [MH] ⁺	方法 B, 使用 1.5 當量 4-(三氟甲氧基)苯基二羥基硼烷、1.3 當量碳酸鉍、0.09 當量鈹肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。藉 HPLC 純化。

121	N-{6-胺基-5-[3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 1.53 分鐘 MS m/z 395 [MH] ⁺	方法 B，使用 1.5 當量 3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基二羥基硼烷、1.3 當量碳酸鉍、0.09 當量鈹肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。
122	N-{6-胺基-5-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 1.39 分鐘 MS m/z 392 [MH] ⁺	方法 B，使用 1.5 當量 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基二羥基硼烷、1.3 當量碳酸鉍、0.09 當量鈹肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。
123	N-{6-胺基-5-(5-氟基-2-甲氧苯基)吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 5-氟基-2-甲氧苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 1.30 分鐘 MS m/z 343 [MH] ⁺	方法 B，使用 1.3 當量 5-氟基-2-甲氧苯基二羥基硼烷、1 當量碳酸鉍及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)。在添加 0.08 當量鈹肆-(三苯膦)之前，將所有試劑在圓底燒瓶中加熱至 80°C，並攪拌。於此溫度下攪拌 13 小時，然後處理。

124	N-{6-胺基-5-[2-氯基-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 2-氯基-3-(三氟甲基)苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 1.53 分鐘 MS m/z 398 [MH] ⁺	方法 B，使用 1.3 當量 2-氯基-3-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷、1 當量碳酸鈉及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺 (製備 15)。在添加 0.08 當量鈀肆-(三苯膦)之前，將所有試劑在圓底燒瓶中加熱至 80°C，並攪拌。於此溫度下攪拌 13 小時，然後處理。
125	N-{6-胺基-5-(2,3-二甲氧基苯基)吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2,3-二甲氧基苯基	LCMS R_t = 2.52 分鐘 MS m/z 354 [MH] ⁺	方法 B，使用 2 當量 2,3-二甲氧基苯基二羥基硼烷、1.1 當量碳酸鈉、0.10 當量鈀肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 16)。加熱至 75°C。
126	N-{6-胺基-5-[2-(甲氧基甲基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-(甲氧基甲基)苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 1.19 分鐘 MS m/z 339 [MH] ⁺	方法 B，使用 1.55 當量 2-(甲氧基甲基)苯基二羥基硼烷、1.31 當量碳酸鈉、0.09 當量鈀肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 16)。

127	N-{6-胺基-5-[4-(甲氧基甲基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 $R^1 = 1\text{-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺}$ $Ar = 4\text{-(甲氧基甲基)苯基}$	LCMS(2 分鐘) $R_t = 1.21$ 分鐘 MS m/z 339 [MH] ⁺	方法 B，使用 1.55 當量 4-(甲氧基甲基)苯基二羥基硼烷、1.31 當量碳酸銨、0.09 當量鈀肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。
128	N-[6-胺基-5-(5-氟基-2-羥苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 $R^1 = 3\text{-甲基異噁唑-4-羧醯胺}$ $Ar = 5\text{-氟基-2-羥苯基}$	LCMS(2 分鐘) $R_t = 1.15$ 分鐘 MS m/z 329 [MH] ⁺	方法 B，使用 1.3 當量 5-氟基-2-羥苯基二羥基硼烷、1 當量碳酸銨及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)。在添加 0.08 當量鈀肆-(三苯膦)之前，將所有試劑在圓底燒瓶中加熱至 80°C，並攪拌。於此溫度下攪拌 13 小時，然後處理。
129	N-{6-胺基-5-[2-(甲氧基甲基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 $R^1 = 3\text{-甲基異噁唑-4-羧醯胺}$ $Ar = 2\text{-(甲氧基甲基)苯基}$	LCMS(2 分鐘) $R_t = 1.22$ 分鐘 MS m/z 339 [MH] ⁺	方法 B，使用 1.5 當量 2-(甲氧基甲基)苯基二羥基硼烷、1 當量碳酸銨、0.08 當量鈀肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)。於矽膠上藉管柱層析純化，以庚烷：醋酸乙酯 1:1 溶離。

130	N-[6-胺基-5-(2-乙氧苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-乙氧苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 1.28 分鐘 MS m/z 338 [MH] ⁺	方法 B，使用 2 當量 2-乙氧苯基二羥基硼烷、1.1 當量碳酸銨、0.10 當量鈀肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。加熱至 75°C。
131	N-[6-胺基-5-(2-異丁氧基苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-異丁氧基苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 1.41 分鐘 MS m/z 366 [MH] ⁺	方法 B，使用 2 當量 2-異丁氧基苯基二羥基硼烷、1.1 當量碳酸銨、0.10 當量鈀肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。加熱至 75°C。
132	N-[6-胺基-5-(2-乙氧基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-乙氧基-5-氟苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 2.80 分鐘 MS m/z 356 [MH] ⁺ ¹ H NMR (d_4 -CD ₃ OD): 1.24 (t, 3H), 4.03 (q, 2H), 4.17 (d, 3H), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.52-7.53 (m, 1H).	方法 B，使用 2 當量 2-異丁氧基苯基二羥基硼烷、1.1 當量碳酸銨、0.10 當量鈀肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。加熱至 75°C，於矽膠上藉管柱層析純化，以庚烷：醋酸乙酯 7:3 溶離。

133	N-[6-胺基-5-(2,3-二甲氧基苯基)-吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 2,3-二甲氧基苯基	LCMS Rt = 3.00 分鐘 MS m/z 355 [MH] ⁺	方法 B，使用 1.5 當量 2,3-二甲氧基苯基二羥基硼烷、1.5 當量碳酸銨、0.08 當量鈀肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺 (製備 15)。
134	N-{6-胺基-5-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基	LCMS(2 分鐘) Rt = 2.82 分鐘 MS m/z 393 [MH] ⁺ ¹ H NMR (d ₆ -DMSO): 2.40 (s, 3H), 4.70 (q, 2H), 5.20 (br s, 2H), 7.10-7.50 (m, 6H), 9.60 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H).	方法 B，使用 1.5 當量 2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基二羥基硼烷、1.5 當量碳酸銨、0.08 當量鈀肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺 (製備 15)。於矽膠上藉管柱層析純化，以庚烷：醋酸乙酯 1:1 溶離。
135	N-[6-胺基-5-(2-乙氧基-5-氟苯基)-吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 2-乙氧基-5-氟苯基	LCMS(2 分鐘) Rt = 2.86 分鐘 MS m/z 357 [MH] ⁺ ¹ H NMR (d ₆ -DMSO): 1.21 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 9.19 (s, 1H).	方法 B，使用 2 當量 2-乙氧基-5-氟苯基二羥基硼烷、1.2 當量碳酸銨及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺 (製備 15)。在添加 0.083 當量鈀肆-(三苯膦)之前，將所有試劑在圓底燒瓶中迅速地加熱至 75 °C，並攪拌。於此溫度下攪拌 6 小時，然後處理。藉管柱層析純化，以庚烷：醋酸乙酯 9:1 溶離。

136	N-[6-胺基-5-(5-氟基-2-丙氧基苯基)-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 5-氟基-2-丙氧基苯基	LCMS(2分鐘) R_t = 1.54分鐘 MS m/z 370 [MH] ⁺	方法A，使用3-(2-丙氧基-5-氟苯基)-吡啶-2,6-二胺(製備51)、1.5當量二甲基吡啶及1.15當量氯化醯，製自1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸。
137	N-{6-胺基-5-[5-甲基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 5-甲基-2-(三氟甲氧基)苯基	LCMS R_t = 3.03分鐘 MS m/z 392 [MH] ⁺ 1H NMR (CDCl ₃): 2.13 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 4.36 (br s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.23 (s, 1H).	方法B，使用2當量5-甲基-2-(三氟甲氧基)苯基二羥基硼烷、1.2當量碳酸鉍、0.083當量鉍肆-(三苯膦)及1當量N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備16)。加熱至75°C，歷經6小時，然後處理。藉管柱層析純化，以庚烷：醋酸乙酯85:15至0:100溶離。
138	N-{6-胺基-5-[2-氯基-5-(甲氧基甲基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 2-氯基-5-(甲氧基甲基)苯基	LCMS R_t = 3.02-3.07分鐘 MS m/z 373 [MH] ⁺	方法B，使用4當量2-(2-氯基-5-甲氧基甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍圈(製備54)、1.1當量碳酸鉍、0.083當量鉍肆-(三苯膦)及1當量N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺(製備15)。於此溫度下攪拌6小時，然後處理。

139	N-{6-胺基-5-[2-(2,2,2-三氟乙基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-(2,2,2-三氟乙基)苯基	1H NMR (d_4 - CD_3 OD): 3.30-3.50 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 4H).	方法F，使用4,4,5,5-四甲基-2-[2-(2,2,2-三氟乙基)-苯基]-[1,3,2]-二氧硼伍圈(製備58)與N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備16)。
140	N-{6-胺基-5-[5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 3.94 分鐘 MS m/z 408 [MH] ⁺	方法E，使用1.5當量5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基二羥基硼烷(製備60)與N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備16)。在100°C下加熱10分鐘
141	N-{6-胺基-5-[2-氯基-5-(甲氧基甲基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-氯基-5-(甲氧基甲基)苯基	LCMS Rt = 2.83 分鐘 MS m/z 372 [MH] ⁺ 1H NMR ($CDCl_3$): 3.41 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 8.07 (s, 1H).	方法E，使用3.4當量2-(2-氯基-5-甲氧基甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍圈(製備54)與N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備16)。在100°C下加熱10分鐘。藉管柱層析ISCO TM 系統純化(4克，矽膠藥筒)，以庚烷：醋酸乙酯5:1至1:1溶離。

142	N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-1-異丙基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-異丙基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-氯基-5-甲氧苯基	LCMS Rt = 3.24 分鐘 MS m/z 386 [MH] ⁺	方法 E，使用 1 當量 2-氯基-5-甲氧苯基二羥基硼烷與 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 61)。在 100 °C 下加熱 10 分鐘。
143	N-{6-胺基-5-[2-(環丙基甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-(環丙基甲氧基)苯基	LCMS Rt = 2.84 分鐘 MS m/z 364 [MH] ⁺	方法 E，使用 2 當量 2-(環丙基甲氧基)苯基二羥基硼烷與 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 16)。在 100 °C 下加熱 10 分鐘。
144	N-[6-胺基-5-(2-丁氧基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-丁氧基-5-氟苯基	LCMS Rt = 3.14 分鐘 MS m/z 384 [MH] ⁺	方法 E，使用 2 當量 2-丁氧基-5-氟苯基二羥基硼烷與 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 16)。在 100 °C 下加熱 10 分鐘。

145	N-[6-胺基-5-(5-氟基-2-異丙氧基苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 5-氟基-2-異丙氧基苯基	LCMS Rt = 2.99 分鐘 MS m/z 371 [MH]⁺ ¹H NMR (d₄-CD₃OD): 1.19 (dd, 6H), 3.51 (s, 3H), 4.37-4.43 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 9.20 (s, 1H).	方法 F，使用 1.5 當量 5-氟基-2-異丙氧基苯基二羥基硼烷、1.2 當量第三-丁基溴化鉍、0.05 當量醋酸鈹及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺 (製備 15)。在 80°C 下加熱 10 分鐘。藉由 fractionlynxTM HPLC 純化。
146	N-{6-胺基-5-[2-(2,2,2-三氟乙基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 2-(2,2,2-三氟乙基)苯基	LCMS Rt = 2.96 分鐘 MS m/z 377 [MH]⁺ ¹H NMR (d₄-CD₃OD): 2.50 (s, 3H), 3.33-3.50 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 9.20 (s, 1H).	方法 F，使用 1.4 當量 4,4,5,5-四甲基-2-[2-(2,2,2-三氟乙基)-苯基]-[1,3,2]-二氧硼伍圈 (製備 58)、1.1 當量第三-丁基溴化鉍、0.02 當量醋酸鈹及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺 (製備 15)。在 120°C 下加熱 240 分鐘。藉由 fractionlynxTM HPLC 純化。

147	N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 5-氟基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基	LCMS(2 分鐘) Rt = 1.24 分鐘 MS m/z 386 [MH]⁺ ¹H NMR (d₄-CD₃OD): 3.24 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.15 (s, 3H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H).	方法 F，使用 1.3 當量 2-[5-氟基-2-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍圈(製備 63)與 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。在 130°C 下加熱 10 分鐘。
148	N-{6-胺基-5-[5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 2.45 分鐘 MS m/z 409 [MH]⁺	方法 E，使用 1.5 當量 5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基二羥基硼烷(製備 60)、0.01 當量 肆(三苯膦)鈦及 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)。在 100°C 下加熱 10 分鐘。
149	N-{6-胺基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 2-(2-甲氧基乙氧基)苯基	LCMS Rt = 3.12 分鐘 MS m/z 369/370 [MH]⁺	方法 G，使用 2.1 當量 2-[2-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍圈(製備 65)、0.5 當量 三-第三-丁基膦及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)。

150	N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-乙氧苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-氯基-5-乙氧苯基	LCMS R_t = 3.06 分鐘 MS m/z 372 [MH] ⁺	方法 E，使用 1.2 當量 2-氯基-5-乙氧苯基二羥基硼烷與 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 16)。在 100°C 下加熱 20 分鐘。
151	N-{6-胺基-5-[2-氯基-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-氯基-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基	LCMS R_t = 2.83 分鐘 MS m/z 402 [MH] ⁺	方法 E，使用 2.1 當量 2-[2-氯基-5-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園 (製備 67) 與 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 16)。在 100°C 下加熱 20 分鐘。
152	N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(3-甲氧基丙氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 5-氟基-2-(3-甲氧基丙氧基)苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 1.38 分鐘 MS m/z 401 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[5-氟基-2-(3-甲氧基丙氧基)-苯基]-吡啶-2,6-二胺 (製備 70)、1.5 當量二甲基吡啶及 1.2 當量氯化醯 (在乙腈中之 1M 溶液)，製自 3-甲基-異噁唑-4-羧酸。

153	N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(3-甲氧基丙氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 5-氟基-2-(3-甲氧基丙氧基)苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 1.35 分鐘 MS m/z 400 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[5-氟基-2-(3-甲氧基丙氧基)-苯基]-吡啶-2,6-二胺(製備 70)、1.5 當量二甲基吡啶及 1.15 當量氯化醯(在乙腈中之 1M 溶液)，製自 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸。
154	N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-乙氧苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 2-氯基-5-乙氧苯基	LCMS R_t = 3.13 分鐘 MS m/z 373 [MH] ⁺	方法 B，使用 1.1 當量 2-氯基-5-乙氧苯基二羥基硼烷、1.5 當量碳酸鉍、0.10 當量鈹肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)。
155	N-{6-胺基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-(2-甲氧基乙氧基)苯基	LCMS R_t = 2.42 分鐘 MS m/z 368 [MH] ⁺	方法 B，使用 1.1 當量 2-[2-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍圈(製備 65)、3.0 當量碳酸鉀、0.05 當量鈹肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。將試劑在圓底燒瓶中加熱至 80°C，歷經 4 小時。

156	N-{6-胺基-5-[2-(3-甲氧基丙氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 $R^1 = 3\text{-甲基異噁唑-4-羧醯胺}$ $Ar = 2\text{-(3-甲氧基丙氧基)苯基}$	LCMS(2 分鐘) $R_t = 1.28$ 分鐘 MS m/z 383 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[2-(3-甲氧基丙氧基)-苯基]-吡啶-2,6-二胺(製備 73)、1.5 當量二甲基吡啶及 1.2 當量氯化醯(在乙腈中之 0.5M 溶液)，製自 3-甲基異噁唑-4-羧酸。
157	N-{6-胺基-5-[2-(3-甲氧基丙氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 $R^1 = 1\text{-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺}$ $Ar = 2\text{-(3-甲氧基丙氧基)苯基}$	LCMS(2 分鐘) $R_t = 1.26$ 分鐘 MS m/z 382 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-[2-(3-甲氧基丙氧基)-苯基]-吡啶-2,6-二胺(製備 73)、1.5 當量二甲基吡啶及 1.15 當量氯化醯(在乙腈中之 0.5M 溶液)，製自 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸。
158	N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(2-甲氧基丙氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 $R^1 = 1\text{-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺}$ $Ar = 5\text{-氟基-2-(2-甲氧基丙氧基)苯基}$	LCMS $R_t = 2.74$ 分鐘 MS m/z 400 [MH] ⁺	方法 B，使用 3 當量 2-[5-氟基-2-(2-甲氧基丙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園(製備 76)、1.2 當量碳酸銨、0.08 當量鈹肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。將試劑在圓底燒瓶中加熱至 80°C，歷經 4 小時。

159	N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(2-甲氧基丙氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 $R^1 = 3\text{-甲基異噁唑-4-羧醯胺}$ $Ar = 5\text{-氟基-2-(2-甲氧基丙氧基)苯基}$	LCMS Rt = 2.85 分鐘 MS m/z 401 [MH] ⁺	方法 G，使用 3 當量 2-[5-氟基-2-(2-甲氧基丙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園(製備 76)、0.2 當量三-第三-丁基磷及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)。
160	N-{6-胺基-5-[2-(2-甲氧基丙氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 $R^1 = 1\text{-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺}$ $Ar = 2\text{-(2-甲氧基丙氧基)苯基}$	LCMS(2 分鐘) Rt = 1.25 分鐘 MS m/z 382 [MH] ⁺	方法 B，使用 3 當量 2-[2-(2-甲氧基丙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園(製備 78)、1.2 當量碳酸鉍、0.08 當量鉍肆-(三苯磷)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。
161	N-{6-胺基-5-[2-(2-甲氧基丙氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 $R^1 = 3\text{-甲基異噁唑-4-羧醯胺}$ $Ar = 2\text{-(2-甲氧基丙氧基)苯基}$	LCMS Rt = 2.65 分鐘 MS m/z 383 [MH] ⁺	方法 G，使用 3 當量 2-[2-(2-甲氧基丙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園(製備 78)、0.2 當量三-第三-丁基磷及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)。

162	N-[6-胺基-5-(5-氟基-2-丙氧基苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 5-氟基-2-丙氧基苯基	LCMS(2 分鐘) R_t = 1.49 分鐘 MS m/z 371 [MH] ⁺	方法 A，使用 3-(2-丙氧基-5-氟苯基)-吡啶-2,6-二胺(製備 51)、1.5 當量二甲基吡啶及 1.15 當量氯化醯，製自 3-甲基異噁唑-4-羧酸。
163	N-{6-胺基-5-[5-氯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 5-氯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基	LCMS R_t = 3.27 分鐘 MS m/z 427 [MH] ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃): 2.57 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).	方法 B，使用 1.5 當量 2-[5-氯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園(製備 80)、2 當量碳酸銨、0.10 當量鈀肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)。在圓底燒瓶中加熱至 80°C，歷經 1.25 小時。於矽膠上藉管柱層析純化，以二氯甲烷：甲醇 100:0 至 98:2 溶離。

164	N-{6-胺基-5-[5-氯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 5-氯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基	LCMS Rt = 3.18 分鐘 MS m/z 426 [MH]⁺ ¹H NMR (CDCl₃): 4.22 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.05 (s, 1H).	方法 B，使用 2.5 當量 2-[5-氯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園(製備 80)、2 當量碳酸鉍、0.08 當量鉍肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。將試劑在圓底燒瓶中加熱至 80°C，歷經 2 小時。於矽膠上藉管柱層析純化，以二氯甲烷：甲醇 100:0 至 99:1 溶離。
165	N-{6-胺基-5-[5-氯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 5-氯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基	LCMS(2 分鐘) Rt = 1.44 分鐘 MS m/z 410 [MH]⁺ ¹H NMR (CDCl₃): 4.21 (q, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07 (s, 1H).	方法 B，使用 2.5 當量 2-[5-氯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園(製備 82)、2 當量碳酸鉍、0.08 當量鉍肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。於矽膠上藉管柱層析純化，以二氯甲烷：甲醇 100:0 至 99:1 溶離。

166	N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 5-氟基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基	LCMS(2 分鐘) Rt = 1.47 分鐘 MS m/z 411 [MH]⁺ ¹H NMR (CDCl₃): 2.59 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.99-7.10 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).	方法 B，使用 2.5 當量 2-[5-氟基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園(製備 82)、2 當量碳酸鉍、0.08 當量鉍肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)。 於矽膠上藉管柱層析純化，以二氯甲烷：甲醇 100:0 至 98:2 溶離。
167	N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 5-氟基-2-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基	LCMS(6 分鐘) Rt = 2.60 分鐘 MS m/z 399 [MH]⁺	方法 B，使用 3 當量 2-[5-氟基-2-(四氫呋喃-3-基氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園(製備 84)、1.1 當量碳酸鉍、0.08 當量鉍肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)。

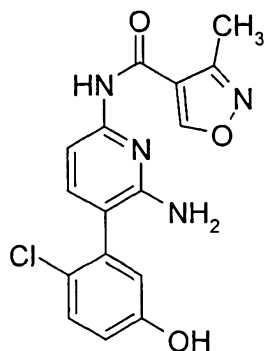
168	N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 5-氟基-2-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基	LCMS Rt = 2.59 分鐘 MS m/z 398 [MH]⁺ ¹H NMR (CDCl₃): 2.00-2.07 (m, 2H), 3.76-3.81 (m, 4H), 4.21 (s, 3H), 4.95 (br s, 2H), 4.76-4.80 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.08 (br s, 1H).	方法 G，使用 2.2 當量 2-[5-氟基-2-(四氫呋喃-3-基氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園 (製備 84)、1.1 當量碳酸鈉、0.03 當量鈰二苯亞甲基-丙酮、0.2 當量三-第三-丁基磷及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 (製備 16)。
169	N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 Ar = 5-氟基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基	LCMS Rt = 2.71 分鐘 MS m/z 387 [MH]⁺	方法 B，使用 1.33 當量二氧陸園中之 2-[5-氟基-2-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園 (製備 63) 與 0.02 當量 [1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]二氯化(3-氯基吡啶基)-鈰(II)、2.24 當量碳酸鉀及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺 (製備 15)。在圓底燒瓶中加熱至 80°C，歷經 1 小時。

170	N-{6-胺基-5-[2-氯基-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 $R^1 = 3\text{-甲基異噁唑-4-羧醯胺}$ $Ar = 2\text{-氯基-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基}$	LCMS Rt = 2.71 分鐘 MS m/z 404 [MH] ⁺	方法 B，使用 1.9 當量 2-[2-氯基-5-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園(製備 67)、1.5 當量碳酸銨、0.1 當量鈹肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)。加熱至 50°C，歷經 4 小時。
171	N-{6-胺基-5-[5-乙氧基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 $R^1 = 3\text{-甲基異噁唑-4-羧醯胺}$ $Ar = 5\text{-乙氧基-2-(三氟甲氧基)苯基}$	LCMS Rt = 3.18 分鐘 MS m/z 423 [MH] ⁺	方法 B，使用 2 當量 5-乙氧基-2-三氟-甲氧基苯基二羥基硼烷(製備 86)、2 當量碳酸銨、0.1 當量鈹肆-(三苯基-膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異噁唑-4-羧醯胺(製備 15)。加熱至 50°C，歷經 2 小時。
172	N-{6-胺基-5-[2-(環丙基氧基)-5-氟苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 $R^1 = 1\text{-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺}$ $Ar = 2\text{-(環丙基氧基)-5-氟苯基}$	¹ H NMR (CDCl ₃): 0.69-0.75 (m, 4H), 3.69-3.74 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.39 (br s, 2H), 4.76-4.80 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.05 (dt, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.09 (br s, 1H).	方法 B，使用 1.3 當量 2-(2-環丙氧基-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園(製備 90)、2 當量碳酸銨、0.05 當量鈹肆-(三苯膦)及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(製備 16)。於矽膠上藉管柱層析純化，以二氯甲烷：甲醇 100:0 至 99:1 分離。

173	N-{6-胺基-5-[2-(環丙基氧基)-5-氟苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異呔唑-4-羧醯胺 R^1 = 3-甲基異呔唑-4-羧醯胺 Ar = 2-(環丙基氧基)-5-氟苯基	LCMS Rt = 3.08 分鐘 MS m/z 369 [MH] ⁺	方法 B，使用 1.3 當量 2-(2-環丙氧基-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園 (製備 90)、2 當量碳酸鉍、0.1 當量鉍肆-(三苯膦) 及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異呔唑-4-羧醯胺 (製備 15)。
174	N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-羥苯基)-吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R^1 = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 Ar = 2-氯基-5-羥苯基	LCMS Rt = 2.39 分鐘 MS m/z 344 [MH] ⁺ ¹ H NMR (d ₆ -DMSO): 3.31 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 9.77 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).	方法 G，使用乙醇：水 1 毫升：1 毫升中之 2 當量 2-氯基-5-羥苯基二羥基硼烷、4 當量碳酸鈉及 1 當量 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基-異呔唑-4-羧醯胺 (製備 15)，藉過濾收集固體殘留物。

實例 175

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-羥苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異呔唑-4-羧醯胺



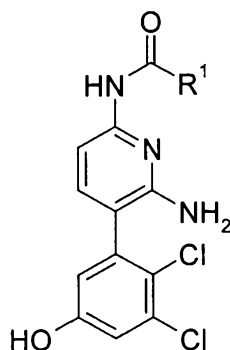
方法 H

於 N-[6-胺基 -5-(2-氯基 -5-甲氧基)吡啶 -2-基]-3-甲基異噁唑 -4-羧醯胺 (實例 24, 0.087 克, 0.24 毫莫耳) 在二氯甲烷 (2 毫升) 中之經冷卻溶液內, 添加三溴化硼 (0.25 毫升, 0.25 毫莫耳) 在二氯甲烷中之 1M 溶液。使反應物溫熱至室溫, 並攪拌 1 小時。添加另外 0.2 毫升三溴化硼 (0.2 毫莫耳), 並將反應物於室溫下再攪拌 3 小時, 然後在真空中濃縮, 且以甲醇 (5 毫升) 使反應淬滅。接著, 在真空中濃縮反應物, 然後在二氯甲烷 (10 毫升) 與飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 毫升) 之間分配。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化, 以 50:50 醋酸乙酯: 庚烷溶離, 而得標題化合物, 為白色固體 (0.036 克, 42% 產率)。

MS m/z 345 $[\text{MH}]^+$

^1H NMR (d_6 -DMSO): 2.43 (s, 3H), 5.23 (br s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H)

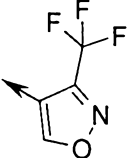
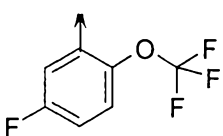
具以下通式之下列實例:

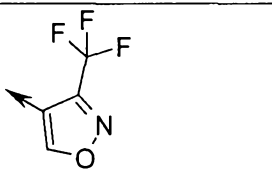
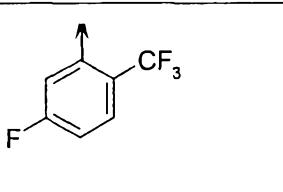


係藉由類似如上文關於實例 175 所述之方法 H 之方法製成。除非另有指明, 否則製備細節均如關於所指之方法所述。

實例編號	名稱 R ¹	數據	製備資訊
176	N-[6-胺基-5-(2,3-二氯-5-羥苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺 R ¹ = 3-甲基異噁唑-4-羧醯胺	LCMS(2 分鐘) Rt = 1.39 分鐘 MS m/z 379/381 [MH] ⁺	使用 N-[6-胺基-5-(2,3-二氯-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺(實例 29)、2 當量三溴化硼，並攪拌 24 小時接著添加另外 2 當量三溴化硼，並攪拌 24 小時。使用管柱層析純化(二氯甲烷：甲醇 95:5)。
177	N-[6-胺基-5-(2,3-二氯-5-羥苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺 R ¹ = 1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺	LCMS Rt = 3.05 分鐘 MS m/z 378/380 [MH] ⁺	使用 N-[6-胺基-5-(2,3-二氯-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺(實例 7)、3 當量三溴化硼，並攪拌 3.5 小時，接著添加另外 3 當量三溴化硼，並攪拌 3 小時。使反應物於二氯甲烷(10 毫升)與飽和 NaHCO ₃ 水溶液(10 毫升)之間作分液處理，且使用相分離藥筒分離。收集一部份已沉澱之固體，並使用預備之 HPLC 純化。

下述實例可藉由類似上述之方法製成。

實例編號 名稱	R ¹	Ar
178 N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-(三氟甲基)異噁唑-4-羧醯胺		

179 N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(三氟甲 基)苯基]吡啶-2-基}-3-(三氟甲 基)異噁唑-4-羧醯胺		
--	--	---

實例 180

N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之結晶形式

藉實例 43b) 中所述之方法製成之 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺係以結晶形式獲得，並以下列技術作特徵鑒定：

1. 示差掃描卡計法 (DSC)
2. 粉末 X-射線繞射 (PXRD)
3. FT-IR
4. FT-拉曼

所使用之實驗條件係描述於下文。

DSC

將 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之試樣，使用 TA 儀器 Q1000 DSC，於具有蓋子之鋁淺盤中，以氮沖洗氣體，在每分鐘 20°C 下自 20°C 加熱至 300°C。

PXRD

粉末 X-射線繞射圖樣係使用裝有自動試樣變換器、 θ - θ 測角器、自動射束發散狹縫及 PSD Vantec-1 偵測器之 Bruker-AXS 公司 D4 粉末 X-射線繞射儀測定。製備試樣以供分析，其方式是裝載於低背景矽晶圓試樣裝載器上。使試樣旋轉，同

時以銅 K- α_1 X-射線 (波長 = 1.5418 埃) 照射，使用 40kV/40mA 下操作之 X-射線管件。分析係使用以連續模式操作之測角器進行，每 0.018° 階層設定 0.2 秒計數，涵蓋 2° 至 50° 之二 θ 範圍。使所獲得之吸收峰對著矽參考標準物進行對準。吸收峰係使用 Bruker-AXS 公司評估軟體作選擇，其中閾值為 1，而峰寬為 0.3° 二 θ 。數據係在 21°C 下收集。

正如熟練人員所明瞭，下文所示表 1 內之各種吸收峰之相對強度可以改變，此係由於許多因素所致，例如晶體在 X-射線束中之取向作用，或被分析物質之純度，或試樣之結晶度。吸收峰位置亦可因試樣高度之偏差而移轉，但吸收峰位置將仍然保持實質上如所予表中所界定。熟練人員亦將明瞭的是，使用不同波長之度量法，將造成不同移轉，根據 Bragg 方程式 - $n\lambda = 2d \sin \theta$ 。

利用替代波長所產生之此種其他 PXRD 圖樣係被認為是本發明結晶性物質之 PXRD 圖樣之替代表示圖，且因此係在本發明之範圍內。

FT-IR

IR 光譜係使用裝有 Smart Golden GateTM 單一反射 ATR 附件 (具有硒化鋅光學裝置之金剛石 ATR 晶體) 與 d-TGS KBr 偵測器之 ThermoNicolet Avatar 360 FTIR 光譜儀獲得。光譜係在 2 公分^{-1} 解析度與 128 次掃描之共增加下收集。使用 Happ-Genzel 變跡法。由於 FT-IR 光譜係使用單一反射 ATR 記錄，故不需要試樣製備。使用 ATR FT-IR 將造成紅外線譜帶之相對強度異於使用 KBr 圓盤或石蠟糊試樣製劑之吸光率 FT-IR 光譜中所見

及者。由於 ATR FT-IR 之性質，故在較低波數下之譜帶係比在較高波數下者更強烈。除非另有指明，否則實驗誤差為 ± 2 公分⁻¹。吸收峰係使用 ThermoNicolet Omnic 6.1a 軟體選取。強度指定係相對於光譜中之主要譜帶，因此其不以度量自基線之絕對值為基準。當評估分裂吸收峰時，強度值係取自基線，但再一次，強度係相對於光譜中之最強譜帶而指定。

FT-拉曼

拉曼光譜係使用 Bruker Vertex 70 FT-IR 光譜儀收集，其具有裝上 1064 毫微米 NdYAG 雷射與 LN-鍺偵測器之 Ram II FT-拉曼模組。所有光譜均使用 2 公分⁻¹解析度與 Blackman-Harris 4-期變跡法、350mW 雷射功率及 2048 次掃描作記錄。試樣係直接自其小玻璃瓶度量，並曝露至雷射輻射。數據係以作為拉曼位移函數之強度呈現，且針對儀器回應與頻率依存性散射作修正，使用得自參考燈之白光光譜，使用 Bruker 拉曼校正函數 (Bruker 軟體 - OPUS 6.0)。除非另有指明，否則實驗誤差為 ± 2 公分⁻¹。吸收峰係使用 ThermoNicolet Omnic 6.1a 軟體選取。強度指定係相對於光譜中之主要譜帶，因此其不以度量自基線之絕對值為基準。當評估分裂吸收峰時，強度值係取自基線，但再一次，強度係相對於光譜中之最強譜帶而指定。

特徵鑒定數據

2.189 毫克之試樣係藉由如上述之 DSC 分析。DSC 熱解曲線係示於圖 1 中。此物質係顯示鮮明吸熱峰在 $158^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下。在 $158^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下之吸收峰係由於 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)]

苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之熔融體所致。

關於N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之PXRD圖樣係示於圖2中。具有相對強度大於4%之主要特徵性吸收峰，係示於表1中。關於N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之5個獨特最強烈吸收峰，係為角度 $2-\theta$ (度): 16.6, 16.8, 23.1, 24.1及27.0。與此等吸收峰有關聯之誤差為 ± 0.1 度 2θ 。

FT-IR吸收峰係示於表2中。FT-IR光譜係示於圖3中。FT-拉曼吸收峰係示於表3中。FT-拉曼光譜係示於圖4中。

表1 關於N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之特徵性PXRD吸收峰

角度 $2-\theta$ (度)	相對 強度 %	角度 $2-\theta$ (度)	相對 強度 %	角度 $2-\theta$ (度)	相對 強度 %
10.4	4.2	23.1	40.6	29.0	6.2
15.3	14.5	23.7	6.5	29.9	8.1
15.6	4.4	24.1	44.8	30.2	7.5
16.6	100.0	24.5	10.7	31.7	4.4
16.8	36.1	24.7	7.1	32.8	4.8
18.5	5.3	25.1	5.8	33.5	4.0
19.7	6.9	25.6	5.7	34.2	5.2
20.1	9.0	26.1	5.4	37.7	4.1
20.6	10.8	26.6	6.2	41.0	6.4
20.8	5.1	27.0	21.8	41.5	5.7
21.5	6.3	27.3	4.3	47.0	4.9
22.7	4.2	28.7	4.4	47.3	4.8

表2 關於N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之FT IR吸收峰表

FT IR 吸收帶頻率 (公分 ⁻¹)					
(w: 弱, m: 中等, s: 強)					
3489 w	1577 s	1287 m	1064 m	868 m	720 s
3365 m	1526 m	1246 s	1045 m	853 m	692 s
3092 w	1497 m	1214 s	998 s	827 m	683 s
2991 w	1453 s	1196 s	969 m	819 m	675 s
1684 m	1406 s	1167 s	928 m	811 m	
1671 m	1374 w	1148 s	921 m	779 s	
1618 m	1326 s	1136 s	914 m	773 s	
1595 m	1305 m	1109 s	884 m	760 s	

實驗誤差為 ± 2 公分⁻¹。

表 3 關於 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之 FT 拉曼吸收峰表

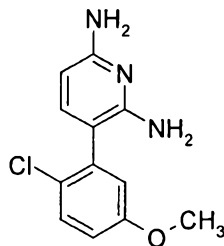
FT 拉曼吸收帶 (公分 ⁻¹)					
(w: 弱, m: 中等, s: 強, vs: 極強)					
3373 w	1612 vs	1297 m	921 m	633 w	370 w
3126 w	1606 s	1282 m	915 w	615 w	342 m
3084 w	1593 s	1251 m	885 w	590 w	324 w
3069 m	1578 s	1231 m	857 w	560 w	310 w
3007 w	1537 s	1165 w	826 w	527 w	288 w
2990 w	1497 m	1141 w	812 w	501 w	261 w
2941 m	1488 m	1116 w	780 w	486 w	230 w
2847 w	1442 w	1044 m	774 w	465 w	205 m
2717 w	1402 w	1000 w	749 m	447 w	170 m
2558 w	1375 w	967 w	717 w	423 w	75 vs
1679 vs	1328 vs	956 w	686 m	397 w	

實驗誤差為 ± 2 公分⁻¹。

下述製備係說明用以製備上文實例之特定中間物之製備。

製備 1

3-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2,6-二胺



1a) 方法 I

於 3-碘基吡啶-2,6-二胺 (製備 44, 2 克, 8.51 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (10 毫升) 與水 (5 毫升) 中之懸浮液內, 添加 2-氯基-5-甲氧苯基二羥基硼烷 (0.793 克, 4.25 毫莫耳)、碳酸鉍 (2.77 克, 8.51 毫莫耳) 及鉍肆 (三苯膦) (0.123 克, 0.0125 毫莫耳)。將反應物以氮滌氣, 並在 80°C 下加熱 20 分鐘。在 20 分鐘間隔下, 添加另外三份之鉍肆 (三苯膦) (0.123 克, 0.0125 毫莫耳) 與 2-氯基-5-甲氧苯基二羥基硼烷 (0.793 克, 4.25 毫莫耳)。將反應物在 80°C 下加熱 18 小時, 然後在真空中濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯 (20 毫升) 中, 並以飽和鹽水溶液 (20 毫升) 洗滌, 接著以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化, 以 50:50 至 100:0 醋酸乙酯: 戊烷溶離, 而得標題化合物, 為褐色泡沫物 (1.157 克, 55% 產率)。

MS m/z 250 [MH]⁺

¹H NMR (CDCl₃): 3.79 (s, 3H), 4.23 (br s, 2H), 4.32 (br s, 2H), 6.00 (d, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.38 (d, 1H)

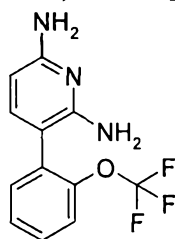
1b) 3-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2,6-二胺亦可根據下述方法製成:

於 3-碘基吡啶-2,6-二胺 (製備 44, 3.0 克, 12.8 毫莫耳)、5-

甲氧基-2-氯苯基二羥基硼烷(2.62克, 14.0毫莫耳)、碳酸鈉(1.49克, 14.0毫莫耳)、乙醇(15毫升)、水(15毫升)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)(175毫克, 0.19毫莫耳)中, 於環境溫度及氮大氣下, 添加三-第三丁基磷(1M, 在甲苯中, 0.574毫升, 0.574毫莫耳)。將褐色混合物加熱至回流, 並保持, 直到藉HPLC反應完成為止。使反應物冷卻至環境, 且藉真空蒸餾移除乙醇。接著添加2-甲基四氫呋喃(30毫升), 並於arboceTM上過濾兩相混合物, 以飽和碳酸氫鈉水溶液(20毫升)萃取, 且分離。將有機層以10% w/v檸檬酸(20毫升)萃取五次, 然後, 於合併之水層中, 添加2-甲基四氫呋喃(30毫升), 接著為5M氫氧化鈉, 直到獲得pH>10為止。分離液層, 並使上層有機層在真空中濃縮至乾涸, 獲得產物, 為米黃色固體2.90克(91%產率)。

製備 2

3-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺



2a) 將3-碘基吡啶-2,6-二胺在1,4-二氧陸園(4毫升)與水(2毫升)中之懸浮液, 按關於方法I製備1, 在小密封反應小玻璃瓶(Reacti-vialTM)中, 使用1.4當量2-(三氟甲氧基)苯基二羥基硼烷、1當量碳酸鈉及0.07當量肆(三苯磷)鈹處理。在75°C下添加觸媒, 並將反應物攪拌5小時。添加另外0.035當量觸媒、0.6當量二羥基硼烷及0.6當量碳酸鈉, 並攪拌1.5小時。

LCMS Rt = 1.58 分鐘

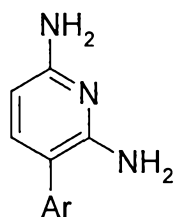
MS m/z 270 [MH]⁺

¹HNMR (d₆-DMSO): 4.87 (br s, 2H), 5.55 (br s, 2H), 5.78 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.33-7.64 (m, 3H)

2b) 3-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺亦可根據下述方法製成:

於3-碘基吡啶-2,6-二胺(5克, 21毫莫耳)、2-(三氟甲氧基)苯基二羥基硼烷(4.82克, 23毫莫耳)及碳酸鈉(2.48克, 23毫莫耳)在乙醇(25毫升)與水(25毫升)中之懸浮液內, 添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0.292克, 0.319毫莫耳), 接著為三-第三-丁基膦(在甲苯中之1M溶液, 0.957毫升, 0.957毫莫耳)。將反應物加熱至78°C, 歷經16小時, 然後冷卻至室溫, 並添加醋酸異丙酯(50毫升)。經過arboceTM過濾兩相混合物, 且以醋酸異丙酯(2 x 25毫升)洗滌濾餅。分離液層, 並將有機相以半飽和碳酸氫鈉水溶液(50毫升)與水(2 x 25毫升)洗滌, 接著在真空中濃縮。在濃縮過程期間, 添加甲苯(2 x 25毫升), 及持續蒸發至乾涸。將粗製殘留物使用矽膠管柱層析純化(biotageTM), 以異丙醇: 甲苯5:95溶離, 提供標題化合物, 為固體, 90%。

具以下通式之下列製備:



係藉由類似如上文關於製備1所述之方法I之方法製成。除

非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

製備編號 名稱	Ar	數據	製備資訊
3 3-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2,6-二胺	2-氯基-5-氟 苯基	LCMS Rt = 1.77 分鐘 MS m/z 238 [MH] ⁺ ¹ H NMR (CDCl ₃): 4.15 (br s, 2H), 4.25 (br s, 2H), 6.00 (d, 1H), 6.98- 7.20 (m, 3H), 7.45 (m, 1H)	使用 1.3 當量 2-氯 基-5-氟苯基二羥 基硼烷與 0.08 當量 肆(三苯膦)鈀。在 80°C 下添加觸媒。 藉由以乙醚研製 而純化。
4 3-(2,5-二氯-3-甲氧 苯基)吡啶-2,6- 二胺	2,5-二氯-3- 甲氧苯基	LCMS Rt = 1.94 分鐘 MS m/z 284 [MH] ⁺ ¹ H NMR (d ₆ -DMSO): 3.88 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.76 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.14 (s, 1H)	在小密封反應小 玻璃瓶 (Reacti-vial TM) 中，使用 2 當量 2-(2,5-二氯-3-甲氧 基-苯基)-4,4,5,5-四 甲基-[1,3,2]二氧硼 伍園(製備 26)與 0.07 當量肆(三苯 膦)鈀進行。藉由在 乙醚：庚烷中研製 而純化。

5 3-(2-氯苯基)吡啶 -2,6-二胺	2-氯苯基	LCMS Rt = 1.68 分鐘 MS m/z 220 [MH]⁺ ¹H NMR (CDCl₃): 4.15 (br s, 2H), 4.25 (br s, 2H), 5.99 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.22- 7.37 (m, 3H), 7.49 (d, 1H)	使用 1.2 當量 2-氯 苯基二羥基硼烷 與 0.08 當量 肆(三 苯磷)鈹。在 80°C 下 添加觸媒。藉矽膠 管柱層析純化，以 80:20 至 100:0 醋酸 乙酯：庚烷溶離。
6 3-(2,3,5-三氯苯基) 吡啶-2,6-二胺	2,3,5-三氯 苯基	MS m/z 289 [MH]⁺ ¹H NMR (d₆-DMSO): 5.15 (br s, 2H), 5.61 (br s, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.72 (s, 1H)	使用 2,3,5-三氯苯 基二羥基硼烷、1.5 當量碳酸銨及 0.1 當量 肆(三苯磷) 鈹。在 75°C 下添加 觸媒。將反應物在 75°C 下攪拌 22 小 時。添加另外 0.003 當量 肆(三苯磷) 鈹，並於 75°C 下攪 拌 18 小時。藉由自 甲苯再結晶作用 而純化。
7 3-(2,5-二氯苯基)吡 啶-2,6-二胺	2,5-二氯苯 基	MS m/z 254 [MH]⁺ ¹H NMR (CDCl₃): 4.23 (br s, 2H), 4.34 (br s, 2H), 6.00 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (d, 1H)	使用 2,5-二氯苯基 二羥基硼烷。

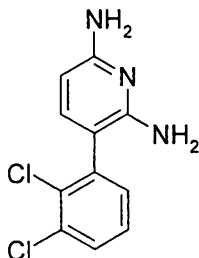
8 3-(2,3-二氯-5-甲氧基苯基)吡啶-2,6-二胺	2,3-二氯-5-甲氧基苯基	LCMS Rt = 0.53 分鐘 MS m/z 284 [MH]⁺ ¹H NMR (d₆-DMSO): 3.8 (s, 3H), 5.0 (br s, 2H), 5.55 (br s, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.2 (d, 1H)	使用 1.35 當量 2-(2,3-二氯-5-甲氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圈 (製備 24) 與 0.08 當量 肆(三苯膦)鈾。攪拌 3 小時。
9 3-(3,5-二氯苯基)吡啶-2,6-二胺	3,5-二氯苯基	MS m/z 254 [MH]⁺ ¹H NMR (d₆-DMSO): 5.3 (br s, 2H), 5.65 (br s, 2H), 5.8 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.4 (m, 3H)	使用 3,5-二氯苯基二羥基硼烷、2.3 當量碳酸鈾及 0.1 當量 肆(三苯膦)鈾。將反應物在 80 °C 下攪拌 2 小時。藉矽膠管柱層析純化，以 50:50 至 65:35 醋酸乙酯：庚烷溶離。
10 3-(2,4-二氯苯基)吡啶-2,6-二胺	2,4-二氯苯基	LCMS Rt = 5.88 分鐘 MS m/z 254 [MH]⁺ ¹H NMR (d₆-DMSO): 5.00 (br s, 2H), 5.59 (br s, 2H), 5.77 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.64 (d, 1H)	使用 1.5 當量 2,4-二氯苯基二羥基硼烷、1.2 當量碳酸鈾及 0.01 當量 肆(三苯膦)鈾。將反應物在 80 °C 下攪拌 16 小時。

11 3-[2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺	2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基	LCMS Rt = 1.04 分鐘 MS m/z 304 [MH]⁺ ¹HNMR (CDCl₃): 4.18 (br s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 6.02 (d, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.52 (d, 1H) 結構係藉由 gHSQC (同核單一量子相干性) NMR 技術確認。	使用 1.5 當量 2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基二羥基硼烷、1.08 當量碳酸銨及 0.08 當量 4-(三苯基)鈹。攪拌 2 小時。藉矽膠管柱層析純化，以 60:40 至 20:80 庚烷：醋酸乙酯溶離，接著以第三-丁基甲基醚研製。
12 3-[5-氯基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺	5-氯基-2-(三氟甲氧基)苯基	¹HNMR (CDCl₃): 4.21 (br s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 6.00 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.41 (s, 1H)	在小密封反應小玻璃瓶 (Reacti-vialTM) 中，使用 2.44 當量 5-氯基-2-(三氟甲氧基)苯基二羥基硼烷與其相應之區域異構物 2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基二羥基硼烷 (製備 35) 之混合物、1.1 當量碳酸銨及 0.08 當量 4-(三苯基)鈹進行。在 75 °C 下添加觸媒。攪拌 4.5 小時。藉矽膠管柱層析純化，以 70:30 至 40:60 庚烷：醋酸乙酯溶離。分離區域異構物。

13 3-[2-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺	2-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) : 5.18 (br s, 2H), 5.67 (br s, 2H), 5.81 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H) 結構係藉由 gHSQC (同核單量子相干性) NMR 技術確認。	使用 2.6 當量 2-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基二羥基硼烷 (製備 36)、1.1 當量碳酸鉍及 0.078 當量肆(三苯膦)鉍。在 75°C 下添加觸媒。攪拌 4 小時。藉矽膠管柱層析純化，以 65:35 至 25:75 庚烷：醋酸乙酯溶離。
--	------------------	---	--

製備 14

3-(2,3-二氯苯基)吡啶-2,6-二胺



於 3-溴基吡啶-2,6-二胺 (0.376 克，2.00 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (12 毫升) 與水 (6 毫升) 中之懸浮液內，添加 2,3-二氯苯基二羥基硼烷 (0.573 克，3.00 毫莫耳)、碳酸鉀 (0.552 克，4.00 毫莫耳) 及鉍肆(三苯膦) (0.115 克，0.01 毫莫耳)。將反應物以氮滌氣，並在 80°C 下加熱 18 小時。添加另外之鉍肆(三苯膦) (0.115 克，0.01 毫莫耳) 與 2,3-二氯苯基二羥基硼烷 (0.573 克，3.00 毫莫耳)，並將反應物於 80°C 下再加熱 18 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯 (20 毫升) 中，且以飽和 K₂CO₃ 水溶液洗滌，接著以 MgSO₄ 脫水乾燥，及在真空中濃縮。使

殘留物藉矽膠管柱層析純化，以 99:1 二氯甲烷：甲醇溶離，然後自甲苯再結晶，而得標題化合物 (0.180 克，35% 產率)。

熔點 170-172°C

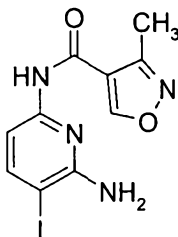
LCMS Rt = 0.97 分鐘

MS m/z 254 [MH]⁺

¹H NMR (d₆-DMSO): 5.00 (br s, 2H), 5.60 (br s, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.55 (d, 1H)

製備 15

N-(6-氨基-5-碘基吡啶-2-基)-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺



方法 J

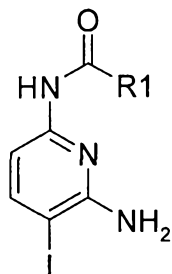
於 3-甲基異噁唑-4-羧酸 (0.400 克，3.15 毫莫耳) 在二氯化亞硫醯 (15 毫升，3.15 毫莫耳) 中之懸浮液內，添加兩滴二甲基甲醯胺。將反應物在室溫下留置攪拌 20 小時。接著，在真空中濃縮反應物，並與二氯甲烷 (10 毫升) 共沸。使殘留物溶於 CH₃CN 中，以製成 0.25M 溶液。將 7.12 毫升之氯化醯 (1.78 毫莫耳) 在 CH₃CN 中之 0.25M 溶液添加至 3-碘-吡啶-2,6-二胺 (製備 44，0.380 克，1.62 毫莫耳) 與二甲基吡啶 (0.272 毫升，2.43 毫莫耳) 在 CH₃CN (20 毫升) 中之經冷卻溶液內。使反應物溫熱至室溫，並攪拌 24 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以水洗滌，接著以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及在真空中濃縮。以二氯甲烷研製殘留物，而得標題

化合物 (0.258 克，46% 產率)。

^1H NMR (d_6 -DMSO): 2.39 (s, 3H), 5.83 (br s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 9.52 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)

結構係藉由 NOESY (奧氏核效應) NMR 技術確認。

具以下通式之下列製備：



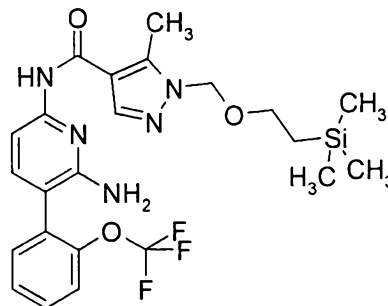
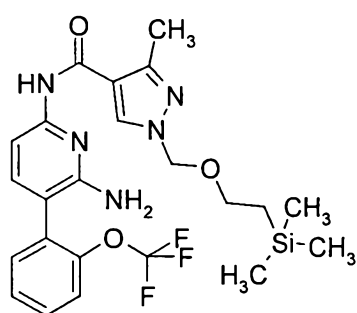
係藉由類似如上文關於製備 15 所述之方法 J 之方法製成。除非另有指明，否則製備細節均如關於所指之方法所述。

製備編號 名稱	R1	數據	製備資訊
16 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-羧醯胺	1-甲基-1H-吡啶-5-基	^1H NMR (d_6 -DMSO): 4.06 (s, 3H), 5.84 (br s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 10.32 (br s, 1H)	使用 1.75 當量二甲基吡啶與 1.4 當量氯化醯，製自 1-甲基-1H-吡啶-5-羧酸。

17 N-(6-胺基-5-碘基吡啶-2-基)-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺	1-乙基-1H-吡唑-5-基	LCMS Rt = 1.03 分鐘 MS m/z 358 [MH] ⁺ ¹ H NMR (d ₆ -DMSO): 1.31 (t, 3H), 4.50 (q, 2H), 5.84 (br s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 10.31 (br s, 1H)	方法 G，使用 1.75 當量二甲基吡啶與 1 當量氯化醯，製自 1-乙基-1H-吡唑-5-羧酸。氯化醯係使用氯化草醯，在室溫下，歷經 7 小時而製成。藉矽膠管柱層析純化，以 65:35 至 60:30 庚烷：醋酸乙酯分離。
--	----------------	---	--

製備 18

N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-羧醯胺與 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基-2-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-羧醯胺



將氯化草醯(0.120 毫升，1.37 毫莫耳)添加至 3-甲基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-羧酸與 3-甲基-2-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-羧酸(製備 19，為區域異構物之混合物，0.320 克，1.25 毫莫耳)在二氯甲烷(5 毫升)中之溶液內。添加一滴二甲基甲醯胺，並將反應物在室溫下留置攪拌 3 小時。在真空中濃縮反應物，及與二氯甲烷共

沸。使殘留物溶於 1.67 毫升 CH_3CN 中，以製成 1M 溶液。將 0.1 毫升之氯化醯 (1.1 毫莫耳) 之 1M 溶液添加至 3-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2,6-二胺 (製備 2, 0.2 克, 0.743 毫莫耳) 與二甲基吡啶 (0.133 毫升, 1.19 毫莫耳) 在 CH_3CN (10 毫升) 中之溶液內。將反應物在室溫下攪拌 18 小時，然後在真空中濃縮，並於二氯甲烷與水之間作分液處理。使用相分離藥筒分離液層，及使有機層在真空中濃縮。將殘留物使用矽膠管柱層析純化，以 66:33 醋酸乙酯：庚烷溶離，而得標題化合物，為 N1 與 N2 區域異構物之混合物 (0.1 克, 27% 產率)。

並未分離區域異構物。

LCMS $R_t = 1.71\text{-}1.74$ (兩個吸收峰，對各區域異構物為一個)

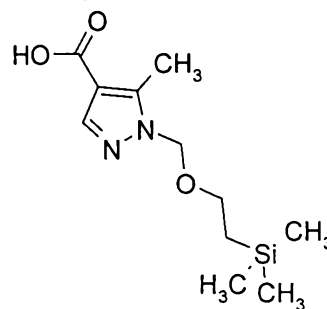
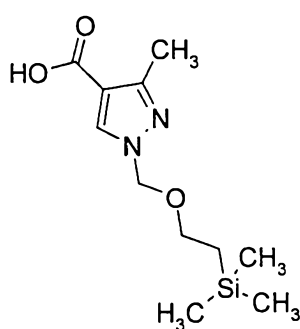
MS m/z 508 $[\text{MH}]^+$

^1H NMR (d_6 -DMSO): 0.0 (d, 9H), 0.84 (m, 2H), 2.41 (s, 1.6H), 2.60 (s, 1.4H), 3.60 (m, 2H), 5.31 (br s, 2H), 5.37 (s, 1.1H), 5.47 (s, 0.9H), 7.30 (m, 1H), 7.4-7.6 (m, 5H), 8.28 (s, 0.4H), 8.70 (s, 0.6H), 9.87 (s, 0.4H), 9.92 (s, 0.6H)

製備 19

3-甲基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-羧酸與

3-甲基-2-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-羧酸



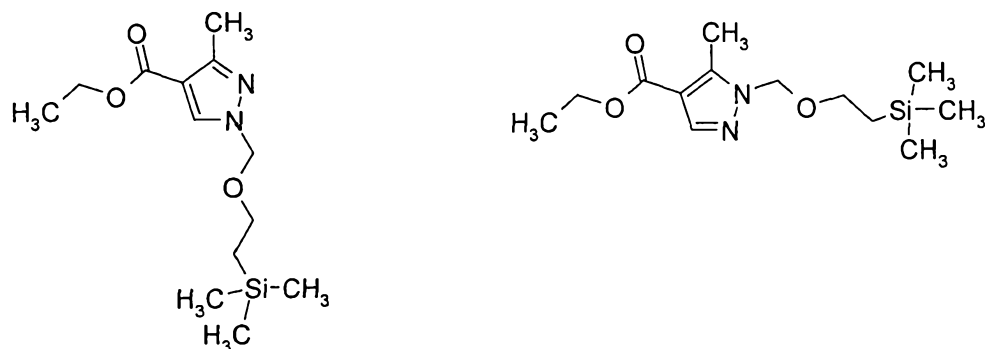
於 3-甲基-1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-4-羧酸乙酯與 3-甲基-2-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (製備 20, 為區域異構物之混合物, 0.526 克, 1.85 毫莫耳) 在甲醇 (10 毫升) 與水 (5 毫升) 中之溶液內, 添加氫氧化鋰 (0.233 克, 5.55 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 18 小時, 然後在真空中濃縮。以 2N HCl 水溶液使油狀殘留物酸化, 並立即於醋酸乙酯中萃取。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 而得標題化合物, 為 N1 與 N2 區域異構物之混合物 (0.320 克, 68% 產率)。並未分離區域異構物。

MS m/z 255 $[\text{MH}]^+$

^1H NMR (d_6 -DMSO): 0.01 (s, 9H), 0.87 (t, 2H), 2.37 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 3.3 (br s, 1H), 3.57 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 7.80 (s, 0.5H), 8.33 (s, 0.5H)

製備 20

3-甲基-1-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-4-羧酸乙酯與 3-甲基-2-{{2-(三甲基矽烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



於 3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (製備 21, 1 克, 6.48 毫莫耳) 在四氫呋喃 (THF, 10 毫升) 中之溶液內, 添加氫化鈉 (0.285

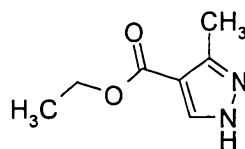
克，7.14 毫莫耳)，並將反應物攪拌 10 分鐘。添加 2-(三甲基矽烷基)乙氧基氯化甲烷(1.190 克，7.14 毫莫耳)，並將反應物於室溫下攪拌 18 小時。以水(20 毫升)使反應淬滅，且以醋酸乙酯萃取。使有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為 N1 與 N2 區域異構物之混合物(1.57 克，85% 產率)。

並未分離區域異構物。

^1H NMR (d_6 -DMSO): 0.01 (s, 9H), 0.89 (t, 2H), 1.23 (m, 3H), 2.40 (s, 2H), 2.56 (s, 1H), 3.58 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 7.87 (s, 0.5H), 8.43 (s, 0.5H)

製備 21

3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯



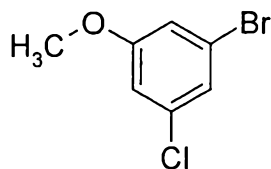
於 3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(2.986 克，23.68 毫莫耳)在乙醇(20 毫升)中之溶液內，添加濃硫酸(1 毫升)。將反應物於回流下加熱 6 小時，冷卻至室溫，然後倒入飽和 NaHCO_3 水溶液中。將混合物以二氯甲烷(3 x 50 毫升)萃取，接著，使合併之有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。產物係在靜置時結晶(2.105 克，58% 產率)。

MS m/z 155 $[\text{MH}]^+$

^1H NMR (CDCl_3): 1.36 (t, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.22 (br s, 1H)

製備 22

1-溴基-3-氯基-5-甲氧基苯



於 1-溴基-3-氯基-5-氟基苯 (25 克, 120 毫莫耳) 在甲醇 (800 毫升) 中之溶液內, 添加甲醇鈉 (64 克, 1180 毫莫耳)。將反應物加熱至回流, 歷經 9 天。然後, 使反應物在真空中濃縮至五分之一體積 (150 毫升), 冷卻, 並添加水 (1000 毫升)。以乙醚 (3 x 150 毫升) 萃取混合物。將合併之有機萃液以鹽水 (2 x 100 毫升) 洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及蒸發, 而得標題化合物 (24.6 克)。

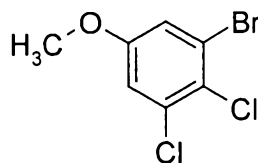
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.80 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.10 (s, 1H)

GCMS Rt = 3.86 分鐘

MS m/z 222 $[\text{MH}]^+$

製備 23

1-溴基-2,3-二氯-5-甲氧基苯



將 1-溴基-3-氯基-5-甲氧基苯 (製備 22, 6.0 克, 27 毫莫耳) 與三氯異三聚氰酸 (2.3 克, 9.9 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (100 毫升) 中, 於 50°C 下攪拌 3 小時。添加正-庚烷, 並過濾混合物, 以移除不溶性雜質。然後, 在真空中濃縮混合物, 並使殘留物藉由矽膠管柱層析純化, 以 90:10 庚烷: 醋酸乙酯溶離, 而得標題化合物, 為白色固體 (5.0 克)。

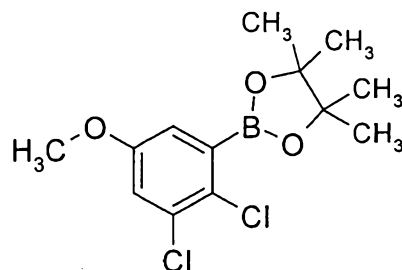
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 3.80 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.20 (s, 1H)

GCMS R_t = 4.60 分鐘

MS m/z 256 $[\text{MH}]^+$

製備 24

2-(2,3-二氯-5-甲氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園



將 1-溴基-2,3-二氯-5-甲氧基苯 (製備 23, 1.3 克, 5.1 毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼 (1.4 克, 5.6 毫莫耳)、醋酸鉀 (1.5 克, 15 毫莫耳) 及 1,1'-[雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯化鈹 (II) (0.37 克, 0.51 毫莫耳) 合併, 且於密封容器中, 在二甲亞砜 (10 毫升) 中, 於 83°C 下攪拌 5 小時。然後, 將混合物傾倒在冰上, 並以乙醚萃取。使有機萃液脫水乾燥, 並蒸發。將殘留物在正-庚烷中攪拌, 過濾, 及蒸發。此反應係進行三次, 且合併粗製物質, 以供藉矽膠管柱層析純化, 以 90:10 庚烷: 醋酸乙酯溶離, 而得標題化合物, 為黃色油 (3.1 克)。

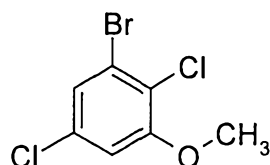
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 (s, 12H), 3.80 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.10 (s, 1H)

GCMS R_t = 5.78 分鐘

MS m/z 304 $[\text{MH}]^+$

製備 25

1-溴基-2,5-二氯-3-甲氧基苯



將 1-溴基 -2,5-二氯 -3-氟基 苯 (40 克，160 毫莫耳) 與 甲醇鈉 (44.3 克，820 毫莫耳) 在 甲醇 (500 毫升) 中，於回流下攪拌 16 小時。使反應物冷卻至環境溫度，然後，以水 (500 毫升) 使反應淬滅。將混合物以 乙醚 (3 x 300 毫升) 萃取，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發，而得標題化合物，為白色固體 (40 克)。

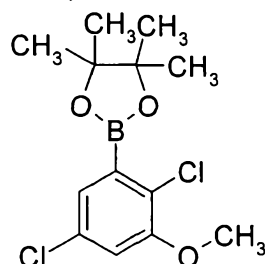
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.90 (s, 3H), 6.86 (d, 1H), 7.26 (d, 1H)

GCMS R_t = 4.58 分鐘

MS m/z 256 $[\text{MH}]^+$

製備 26

2-(2,5-二氯 -3-甲氧基 -苯基) -4,4,5,5-四甲基 -[1,3,2]二氧硼伍園



將 1-溴基 -2,5-二氯 -3-甲氧基 苯 (製備 25，10 克，39 毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼 (10.9 克，43 毫莫耳)、醋酸鉀 (11.5 克，117 毫莫耳) 及 1,1'-[雙(二苯基磷基)二環戊二烯鐵]二氯鈹 (II) (2.8 克，4.0 毫莫耳) 合併，且在二甲亞砜 (100 毫升) 中攪拌。將反應燒瓶以氮滌氣 5 分鐘，然後加熱至 80°C ，歷經 16 小時。使混合物冷卻，及在真空中濃縮。使殘留物於水 (500 毫升) 與二氯甲烷 (3 x 200 毫升) 之間作分液處理。將有機萃液以鹽水 (300 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發，而得黑色

油。使殘留物溶於乙醚(200毫升)中，並於矽膠填充柱上過濾，而得綠色油。將其使用矽膠管柱層析純化，以88:12庚烷：乙醚溶離，而得標題化合物，為白色固體(5.6克)。

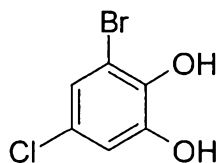
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 (s, 12H), 3.89 (s, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.20 (s, 1H)

GCMS Rt = 5.75 分鐘

MS m/z 304 [MH]⁺

製備 27

3-溴基-5-氯-苯-1,2-二醇



於3-溴基-5-氯基-2-羥基苯甲醛(49.5克，0.21莫耳)在0.5N NaOH水溶液(500毫升，250毫莫耳)中之經攪拌懸浮液內，在40°C下，逐滴添加過氧化氫(21.4克35%水溶液，220毫莫耳)，歷經15分鐘，並將所形成之混合物攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫，以1N NaOH水溶液(200毫升)稀釋，並以乙醚(3 x 300毫升)洗滌。使用濃HCl使水層酸化至pH 2，並以乙醚(3 x 200毫升)萃取。合併有機萃液，以鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為紅色/褐色固體(46.0克，99%產率)。

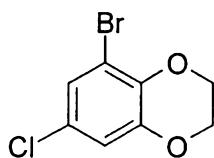
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 5.40 (s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.05 (d, 1H)

MS m/z 224 [MH]⁺

熔點 71-73°C

製備 28

5-溴基-7-氯基-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸園烯



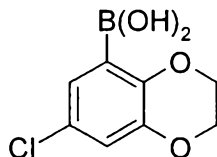
於 1,2-二溴乙烷 (1.44 毫升，16 毫莫耳) 與四丁基溴化銨 (96 毫克，2.5 毫莫耳%) 在水 (8 毫升) 中之溶液內，在回流及氮氣下，添加 3-溴基-5-氯-苯-1,2-二醇 (製備 27，2.68 克，12 毫莫耳) 與 NaOH (1.06 克，26.2 毫莫耳) 在水 (10 毫升) 中之混合物，歷經 4 小時，並將所形成之混合物攪拌過夜。使反應混合物冷卻至室溫，且以水 (100 毫升) 稀釋。將混合物以乙醚 (3 x 100 毫升) 萃取，並使合併之有機萃液在真空中濃縮。藉急驟式層析純化，以 90:10 戊烷：二氯甲烷溶離，獲得標題化合物，為黃色油，其係在靜置時結晶成黃色固體 (1.78 克，60% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 4.27 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.10 (d, 1H)

熔點 56.5-58.0°C

製備 29

(7-氯基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-5-基)二羥基硼烷



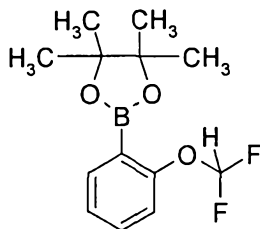
於 5-溴基-7-氯基-2,3-二氫-苯并 [1,4] 二氧陸園烯 (製備 28，1.5 克，6 毫莫耳) 在無水 Et_2O (45 毫升) 中之經攪拌溶液內，在氮氣及 -70°C 下，添加正-丁基鋰 (2.63 毫升在己烷中之 2.5M 溶液，6.6 毫莫耳)，並將所形成之混合物攪拌 1 小時。然後添加硼酸三甲酯 (0.92 毫升，8 毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。添加飽和 NH_4Cl 水溶液 (60 毫升)，且以乙醚 (3 x

100 毫升) 萃取水層。在真空中濃縮合併之有機萃液。使殘留物溶於 1M NaOH 水溶液中，並以乙醚(100 毫升)洗滌。接著以 2N HCl 水溶液使水層酸化(pH 2)，並以乙醚(3 x 100 毫升)萃取。合併有機萃液，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為白色固體(1.12 克，87% 產率)。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 4.30 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 5.62 (2H, s), 6.99 (d, 1H), 7.37 (d, 1H)

熔點 125-127°C

製備 30

2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園

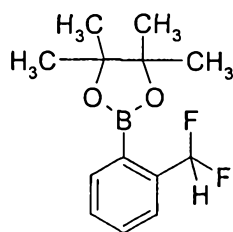


將 1-溴基-2-二氟甲氧基苯(0.5 克，2 毫莫耳)、雙(品啞可基)二硼(0.854 克，3.36 毫莫耳)、醋酸鉀(0.88 克，8.97 毫莫耳)及 1,1'-[雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II)(0.0916 克，0.112 毫莫耳)合併，且在二甲基甲醯胺(12 毫升)中攪拌。將反應燒瓶以氮滌氣 5 分鐘，然後加熱至 70°C，歷經 18 小時。使混合物冷卻，及在真空中濃縮。使殘留物於醋酸乙酯與飽和鹽水溶液之間作分液處理，接著以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得粗製標題化合物(1.15 克)。

MS m/z 271 $[\text{MH}]^+$

製備 31

2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園

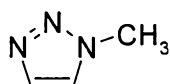


將 1-溴基-2-二氟甲苯 (2.5 克，12 毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼 (3.47 克，13.6 毫莫耳)、醋酸鉀 (3.56 克，36.2 毫莫耳) 及 1,1'-[雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯化鈾(II) (0.884 克，121 毫莫耳) 合併，且在二甲亞砜 (25 毫升) 中攪拌。將反應燒瓶以氮滌氣 5 分鐘，然後加熱至 80°C，歷經 10 小時。使混合物冷卻，並於乙醚與水之間作分液處理。藉過濾移除不溶性物質，接著，使有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得粗製標題化合物。

結構係在下一階段，於合成中被証實。

製備 32

1-甲基-1H-1,2,3-三唑

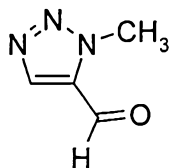


將製自鈉 (1.8 克，79.8 毫莫耳) 與甲醇 (30 毫升) 之甲醇鈉添加至 1H-1,2,3-三唑 (5 克，72.5 毫莫耳) 之經冷卻溶液中，並於 0°C 下攪拌 30 分鐘。然後逐滴添加碘甲烷 (5 毫升，79.8 毫莫耳)，並使反應物溫熱至室溫，且攪拌 24 小時。在真空中濃縮反應物，並使殘留物於二氯甲烷與 1M NaOH 水溶液之間作分液處理。使有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為黃色油 (2.5 克，42% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃): 4.11 (s, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.69 (s, 1H)

製備 33

1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧甲醛

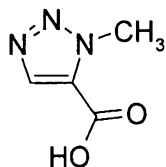


於 1-甲基-1H-1,2,3-三唑 (製備 32, 0.1 克, 1.2 毫莫耳) 在四氫呋喃 (THF, 10 毫升) 中之溶液內, 在 -78°C 下, 逐滴添加 1.6M 正-丁基鋰 (0.9 毫升, 1.4 毫莫耳), 保持溫度低於 -60°C 。將反應物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘, 然後添加二甲基甲醯胺 (0.14 毫升, 1.8 毫莫耳)。使反應物溫熱至室溫, 並攪拌 1 小時。以水使反應淬滅, 並以醋酸乙酯 (3 x 10 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以水 (3 x 10 毫升) 洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化, 以 95:5 至 100:0 二氯甲烷: 甲醇溶離, 而得標題化合物, 為黃色油 (0.04 克, 30% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 4.10 (s, 3H), 7.88 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)

製備 34

1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸



於 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧甲醛 (製備 33, 5 克, 45 毫莫耳) 與氫氧化鈉 (8.59 克, 215 毫莫耳) 在水 (120 毫升) 中之溶液內, 在 15°C 下, 逐滴添加過錳酸鉀 (5.83 克, 36.9 毫莫耳) 在水 (120 毫升) 中之溶液。將反應物在室溫下攪拌 30 分鐘, 接著加熱

至回流，歷經1小時。過濾反應物，並以濃HCl使濾液酸化至pH 3，然後以醋酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取。將合併之有機萃液以飽和鹽水溶液洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物。

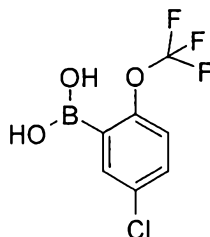
LCMS Rt = 1.72 分鐘

MS m/z 128 [MH]⁺

¹HNMR (d₄-CD₃OD): 4.31 (s, 3H), 8.14 (s, 1H)

製備 35

[5-氯基-2-(三氟甲氧基)苯基]二羥基硼烷



將三氟化硼醚化物(0.415 毫升，3.56 毫莫耳)與硼酸三甲酯(0.794 毫升，7.12 毫莫耳)在乙醚(10 毫升)中攪拌10分鐘，以當場形成二甲氧基氟基硼烷。

於4-氯基(三氟甲氧基)苯(2.0 克，10.18 毫莫耳)在無水四氫呋喃(THF，30 毫升)中之溶液內，在-78°C下，添加乙二胺四醋酸(EDTA，1.24 克，10.7 毫莫耳)，接著為第二-丁基鋰在環己烷中之1.3M溶液(7.63 毫升，10.7 毫莫耳)，並將反應物於氮氣下攪拌2小時。於此反應混合物中，在-78°C下，然後逐滴添加預先形成之二甲氧基氟基硼烷混合物。將反應物在-78°C下攪拌30分鐘，溫熱至室溫，歷經30分鐘，接著，以水(10 毫升)使反應淬滅。將反應混合物以乙醚(4 x 50 毫升)萃取。使合併之有機萃液以MgSO₄脫水乾燥，及在真空中

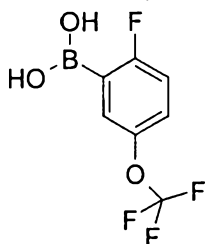
中濃縮。為純化，使殘留物溶於乙醚(10 毫升)中，並以 10% NaOH 水溶液(50 毫升)洗滌。使水層酸化，且以醋酸乙酯(3 x 40 毫升)萃取。使合併之醋酸乙酯萃液以 MgSO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物與其相應之區域異構物之混合物，為白色固體(0.862 克)。

LCMS $R_t = 1.42$ 分鐘

MS m/z 239 $[M]^-$

製備 36

[2-氟基-5-(三氟甲氧基)苯基]二羥基硼烷



將三氟化硼醚化物(0.453 毫升，3.89 毫莫耳)與硼酸三甲酯(0.867 毫升，7.77 毫莫耳)在無水四氫呋喃(THF，10 毫升)中攪拌 10 分鐘，以當場形成二甲氧基氟基硼烷。

於 4-氟基(三氟甲氧基)苯(2.0 克，11.1 毫莫耳)在無水 THF(30 毫升)中之溶液內，在 -78°C 下，添加乙二胺四醋酸(EDTA，1.36 克，11.7 毫莫耳)，接著為第二-丁基鋰在環己烷中之 1.4M 溶液(8.33 毫升，11.7 毫莫耳)，並將反應物於氮氣下攪拌 2 小時。於此反應混合物中，在 -78°C 下，然後逐滴添加預先形成之二甲氧基氟基硼烷混合物。將反應物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘，溫熱至室溫，歷經 30 分鐘，接著，以水(10 毫升)使反應淬滅。在真空中減少反應混合物之體積，接著，使殘留物溶於乙醚(10 毫升)中，並以 10% NaOH 水溶液(50 毫升)

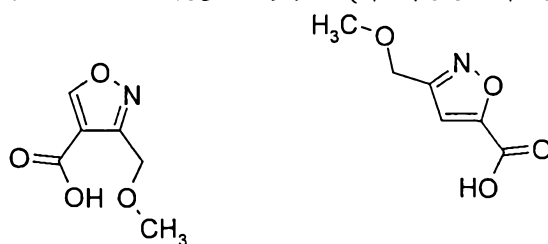
洗滌。使水層酸化，且以醋酸乙酯(3 x 40 毫升)萃取。使合併之醋酸乙酯萃液以 MgSO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為單一區域異構物(1.51 克)。

LCMS $R_t = 1.38$ 分鐘

MS m/z 223 $[M]^-$

製備 37

3-(甲氧基甲基)異呋唑-4-羧酸與3-(甲氧基甲基)異呋唑-5-羧酸



於以異呋唑區域異構物之混合物製成之3-(甲氧基甲基)異呋唑-4-羧酸甲酯與3-(甲氧基甲基)異呋唑-5-羧酸甲酯(製備38，2.0克，2.3毫莫耳)在1,4-二氧陸園(20毫升)中之溶液內，添加氫氧化鈉水溶液(0.5克，12.5毫莫耳，在5毫升水中)，並將反應物在室溫下激烈攪拌1小時。在真空中濃縮反應物，並使殘留物於第三-丁基甲基醚(80毫升)與水(30毫升)之間作分液處理。分離水層，且以濃鹽酸酸化，然後以第三-丁基甲基醚萃取。接著，使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得區域異構物之1:5混合物。使固體溶於溫熱之第三-丁基甲基醚(10毫升)中，並添加庚烷(10毫升)。使再結晶之液體在真空中濃縮，而得異呋唑區域異構物之混合物，富含所要之產物，以1:3比例獲得(0.3克，16%產率)。

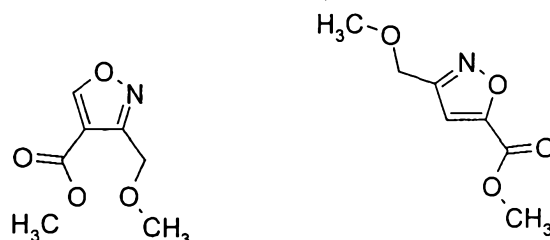
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 3.36 (s, 2.25H), 3.45 (s, 0.75H), 4.55 (s, 1.5H), 4.75 (s,

0.5H), 7.04 (s, 0.75H), 8.96 (s, 0.25H)

製備 38

3-(甲氧基甲基)異呋唑-4-羧酸甲酯與3-(甲氧基甲基)異呋唑

-5-羧酸甲酯

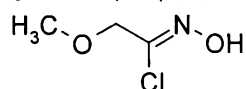


於氯化 N-羥基-2-甲氧基乙醯亞胺 (製備 39, 2.0 克, 16.19 毫莫耳) 與丙炔酸甲酯 (3 毫升, 33.0 毫莫耳) 在甲苯 (20 毫升) 中之經冷卻溶液內, 逐滴添加二異丙基乙胺 (3 毫升, 17.0 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 1 小時。將第三-丁基甲基醚 (50 毫升) 與水 (50 毫升) 添加至混合物中, 並以 2M 鹽酸調整水層之 pH 值至 pH 1-2。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 而得標題化合物, 為異呋唑區域異構物之不可分離混合物 (2.0 克, 72% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3): 3.41 (s, 2.55H), 3.48 (s, 0.45H), 3.89 (s, 2.55H), 3.98 (s, 0.45H), 4.59 (s, 1.7H), 4.79 (s, 0.3H), 7.06 (s, 0.84H), 8.90 (s, 0.15H)

製備 39

氯化 N-羥基-2-甲氧基乙醯亞胺



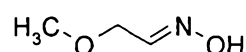
於甲氧基乙醛肟 (製備 40, 1.5 克, 16.84 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (7 毫升) 中之經冷卻溶液內, 添加 N-氯基琥珀醯亞胺 (2.3 克, 17.22 毫莫耳), 並將反應物於室溫下攪拌 1 小時。在

真空中濃縮反應物，並使殘留物於第三-丁基甲基醚(100 毫升)與水(50 毫升)之間作分液處理。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為無色油(2.0 克，96% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.4 (s, 3H), 4.2 (s, 2H), 8.61 (br s, 1H)

製備 40

甲氧基乙醛肟

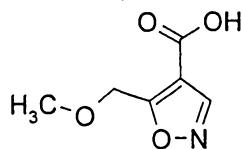


於甲氧基乙醛二甲基縮醛(5 克，41.63 毫莫耳)在甲醇(20 毫升)中之溶液內，添加羥胺鹽酸鹽(2.9 克，41.73 毫莫耳)在水(10 毫升)中之溶液。將反應物在室溫下攪拌 18 小時。接著於反應物中，添加氫氧化鈉水溶液(1.67 克，41.6 毫莫耳，在 10 毫升水中)，並在室溫下攪拌 3 小時。於真空中移除甲醇，且以濃鹽酸使混合物酸化至 pH 5-6，然後以第三-丁基甲基醚萃取，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為 E/Z 異構物之 1.5:1 混合物(2.64 克，71% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.4 (m, 3H), 4.05 (d, 1.2H), 4.3 (d, 0.8H), 6.9 (t, 0.4H), 7.5 (t, 0.6H), 8.55 (br s, 0.6H), 8.85 (br s, 0.4H)

製備 41

5-(甲氧基甲基)異呋唑-4-羧酸



將 5-(甲氧基甲基)異呋唑-4-羧酸甲酯(製備 42，1.8 克，11 毫莫耳)在濃鹽酸(2 毫升)、醋酸(2 毫升)及水(2 毫升)之 1:1:1

混合物中，於回流下攪拌6小時。添加丙酮(6毫升)，並使混合物在真空中濃縮。將固體殘留物以醋酸乙酯研製，及在真空中濃縮濾液，而得標題化合物，為灰白色固體(1.4克，85%產率)。

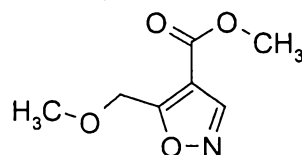
LCMS Rt = 0.86 分鐘

MS m/z 157 [MH]⁺

¹HNMR (CDCl₃) : 3.52 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 8.61 (s, 1H)

製備 42

5-(甲氧基甲基)異噁唑-4-羧酸甲酯



於2-[(二甲胺基)亞甲基]-4-甲氧基-3-酮基丁酸甲酯(製備43，5.2克，26毫莫耳)在甲醇(55毫升)中之溶液內，添加羥胺鹽酸鹽(1.8克，25.8毫莫耳)，並將反應物於回流下攪拌7小時。在真空中濃縮反應物。使固體殘留物藉由以醋酸乙酯研製而純化，獲得標題化合物，為固體(3.6克，18%產率)。

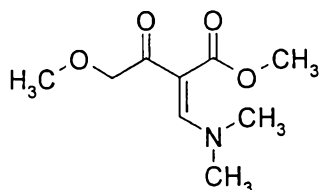
¹HNMR (CDCl₃) : 3.48 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 8.53 (s, 1H)

LCMS Rt = 1.06 分鐘

MS m/z 172 [MH]⁺

製備 43

2-[(二甲胺基)亞甲基]-4-甲氧基-3-酮基丁酸甲酯

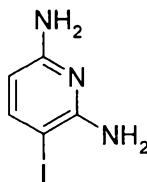


將4-甲氧基乙醯醋酸甲酯(9毫升，70毫莫耳)添加至二甲基甲醯胺二甲基縮醛(18.8毫升，139毫莫耳)中，並將反應物在90°C下攪拌2小時，然後冷卻至室溫，並攪拌18小時。在真空中濃縮反應物，及藉矽膠管柱層析純化，以70:30至100:0醋酸乙酯：庚烷溶離，而得標題化合物，為油狀物(7.68克，50%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.87 (br s, 3H), 3.25 (br s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 7.74 (s, 1H)

製備 44

3-碘-吡啶-2,6-二胺



44a) 於2,6-二胺基吡啶(20克，0.18莫耳)在2-甲基-四氫呋喃(400毫升)中之溶液內，添加碳酸鉀(25.3克，0.18莫耳)。於此懸浮液中，逐滴添加碘(46.6克，0.18莫耳)在2-甲基-四氫呋喃(100毫升)中之溶液，歷經1小時。將反應物在室溫下攪拌2小時。經過矽藻土墊過濾反應物，並收集濾液，且以水(200毫升)與飽和硫代硫酸鈉水溶液洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，與二氯甲烷一起共沸，而得淡褐色固體。將固體在甲醇(500毫升)中攪拌15分鐘。過濾此懸浮液，並收集濾液，及在真空中濃縮。將殘留物與甲醇(50毫升)再一起攪拌15分鐘。藉過濾收集固體，並乾燥，提供14.3克灰白色固體。使濾液在真空中濃縮，且再

一次與甲醇(15 毫升)一起攪拌。過濾所形成之固體，提供 12.2 克固體。將此兩種批料合併，而得 26.5 克標題化合物 (62%)。

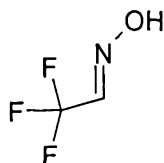
^1H NMR (d_6 -DMSO): 5.42 (s, 2H), 5.56 (d, 2H), 5.65 (s, 2H), 7.36 (d, 1H).

44b) 3-碘-吡啶-2,6-二胺亦可根據下述方法製成：

於工業用甲醇變性酒精(在乙醇中之 3-5% 甲醇，200 毫升)與三乙胺(25.4 毫升，183 毫莫耳)之溶液中，添加 2,6-二胺基吡啶(20 克，183 毫莫耳)，並將內含物攪拌 30 分鐘，以獲得溶液。然後逐滴添加碘(46.5 克，183 毫莫耳)在工業用甲醇變性酒精(300 毫升)中之溶液，歷經 2.5-3.5 小時，保持溫度於 25°C 下，並將反應物再攪拌 2 小時。添加硫代硫酸鈉之 10% w/v 水溶液(20 克，在 200 毫升水中)，並將反應物攪拌 1.5 小時。過濾此懸浮液，及使有機物在真空中，於 40°C 下濃縮，並添加水，以保持體積在 10 毫升/克與 25 毫升/克之間，直到移除所有乙醇為止，並造成米黃色懸浮液。過濾此懸浮液，及乾燥，以提供標題化合物(55%)。

製備 45

三氟-乙醛肟



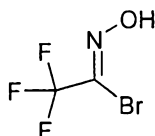
於三氟乙醛甲基半縮醛(10 克，77 毫莫耳)與羥胺鹽酸鹽(5.50 克，79 毫莫耳)在甲醇(15 毫升)與水(35 毫升)中之溶液內，在 0°C 下，慢慢添加氫氧化鈉(50% 水溶液)(18 毫升)。然後，使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌 16 小時。添加庚

烷(50 毫升)，並分離液層。接著，藉由添加鹽酸(6M 水溶液)(30 毫升)使水層酸化，然後以乙醚(2 x 100 毫升)萃取。合併有機萃液，且以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在大氣壓力下蒸發，而得粗製標題化合物，為 1:2 醚化物，為無色油(16.77 克，含有 7.5 克肟，86.3%)。採取物質，無需進一步純化。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): 7.45-7.50 (m, 1H), 9.58 (s, 1H).

製備 46

溴化 (1Z)-2,2,2-三氟-N-羥基乙醯亞胺

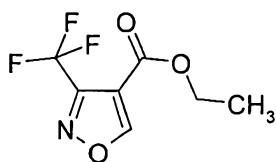


於三氟-乙醛肟(製備 45，16.77 克 2:1 醚化物，含有 7.5 克，66.3 毫莫耳肟)在無水 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)中之冰冷溶液內，逐滴添加 N-溴基琥珀醯亞胺(12 克，67 毫莫耳)在無水 N,N-二甲基甲醯胺(20 毫升)中之溶液，歷經 45 分鐘期間。然後，使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌 4 小時。添加乙醚(150 毫升)與水(100 毫升)，並分離液層。使有機層以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在大氣壓力下蒸發，而得粗製標題化合物，為 1:1.5 醚化物，為黃色油(17.4 克，含有 12.0 克肟，94%)。採取物質，無需進一步純化。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3): 8.02 (s, 1H).

製備 47

3-三氟甲基-異噁唑-4-羧酸乙酯

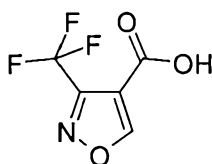


於丙烯酸二甲胺基酯(5.0 克，35 毫莫耳)在甲苯(50 毫升)中之溶液內，逐滴添加溴-肟(製備 46，6.0 克加上醚，31 毫莫耳)，並將所形成之溶液在室溫下攪拌三小時。使反應混合物蒸發至乾涸，然後添加第三-丁基甲基醚(60 毫升)與水(20 毫升)。分離液層，並將有機層以稀鹽酸(20 毫升)、接著水(20 毫升)及鹽水(10 毫升)洗滌。然後，使有機離份以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發，而得標題化合物，為橘色/褐色油(4.65 克，72%)。採取物質，無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.35 (t, 3H), 4.36 (q, 2H), 9.03 (s, 1H).

製備 48

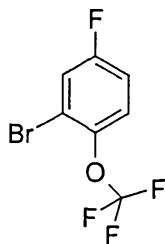
3-三氟甲基-異噁唑-4-羧酸



將 3-三氟甲基-異噁唑-4-羧酸乙酯(製備 47，1.00 克，4.78 毫莫耳)、冰醋酸(4 毫升)、濃鹽酸(2 毫升，20 毫莫耳)及水(2 毫升，200 毫莫耳)一起加熱，並在 70°C 下攪拌 2 小時。藉在真空中蒸發移除溶劑，並使殘留物在室溫下留置 16 小時。添加水(40 毫升)與第三-丁基甲基醚(80 毫升)，並分離液層。將有機層以稀鹽酸(20 毫升)洗滌，然後以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發，而得標題化合物，為褐色膠質(70 毫克，8%)。採取物質，無需進一步純化。

製備 49

[2-(三氟甲氧基)-5-氟基-1-溴基]苯



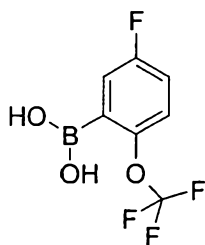
在 0°C 下，於 3-溴基-4-三氟甲氧基苯胺 (30 克，0.12 莫耳) 在鹽酸 (6N 水溶液) (300 毫升) 中之經攪拌溶液內，逐滴添加亞硝酸鈉 (9.7 克，0.14 莫耳) 在水 (30 毫升) 中之溶液。將所形成之混合物在 0-5°C 下攪拌 1 小時，直到反應系統變成透明為止。然後逐滴添加四氟基二羥基硼烷 (40% 水溶液) (90 毫升)，歷經 15 分鐘。將所形成之混合物於 0-5°C 下再攪拌 1 小時，接著過濾。將濾餅以冷水 (100 毫升) 與乙醚 (100 毫升) 洗滌，然後在真空中乾燥，獲得鉸四氟硼酸鹽，為白色固體 (35 克，84%)。接著，將此固體 (8.5 克，0.024 莫耳) 慢慢地加熱至 140°C，且於氮大氣下，在此溫度下保持 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫，及在減壓下蒸餾，而得標題化合物，為無色油 (4.86 克，78%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.02-7.09 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H).

LCMS (30 分鐘) $R_t = 6.9$ 分鐘 MS m/z 258 $[\text{MH}^+]$

製備 50

[2-(三氟甲氧基)-5-氟苯基]二羥基硼烷



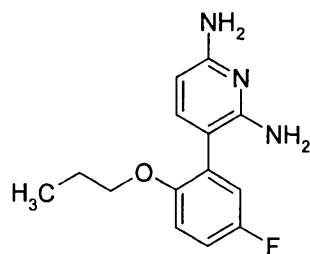
於氮大氣及 -10°C 下，將異丙基溴化鎂之溶液(在四氫呋喃中之 2M 溶液) (83 毫升，0.166 莫耳) 逐滴添加至 2-(三氟甲氧基)-5-氟基-1-溴苯(製備 49，27.6 克，0.107 莫耳)在無水四氫呋喃(125 毫升)中之經攪拌溶液內。將所形成之混合物於室溫下攪拌 2 小時。然後在 -10°C 下，逐滴添加硼酸三異丙酯(26.1 克，0.139 莫耳)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌 16 小時。在 0°C 下逐滴添加鹽酸(1N 水溶液)(100 毫升)，並將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。添加醋酸乙酯(150 毫升)，並分離液層，將水層以醋酸乙酯(2 x 150 毫升)進一步萃取。合併有機萃液，及在真空中濃縮。使殘留物溶於氫氧化鉀(10% 水溶液)(50 毫升)中，並以乙醚(2 x 150 毫升)萃取。藉由添加鹽酸(1N 水溶液)(100 毫升)使已分離之水層酸化至 pH~4，並以醋酸乙酯(3 x 150 毫升)萃取。使合併之有機萃液以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發，而得灰白色固體。藉預備之 HPLC 純化，獲得標題化合物，為灰白色固體(5.82 克，24%)。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 7.23-7.32 (m, 3H), 7.53-7.55 (m, 1H), 8.36 (br s, 1H).

MS m/z 223 [MH]-

製備 51

3-(5-氟基-2-丙氧基苯基)-吡啶-2,6-二胺



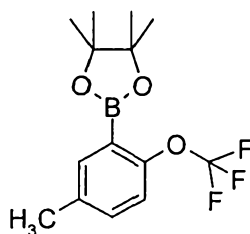
於 3-碘基吡啶-2,6-二胺 (製備 44, 1.5 克, 6.38 毫莫耳) 在乙醇 (5 毫升) 與水 (5 毫升) 中之懸浮液內, 添加 5-氟基-2-丙氧基苯基二羥基硼烷 (1.6 克, 8.10 毫莫耳) 與碳酸鈉 (744 毫克, 7.02 毫莫耳), 接著, 將漿液在室溫及氮氣下攪拌 10 分鐘。添加鈹 (0) 雙 (二苯亞甲基丙酮) (0.088 克, 0.153 毫莫耳) 與三-第三-丁基膦 (在甲苯中之 1M 溶液, 1.28 毫升, 1.28 毫莫耳), 並將反應物在 80°C 下加熱 6 小時, 然後在真空中濃縮。使殘留物溶於醋酸乙酯 (100 毫升) 中, 並以水 (3 x 50 毫升), 接著以鹽水 (50 毫升) 洗滌, 然後以無水 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化, 以 1:9 至 8:2 醋酸乙酯: 庚烷溶離, 而得標題化合物, 為黃色泡沫物 (0.591 克, 35% 產率)。

LCMS (2 分鐘) $R_t = 0.98$ 分鐘, MS m/z 262 $[\text{MH}]^+$

^1H NMR (d_6 -DMSO): 0.88 (t, 3H), 1.57-1.66 (m, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.87 (br s, 2H), 5.50 (br s, 2H), 5.77 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H)

製備 52

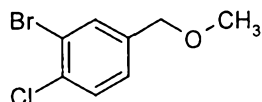
2-[5-甲基-2-(三氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園



將 1-溴基-5-甲基-2-三氟甲氧基苯 (1.0 克, 3.92 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼 (1.49 克, 5.88 毫莫耳)、醋酸鉀 (1.54 克, 15.7 毫莫耳) 及 1,1'-[雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯化鈣 (II) (0.287 克, 0.392 毫莫耳) 合併, 且在二甲亞砜 (25 毫升) 中攪拌。將反應燒瓶以氮滌氣 5 分鐘, 然後加熱至 100°C, 歷經 10 小時。使混合物冷卻, 並於第三-丁基甲基醚 (100 毫升) 與水 (100 毫升) 之間作分液處理。藉過濾移除不溶性物質, 接著, 使有機萃液以無水 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中蒸發, 而得粗製標題化合物, 為褐色油 (895 毫克, 76%)。將物質取至下一階段, 無需進一步純化。

製備 53

2-溴基-1-氯基-4-甲氧基甲基-苯



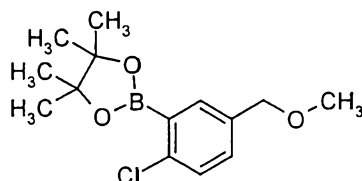
於 4-氯基-3-溴苯基-甲醇 (引述於 Amgen 專利 WO03099776 中) (900 毫克, 4.06 毫莫耳) 在 2-甲基-四氫呋喃 (15 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加氫氧化鉀 (912 毫克, 16.3 毫莫耳), 並將所形成之懸浮液於室溫下攪拌 30 分鐘。接著添加碘甲烷 (1.01 毫升, 4.00 毫莫耳), 並將反應物在室溫下攪拌 16 小時。LCMS 顯示反應不完全。添加氫氧化鉀 (912 毫克, 16.3 毫莫耳), 並將所形成之混合物攪拌 5 分鐘, 然後添加另外之碘甲烷

(4.04 毫升，16 毫莫耳)，並在室溫下持續攪拌 3 小時。添加醋酸乙酯 (60 毫升) 與飽和鹽水溶液 (30 毫升)，並分離液層。將有機萃液以飽和鹽水溶液 (2 x 30 毫升) 再洗滌，接著以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發，而得粗製標題化合物，為黃色油 (901 毫克，94%)。

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3.40 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 5.50 (br s, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (s, 1H).

製備 54

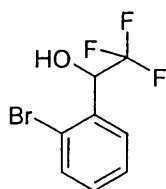
2-(2-氯基-5-甲氧基甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圓



將 2-溴基-1-氯基-4-甲氧基甲基-苯 (製備 53，901 毫克，3.83 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼 (1.46 克，5.74 毫莫耳)、醋酸鉀 (1.50 克，15.3 毫莫耳) 及 1,1'-[雙(二苯基膦基)-二環戊二烯鐵] 二氯鈣 (II) (0.280 克，0.383 毫莫耳) 合併，且在二甲亞砜 (10 毫升) 中攪拌。將反應燒瓶以氮滌氣 5 分鐘，然後加熱至 100°C ，歷經 14 小時。使混合物冷卻，並於醋酸乙酯 (150 毫升) 與飽和鹽水溶液 (100 毫升) 之間作分液處理。藉過濾移除不溶性物質，接著，使有機萃液以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發，而得粗製標題化合物，為黑色油 (1.97 克，>100%)。將物質取至下一階段，無需進一步純化。

製備 55

1-(2-溴苯基)-2,2,2-三氟-乙醇

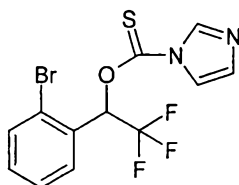


在 0°C 下，於 2-溴基苯甲醛 (27.0 克，146.5 毫莫耳) 與三甲基矽烷基-三氟甲烷 (25.0 克，175.8 毫莫耳) 在四氫呋喃 (300 毫升) 中之溶液內，逐滴添加氟化四丁基銨 (1M，在四氫呋喃中，5 毫升，5 毫莫耳)。於添加後，將混合物於室溫下攪拌 2 小時。添加另外之氟化四丁基銨水合物 (49.0 克，175.8 毫莫耳)，並將混合物攪拌 30 分鐘。在真空中蒸發溶劑。使殘留物溶於二氯甲烷 (200 毫升) 中，且以鹽酸 (2N 水溶液) (4 x 100 毫升) 洗滌。分離有機層，以 Na₂CO₃ (10% 水溶液) (50 毫升) 洗滌，以無水 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發，而得粗製標題化合物，為黃色油 (45.0 克，~100%)。

¹H NMR (CDCl₃): 4.79 (br s, 1H), 5.58 (q, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.63 (d, 1H).

製備 56

咪唑-1-碳硫代酸 O-[1-(2-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基]-酯



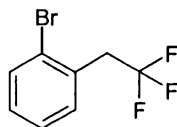
於氮大氣下，將硫代光氣 (24.0 克，210.0 毫莫耳) 分次添加至咪唑 (57.0 克，840.0 毫莫耳) 在 1,2-二氯乙烷 (500 毫升) 中之經激烈攪拌懸浮液內。於添加後，將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。在室溫下添加 1,2-二氯乙烷 (100 毫升) 中之 1-(2-溴苯基)-2,2,2-三氟-乙醇 (製備 55，46 克，粗製，約 140 毫莫耳)。

耳)。於添加後，將混合物於回流下加熱10分鐘。使反應混合物冷卻，然後在真空中蒸發溶劑。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，以石油醚，接著以石油醚：醋酸乙酯(10:1)溶離，而得標題化合物，為黃色油(41.5克，81%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.09 (s, 1H), 7.19 (q, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 8.39 (s, 1H).

製備 57

1-溴基-2-(2,2,2-三氟乙基)-苯

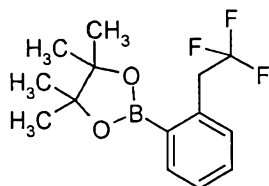


將咪唑-1-碳硫代酸 O-[1-(2-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基]-酯(製備 56，27.0克，73.8毫莫耳)在甲苯(400毫升)中之溶液於回流下加熱，並以三份氫化三-正-丁基錫處理：首先22克(75.6毫莫耳)，在30分鐘後，另外10克(34.4毫莫耳)，及30分鐘後，最後11克(37.8毫莫耳)。於添加後，將混合物於回流下再加熱30分鐘。使反應混合物冷卻，接著，使產物在25 Pa，60-100 $^{\circ}\text{C}$ 下蒸餾，而得標題化合物，為無色油(17.0克，59%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 3.59 (q, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.57 (d, 1H).

製備 58

4,4,5,5-四甲基-2-[2-(2,2,2-三氟乙基)-苯基]-[1,3,2]二氧硼伍圈



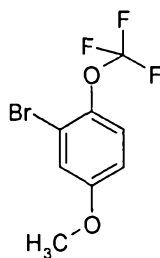
使化合物 1-溴基-2-(2,2,2-三氟乙基)-苯(製備 57, 15.0 克, 粗製, 約 27.6 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼(10.5 克, 41.4 毫莫耳)、醋酸鉀(8.1 克, 82.8 毫莫耳)及 1,1'-[雙(二苯基膦基)-二環戊二烯鐵]二氯化鈾(II) (0.5 克, 0.68 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (200 毫升) 中之混合物脫氣三次, 並在 80-90°C 下加熱 14 小時。使反應混合物冷卻, 然後在真空中移除溶劑。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化, 以石油醚溶離, 而得標題化合物, 為淡黃色油 (5.3 克, 67%)。

MS m/z 304.1 $[M+NH_4]^+$

1H NMR ($CDCl_3$): 1.37 (s, 12H), 3.86 (q, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.88 (d, 1H).

製備 59

2-溴基-4-甲氧基-1-三氟甲氧基-苯

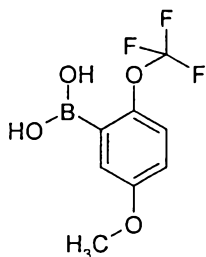


在氮大氣下, 於 3-溴基-4-三氟甲氧基-酚 (20.0 克, 82.6 毫莫耳) 與碳酸鉀 (46.3 克, 330.4 毫莫耳) 在丙酮 (600 毫升) 中之經攪拌懸浮液內, 逐滴添加碘甲烷 (46.9 克, 330.4 毫莫耳)。將所形成之混合物於回流下攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 然後過濾, 及在真空中蒸發濾液, 而得標題化合物, 為無色油 (19.8 克, 93%)。

1H NMR ($CDCl_3$): 3.73 (s, 3H), 6.78 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H).

製備 60

5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)-苯基二羥基硼烷

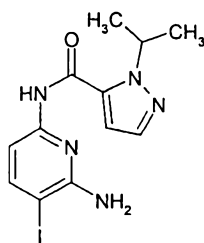


於 2-溴基-4-甲氧基-1-三氟甲氧基-苯 (製備 59, 19.0 克, 73.9 毫莫耳) 在無水四氫呋喃 (400 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加正-丁基鋰 (在己烷中之 2.5M 溶液, 44.2 毫升, 110.9 毫莫耳), 同時在氮大氣下保持溫度低於 -70°C 。將所形成之溶液在 -70°C 下攪拌 1 小時。添加硼酸三異丙酯 (20.9 克, 110.9 毫莫耳), 並將混合物於 -70°C 下再攪拌 2 小時。以飽和氯化銨水溶液 (400 毫升) 使反應混合物淬滅。藉由添加鹽酸 (1N 水溶液) 使所形成之混合物酸化至 pH~5。分離液層, 且將有機層以水 (200 毫升) 洗滌, 然後以無水 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中蒸發。使殘留物藉由自醋酸乙酯: 石油醚 (2 毫升: 50 毫升) 再結晶而純化, 獲得標題化合物, 為白色固體 (7.5 克, 43%)。

^1H NMR (d_6 -DMSO): 3.76 (s, 3H), 6.99 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 8.36 (s, 2H).

製備 61

N-(6-氨基-5-碘基吡啶-2-基)-1-異丙基-1H-吡唑-5-羧醯胺



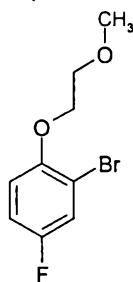
方法 A，使用 3-碘-吡啶-2,6-二胺(製備 44)、1.6 當量二甲基吡啶及 1.5 當量氯化鎢，製自 2-異丙基-2H-吡唑-3-羧酸。藉由以甲醇：醋酸乙酯 1:2 研製而純化，獲得標題化合物，為無色油(608 毫克，38%)。

LCMS Rt = 3.10 分鐘，MS m/z 372 [MH]⁺

¹HNMR (CDCl₃): 1.50 (d, 6H), 4.80 (br s, 2H), 5.45-5.52 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.00 (br s, 1H).

製備 62

2-溴基-4-氟基-1-(2-甲氧基乙氧基)-苯



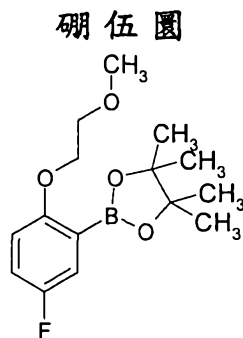
於 2-溴基-4-氟基酚(1.2 克，6.28 毫莫耳)在乙腈(10 毫升)中之溶液內，添加碳酸鉀(2.78 克，20 毫莫耳)與 2-溴乙基甲基醚(0.85 毫升，9.5 毫莫耳)。將所形成之溶液加熱至回流，歷經 16 小時。使反應混合物冷卻，然後在真空中濃縮。添加第三-丁基-二甲基醚(20 毫升)與氫氧化鈉(1M 水溶液)(10 毫升)，並分離液層。將有機層以飽和鹽水溶液(10 毫升)洗滌，接著以無水 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發。於矽膠上藉管柱層析純化，以庚烷至庚烷：醋酸乙酯(9:1)溶

離，獲得標題化合物，為無色油(1.03 克，66%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.46 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H).

製備 63

2-[5-氟基-2-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧



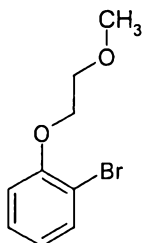
使 2-溴基-4-氟基-1-(2-甲氧基乙氧基)-苯(製備 62，1.0 克，4.01 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼(1.27 克，5.02 毫莫耳)、醋酸鉀(1.58 克，16.1 毫莫耳)及 1,1'-[雙(二苯基膦基)-二環戊二烯鐵]二氯化鈹(II) (0.29 克，0.39 毫莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)中之混合物脫氣三次，並在 100°C 下加熱 14 小時。使反應混合物冷卻，然後在真空中移除溶劑。將粗產物以第三-丁基-二甲基醚(30 毫升)稀釋，並經過 arbocelTM 過濾。將濾液以水(10 毫升)，接著以飽和鹽水溶液(10 毫升)洗滌，然後以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥。過濾溶液，接著在真空中蒸發，而得粗製標題化合物，為深褐色油。使其溶於第三-丁基-二甲基醚：庚烷(10 毫升：10 毫升)中，且以碳酸氫鈉(水溶液)洗滌，以移除微量殘留 N,N-二甲基甲醯胺。這獲得標題化合物，為褐色油(975 毫克，82%)。採取物質，無需進一步純化。

MS m/z 297 $[MH]^+$

1H NMR ($CDCl_3$): 1.31 (s, 12H), 3.44 (s, 3H), 3.74 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H).

製備 64

2-溴基-1-(2-甲氧基乙氧基)-苯

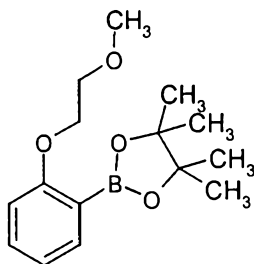


將乙腈(20 毫升)中之2-溴酚(4.03 克，23.0 毫莫耳)按關於製備 62 處理，而得粗製標題化合物，為褐色油(2.8 克，62%)。

1H NMR ($CDCl_3$): 3.47 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 6.82 (dt, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.23 (dt, 1H), 7.51 (dd, 1H).

製備 65

2-[2-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍圈

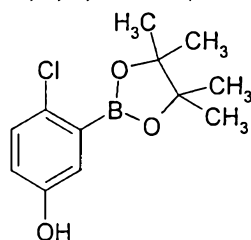


將2-溴基-1-(2-甲氧基乙氧基)-苯(製備 64，1.7 克，7.36 毫莫耳)按關於製備 63 處理，而得標題化合物，為褐色油(1.50 克，73%)。採取物質，無需進一步純化。

1H NMR ($CDCl_3$): 1.32 (s, 12H), 3.47 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.93 (dt, 1H), 7.34 (dt, 1H), 7.63 (dd, 1H).

製備 66

2-[2-氯基-5-羥苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍圓



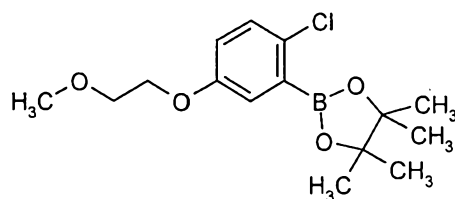
將2-氯基-5-羥苯基二羥基硼烷(2.00克，11.6毫莫耳)與2,3-丁二醇，2,3-二甲基-，六水合物(1.65克，13.9毫莫耳)在四氫呋喃(110毫升)中，於室溫下一起攪拌15小時。於真空中移除溶劑，並添加二氯甲烷(20毫升)。將此溶液以水(3 x 20毫升)洗滌。使有機萃液在真空中蒸發，而得粗製標題化合物，為無色油(2.7克，91%)。採取物質，無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.34 (s, 12H), 4.62 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.19 (d, 1H).

製備 67

2-[2-氯基-5-(2-甲氧基乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧

硼伍圓

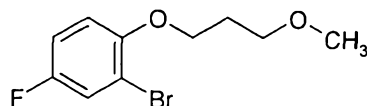


將甲烷磺酸2-甲氧基乙酯(70.5毫克，0.50毫莫耳)與2-[2-氯基-5-羥苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍圓(製備66，100毫克，0.42毫莫耳)在N,N-二甲基乙醯胺(4毫升)中一起攪拌。添加碳酸鉀(58毫克，0.42毫莫耳)，並將所形成之溶液加熱至100°C，歷經10小時。使反應混合物冷卻，然後，以水(10毫升)使反應淬滅，並以醋酸乙酯(10毫升)萃取。使有

機層以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發，而得粗製標題化合物。採取物質，無需進一步純化。

製備 68

2-溴基-4-氟基-1-(2-甲氧基丙氧基)-苯

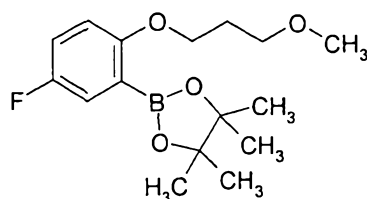


將乙腈(10 毫升)中之 2-溴基-4-氟基酚(950 毫克，4.97 毫莫耳)與 1-溴基-3-甲氧基丙烷(1000 毫克，6.53 毫莫耳)按關於製備 62 處理，而得粗製標題化合物，為黃色油(1.16 克，88%)。
 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.90-1.98 (m, 2H) 3.23 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 4.06 (t, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H).

製備 69

2-[4-氟基-2-(3-甲氧基丙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧

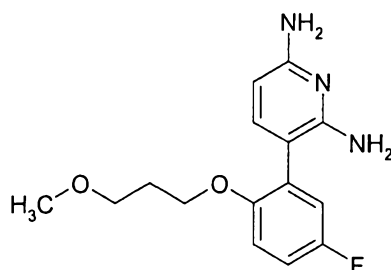
硼伍圈



將 2-溴基-4-氟基-1-(2-甲氧基丙氧基)-苯(製備 68，1.15 克，4.37 毫莫耳)按關於製備 63 處理，而得標題化合物，為深綠色油(1.55 克，>100%)。採取物質，無需進一步純化。
 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.26 (s, 12H), 1.86-1.92 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 6.94 (dd, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H).

製備 70

3-[5-氟基-2-(3-甲氧基丙氧基)-苯基]-吡啶-2,6-二胺



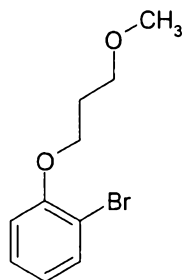
將 2-[4-氟基-2-(3-甲氧基丙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍圈 (製備 69, 581 毫克, 1.87 毫莫耳) 按關於製備 51 處理, 而得標題化合物, 為褐色油 (142 毫克, 57%)。

LCMS (2 分鐘) $R_t = 0.92$ 分鐘, MS m/z 292 $[MH]^+$

1H NMR ($CDCl_3$): 1.89-1.95 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.25 (br s, 2H), 4.36 (br s, 2H), 5.98 (d, 1H), 6.89-6.98 (m, 3H), 7.16 (d, 1H).

製備 71

2-溴基-1-(2-甲氧基丙氧基)-苯

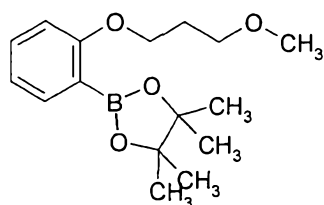


將乙腈 (10 毫升) 中之 2-溴酚 (861 毫克, 4.97 毫莫耳) 與 1-溴基-3-甲氧基丙烷 (1000 毫克, 6.53 毫莫耳) 按關於製備 62 處理, 而得粗製標題化合物, 為無色液體 (1.23 克, 101%)。

1H NMR (d_6 -DMSO): 1.90-1.98 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.86 (dt, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.55 (dd, 1H).

製備 72

2-[2-(3-甲氧基丙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍圈

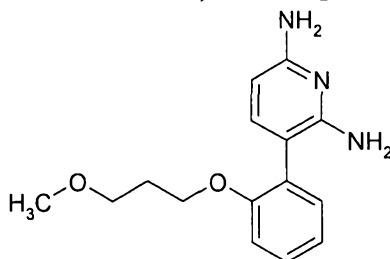


將 2-溴基-1-(2-甲氧基丙氧基)-苯 (製備 71, 1.11 克, 4.53 毫莫耳) 按關於製備 63 處理, 而得標題化合物, 為深綠色油 (1.42 克, >100%)。採取物質, 無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.26 (s, 12H), 1.86-1.92 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H).

製備 73

3-[2-(3-甲氧基丙氧基)-苯基]-吡啶-2,6-二胺



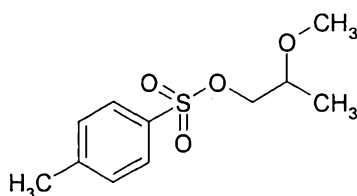
將 2-[2-(3-甲氧基丙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園 (製備 72, 684 毫克, 2.34 毫莫耳) 按關於製備 51 處理, 而得標題化合物, 為褐色固體 (217 毫克, 75%)。

LCMS (2 分鐘) R_t = 0.90 分鐘, MS m/z 274 $[\text{MH}]^+$

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.80-1.87 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.78 (d, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H).

製備 74

甲苯-4-磺酸-2-甲氧基丙醚

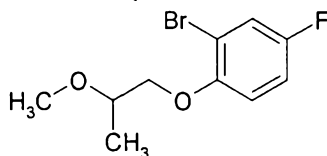


於 2-甲氧基-丙-1-醇 (1.70 克，18.86 毫莫耳) 在二氯甲烷 (20 毫升) 中之經攪拌溶液內，分次添加 2,6-二甲基吡啶 (4.38 毫升，37.9 毫莫耳)，接著為氯化對-甲苯磺鹽 (4320 毫克，22.6 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 72 小時。在真空中蒸發溶劑，然後添加醋酸乙酯 (100 毫升) 與飽和檸檬酸 (水溶液) (100 毫升)。分離液層，並將有機萃液以另外之飽和檸檬酸 (水溶液) (2 x 40 毫升) 洗滌。接著，以飽和碳酸氫鈉 (水溶液) (50 毫升) 洗滌有機萃液，然後以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發，而得粗製標題化合物 (4.51 克，56%)。採取物質，無需進一步純化。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.08 (d, 3H), 2.42 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.77 (d, 2H).

製備 75

2-溴基-4-氟基-1-(2-甲氧基丙氧基)-苯



於 2-溴基-4-氟基酚 (790 毫克，4.14 毫莫耳) 在乙腈 (12 毫升) 中之溶液內，添加乙腈 (6 毫升) 中之碳酸鉀 (1.43 克，10.3 毫莫耳) 與甲苯-4-磺酸-2-甲氧基丙醚 (製備 74，2.32 克，5.0 毫莫耳)。將所形成之溶液加熱至回流，歷經 16 小時。使反應混合物冷卻，然後在真空中濃縮。添加第三-丁基-二甲基醚

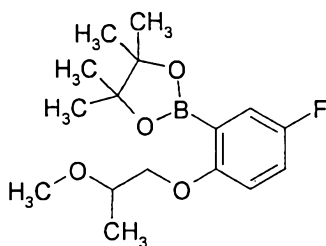
(100 毫升)與飽和碳酸氫鈉(水溶液)(100 毫升)，並分離液層。將有機層以另外之飽和碳酸氫鈉(水溶液)(50 毫升)，接著以水(20 毫升)洗滌。然後，使有機層以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發。於矽膠上藉管柱層析純化，以庚烷：甲苯(9:1)至甲苯(100%)溶離。使類似溶離份在真空中蒸發，接著與醋酸乙酯共沸，而得標題化合物，為無色油(475 毫克，31%)。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.15 (d, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H).

製備 76

2-[5-氟基-2-(2-甲氧基丙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧

硼伍圖



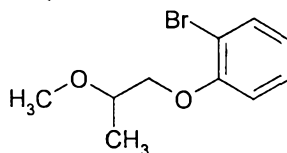
使 2-溴基-4-氟基-1-(2-甲氧基丙氧基)-苯(製備 75, 475 毫克, 1.30 毫莫耳)、雙(品啞可基)二硼(420 毫克, 1.66 毫莫耳)、醋酸鉀(500 毫克, 5.16 毫莫耳)及 1,1'-[雙(二苯基膦基)-二環戊二烯鐵]二氯鈹(II)(95 毫克, 0.13 毫莫耳)在 N,N -二甲基甲醯胺(4 毫升)中之混合物脫氣三次，並在 100°C 下加熱 8 小時。使反應混合物冷卻，然後在真空中移除溶劑。將粗產物以第三-丁基-二甲基醚(60 毫升)與飽和鹽水溶液(30 毫升)稀釋，然後經過 $\text{arboceI}^{\text{TM}}$ 過濾。將有機層以水(10 毫升)，接著以飽和鹽水溶液(10 毫升)洗滌，然後以無水 MgSO_4 脫水乾燥。過濾

溶液，接著在真空中蒸發，而得粗製標題化合物，為深褐色油(577 毫克，>100%)。採取物質，無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.20 (d, 3H), 1.30 (s, 12H), 3.30 (s, 3H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H).

製備 77

2-溴基-1-(2-甲氧基丙氧基)-苯

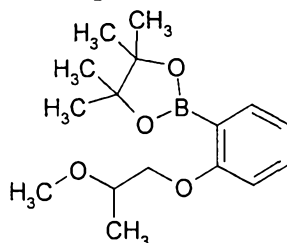


將 2-溴酚(790 毫克，4.14 毫莫耳)在乙腈(6 毫升)中之溶液按關於製備 75 處理，而得標題化合物，為無色油(580 毫克，56%)。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.20 (d, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.62-3.70 (m, 1H), 4.00 (d, 2H), 6.90 (dt, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.30 (dt, 1H), 7.55 (dd, 1H).

製備 78

2-[2-(2-甲氧基丙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍圈

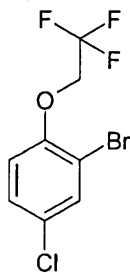


將 2-溴基-1-(2-甲氧基丙氧基)-苯(製備 77，580 毫克，2.31 毫莫耳)按關於製備 76 處理，而得粗製標題化合物，為深褐色油(1.02 克，>100%)。採取物質，無需進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.10 (d, 3H), 1.25 (s, 12H), 3.35 (s, 3H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.45 (d, 1H).

製備 79

2-溴基-4-氯基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯



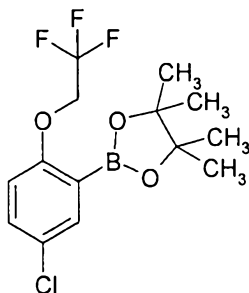
於2-溴基-4-氯酚(3.38克，16.3毫莫耳)在無水1-甲基-2-四氫吡咯酮(25毫升)中之經攪拌溶液內，在氮大氣下，添加碳酸鉍(8.0克，24.4毫莫耳)。使混合物冷卻至0℃，然後逐滴添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(3.78克，16.3毫莫耳)，歷經2分鐘。使反應物溫熱至室溫，並攪拌14小時。為促進反應完成，使反應混合物溫熱至120℃，歷經3小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著添加水(50毫升)。分離液層，並將水溶液以庚烷(3 x 50毫升)萃取。合併所有有機萃液，然後以無水Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發，而得粗製標題化合物，為黃色油(4.20克，89%)。採取物質，無需進一步純化。

¹H NMR (CDCl₃): 4.39 (q, 2H), 6.86 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H).

製備 80

2-[5-氯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧

硼伍圈

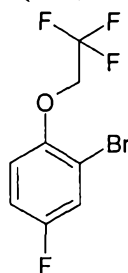


於2-溴基-4-氯基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯(製備79，0.110克，

0.38 毫莫耳)、醋酸鉀(0.336 克, 3.42 毫莫耳)及雙(品啞可基)二硼(0.290 克, 1.14 毫莫耳)在經脫氣之二甲氧基乙烷(4.5 毫升)中之溶液內, 添加 1,1'-[雙(二苯基膦基)-二環戊二烯鐵]二氯鈹(II) (0.009 克, 0.011 毫莫耳)。將反應混合物密封至 5 毫升微波小玻瓶中, 然後在微波中, 於 120°C 下照射 20 分鐘, 並攪拌。接著, 使管件冷卻至室溫, 然後自容器移除混合物, 並經過 arbocelTM 墊過濾。接著, 將其以二氯甲烷(50 毫升)洗滌, 然後, 使已收集之溶劑洗液在真空中濃縮, 而得粗製標題化合物, 為褐色油(128 毫克, 100%)。採取物質, 無需進一步純化。

製備 81

2-溴基-4-氟基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯

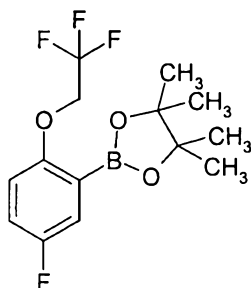


將 2-溴基-4-氟基酚(3.74 克, 19.6 毫莫耳)在無水 1-甲基-2-四氫吡咯酮(25 毫升)中之溶液按關於製備 79 處理, 而得粗製標題化合物, 為黃色油(4.60 克, 86%)。採取物質, 無需進一步純化。

¹H NMR (CDCl₃): 4.38 (q, 2H), 6.85-7.05 (m, 2H), 7.37 (d, 1H).

製備 82

2-[5-氟基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園



將 2-溴基-4-氟基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯 (製備 81, 0.150 克, 0.52 毫莫耳) 之溶液按關於製備 80 處理, 而得粗製標題化合物, 為褐色油 (145 毫克, 100%)。採取物質, 無需進一步純化。

製備 83

3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-四氫呋喃



於 2-溴基-4-氟基酚 (500 毫克, 2.62 毫莫耳) 在乙腈 (5 毫升) 中之溶液內, 添加碳酸鉀 (1090 毫克, 7.85 毫莫耳), 接著為 3-溴基四氫呋喃 (1000 毫克, 6.62 毫莫耳), 並將所形成之溶液在 Reacti-vial™ 中加熱至 85°C, 歷經 72 小時。使反應混合物冷卻, 然後在真空中移除溶劑。添加第三-丁基-二甲基醚 (20 毫升) 與氫氧化鈉 (10% 水溶液) (10 毫升), 並分離液層。將有機層以另外之氫氧化鈉 (10% 水溶液) (10 毫升), 接著以飽和鹽水溶液 (10 毫升) 洗滌。然後, 使有機層以無水 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中蒸發, 而得粗製標題化合物, 為黃色油 (983 毫克, >100%)。採取物質, 無需進一步純化。

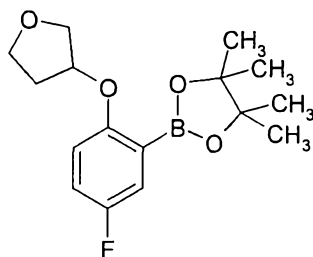
¹H NMR (d₆-DMSO): 1.83-2.22 (m, 2H), 3.82-3.89 (m, 4H), 5.03-5.12 (m,

1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.53-7.55 (dd, 1H).

製備 84

2-[5-氟基-2-(四氫呋喃-3-基氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二

氧硼伍園

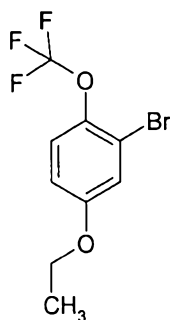


將 3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-四氫呋喃 (製備 83, 0.200 克, 0.77 毫莫耳) 之溶液按關於製備 80 處理, 而得粗製標題化合物, 為褐色膠質 (191 毫克, 81%)。採取物質, 無需進一步純化。

^1H NMR (d_6 -DMSO): 1.25 (s, 12H), 2.05-2.11 (m, 2H), 3.71-3.88 (m, 4H), 4.87-4.92 (m, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.13-7.23 (m, 2H).

製備 85

2-溴基-4-乙氧基-1-三氟甲氧基-苯



於 3-溴基-4-三氟甲氧基酚 (1.0 克, 2.48 毫莫耳) 在丙酮 (30 毫升) 中之溶液內, 添加碘化乙烷 (0.795 毫升, 9.94 毫莫耳), 接著為碳酸鉀 (1.37 克, 9.94 毫莫耳), 並將反應物加熱至回流, 歷經 12 小時。使反應混合物冷卻, 然後過濾, 及在真

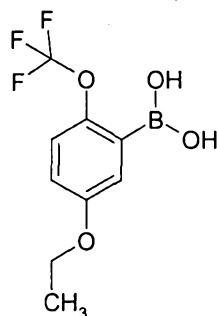
空中濃縮。添加二氯甲烷(20毫升)與水(20毫升)，並經過相分離藥筒過濾溶液。收集有機層，及在真空中蒸發，而得粗製標題化合物，為無色油(884毫克，80%)。採取物質，無需進一步純化。

LCMS (2分鐘) $R_t = 1.82$ 分鐘, MS m/z 286 $[MH]^+$

1H -NMR (d_6 -DMSO) 1H: 1.25 (t, 3H), 4.05 (q, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H).

製備 86

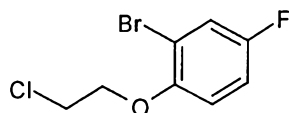
[5-乙氧基-2-(三氟甲氧基)苯基]二羥基硼烷



於2-溴基-4-乙氧基-1-三氟甲氧基-苯(製備 85, 884 毫克, 3.10 毫莫耳)在無水四氫呋喃(10 毫升)中之經攪拌溶液內, 添加正-丁基鋰(在環己烷中之2M 溶液, 2.33 毫升, 4.65 毫莫耳), 同時在氮大氣下保持溫度低於 $-70^{\circ}C$ 。將溶液在此溫度下攪拌1 小時, 接著添加硼酸三異丙酯(875 毫克, 4.65 毫莫耳), 並使反應物於 $-70^{\circ}C$ 再保持2 小時。然後, 藉由添加氯化銨(水溶液)(5 毫升)使反應混合物淬滅, 接著以鹽酸(2N 水溶液)(10 毫升)酸化。分離液層, 且使有機層以無水 $MgSO_4$ 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中蒸發, 而得粗製標題化合物, 為白色固體(552 毫克, 71%)。採取物質, 無需進一步純化。

製備 87

2-溴基-1-(2-氯乙氧基)-4-氟基苯

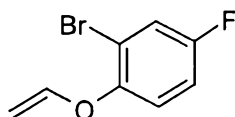


於甲苯-4-磺酸 2-氯乙基酯 (2.80 克, 11.93 毫莫耳) 在無水 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中之溶液內, 添加 2-溴基-4-氟基酚 (2.73 克, 14.30 毫莫耳) 與碳酸鉀 (3.30 克, 23.90 毫莫耳)。接著, 將所形成之溶液在 50°C 下加熱, 並攪拌 6 小時。於冷卻至室溫後, 將反應混合物以氫氧化鈉 (1M 水溶液, 30 毫升) 稀釋, 並添加第三-丁基二甲基醚 (50 毫升)。分離液層, 且將有機萃液以飽和鹽水溶液 (30 毫升) 洗滌, 然後以無水 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中蒸發。藉管柱層析純化, 以醋酸乙酯: 庚烷 1:99 至 10:90 溶離, 獲得標題化合物, 為無色油 (1.50 克, 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.82-3.85 (t, 2H), 4.23-4.26 (t, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 6.69-7.02 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H).

製備 88

2-溴基-4-氟基-1-乙烯基氧基-苯



於 2-溴基-1-(2-氯乙氧基)-4-氟基苯 (製備 87, 1.2 克, 4.73 毫莫耳) 在無水四氫呋喃 (15 毫升) 中之冰冷溶液內, 在氮氣下, 分次添加固體第三-丁醇鉀 (1.06 克, 9.47 毫莫耳), 歷經 5 分鐘。使所形成之溶液達到室溫, 然後持續攪拌 72 小時。使反應混合物在真空中蒸發。添加第三-丁基二甲基醚 (25 毫升) 與水 (25 毫升), 並分離液層。將有機萃液以飽和鹽水

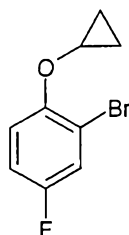
溶液(20 毫升)洗滌，接著以無水 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發，而得粗製標題化合物，為黃色油(745 毫克，73%)。採取物質，無需進一步純化。

MS m/z 233 $[\text{M}+\text{NH}_4]$

^1H NMR (CDCl_3): 4.42 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.69-7.02 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H).

製備 89

2-溴基-1-環丙氧基-4-氟-苯



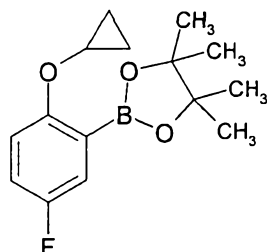
於 -10°C (冰-鹽-MeOH) 下，將二乙鋅(1M，在甲苯中，23 毫升，23 毫莫耳)於氮氣下，添加至 2-溴基-4-氟基-1-乙炔基氧基-苯(製備 88，1.0 克，4.61 毫莫耳)在二氯乙烷(45 毫升)中之溶液內，並攪拌，注意保持溫度低於 0°C 。然後，將二氯乙烷(10 毫升)中之二碘甲烷(6.17 克，23 毫莫耳)經由注射器添加至反應混合物中，歷經 5 分鐘，確保反應混合物仍然保持在溫度低於 $+5^\circ\text{C}$ (內部溫度)下。將反應混合物在此溫度下攪拌二十分鐘，接著，使其達到室溫，並持續攪拌 72 小時。以冷飽和氯化銨(水溶液)(5 毫升)使反應淬滅，然後移除下層有機相，同時，將水溶液以另外之二氯甲烷(20 毫升)萃取。使合併之有機層以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發。於矽膠上藉管柱層析純化，以第三-丁基二甲基醚：庚烷 1:99 至 1:19 溶離，獲得幾乎純標題化合物(93

毫克，9%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.77-0.85 (m, 4H), 3.72-3.79 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.18 (dd, 2H), 7.25 (dd, 1H).

製備 90

2-(2-環丙氧基-5-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼伍園



將 2-溴基-1-環丙氧基-4-氟-苯 (製備 89，0.100 克，0.43 毫莫耳) 之溶液按關於製備 80 處理，而得粗製標題化合物，為褐色油 (120 毫克，100%)。採取物質，無需進一步純化。

式 (I) 之吡啶衍生物對抑制 $\text{Nav}_{1.8}$ 通道之能力可使用下文所述之檢測度量。

關於 $\text{Nav}_{1.8}$ 化合物之 VIPR 檢測

此篩檢係用以測定化合物對於人類 $\text{Nav}_{1.8}$ (HEK293) 表現細胞系中河豚毒素-抗藥性 (TTX-R) 鈉通道之作用，利用 Aurora 螢光電壓/離子探針讀取器 (VIPR) 之技術。此實驗係以 FRET (螢光共振能轉移) 為基礎，並使用兩種螢光分子。第一種分子，歐克松諾 (Oxonol) ($\text{DiSBAC}_2(3)$)，係為高度地螢光、帶負電荷之疏水性離子，其會 "感測" 跨膜電位。為回應膜電位上之變化，其可快速地再分佈於漿膜相反側上之兩個結合位置之間。電壓依賴性再分佈係經由第二種螢光分子 (香豆素 (CC2-DMPE)) 轉導成比例計螢光示值讀數，該分子會

專一性地結合至漿膜之一個表面，且充作對可移動電壓感測離子之FRET配對物。為使得此檢測能夠發生作用，通道必須於藥理學上被保持呈開放狀態。此係經由以無論是 δ -美斯林(deltamethrin) (對於Nav1.8)或渥特里丁(veratridine) (對於TTX-S通道之SHSY-5Y檢測)處理細胞而達成。

細胞維護：

使人類Nav1.8細胞在T225燒瓶中，於5% CO₂潮濕培養器內生長至約70%匯合。培養基組合物包含DMEM/F-12、10% FCS及300微克/毫升基因素。其係使用細胞解離流體1:5至1:20分開，依預定之需求而定，並於下次分開之前生長3-4天。

擬案：

第一天：

在實驗之前，將HEK-Nav1.8細胞(每井100微升)按下述浮蓋至經聚-D-離胺酸塗覆之板中：-24小時@ 3.5×10^4 個細胞/井(3.5×10^5 個細胞/毫升)，或使用選擇技術。

第二天：VIPR檢測：

1. 在實驗之前，使緩衝劑平衡，在室溫下，歷經2小時，或在37°C下，歷經30分鐘。
2. 製備香豆素染料(參閱下文)，並儲存於黑暗中。將板洗滌器以不含Na⁺之緩衝劑底塗，並將細胞洗滌兩次，註：板洗滌器係沉積每井~30微升殘留緩衝劑。將100微升香豆素(CC2-DMPE)溶液(參閱下文)添加至細胞中，並在室溫下培養45分鐘，避免亮光。
3. 製備歐克松諾(Oxonol) (DiSBAC₂(3))染料(參閱下文)：

4. 將香豆素溶液藉由在不含 Na⁺ 之緩衝劑中洗滌而自細胞吸出。
5. 於細胞中，添加 30 微升化合物，然後添加 30 微升歐克松諾 (Oxonol) 溶液，並在室溫下，於黑暗中培養 45 分鐘 (全部井體積 ~90 微升)。
6. 一旦培養完成，細胞即準備使用 VIPR 檢測鈉回加膜電位。

分析數據，並以在 460 毫微米與 580 毫微米通道中所度量強度之經正規化比例作報告。計算此等比例之方法係按下述進行。另一個板含有對照溶液，具有如細胞板中所使用之相同 DisBAC2 (3) 濃度。但是，沒有任何細胞被加入背景板中。在各波長下之強度值係針對試樣點 5-7 (最初) 與 44-49 (最後) 加以平均。將此等平均值自所有檢測井中歷經相同時期所平均之強度值中扣除。得自試樣 3-8 之最初比例 (Ri) 及得自試樣 45-50 之最後比例 (Rf) 係被定義為：

$R_i = (\text{強度 } 460 \text{ 毫微米, 試樣 } 3-5 - \text{背景 } 460 \text{ 毫微米, 試樣 } 3-5)$

$(\text{強度 } 580 \text{ 毫微米, 試樣 } 3-5 - \text{背景 } 580 \text{ 毫微米, 試樣 } 3-5)$

$R_f = (\text{強度 } 460 \text{ 毫微米, 試樣 } 25-30 - \text{背景 } 460 \text{ 毫微米, 試樣 } 25-30)$

$(\text{強度 } 580 \text{ 毫微米, 試樣 } 25-30 - \text{背景 } 580 \text{ 毫微米, 試樣 } 25-30)$

使最後數據對各井之開始比例進行正規化，並以 R_f/R_i 作報告。此分析係使用對 VIPR 所產生之數據所設計之電腦化特定程式進行。

將 Rf/Ri 比例值使用 Excel Labstats (曲線吻合) 作圖，或經由 ECADA 分析，以測定各化合物之 IC₅₀ 值。

Na⁺ - 回加緩衝劑 pH 7.4 (以 5M NaOH 調整) - 10X 儲備液

成份：	Mwt/ 濃度 ⁿ ：	重量/ 體積	10X 濃度 (mM)	1X 濃度 (mM)：
NaCl	58.44	93.5 克	1600	160
KCL	74.55	3.35 克	45.0	4.5
CaCl ₂	1M 溶液	20 毫升	20.0	2
MgCl ₂	203.31	2.03 克	10.0	1
Hepes	238.3	23.83 克	100	10
dH ₂ O	1 升			

不含 Na⁺ 之緩衝劑 pH 7.4 (以 5M KOH 調整) - 10X 儲備液

成份：	Mwt/ 濃度 ⁿ ：	重量/ 體積	10X 濃度 (mM)	1X 濃度 (mM)：
氯化膽鹼	139.6	223.36 克	1600	160
CaCl ₂	1M 溶液	1 毫升	1.0	0.1
MgCl ₂	203.31	2.03 克	10.0	1.0
Hepes	238.3	23.83 克	100	10
dH ₂ O	1 升			

1X 不含 Na⁺ 之緩衝劑：-400 毫升 10X + 3600 毫升 dH₂O

2X 不含 Na⁺ 之緩衝劑：-100 毫升 10X + 400 毫升 dH₂O

1X Na⁺ 回加緩衝劑：-50 毫升 10X Na⁺ 回加 + 450 毫升 dH₂O

香豆素 (CC2-DMPE)：對 2 個板：-

首先將 220 微升香豆素 (1 mM) + 管件中之 22 微升普洛尼克 (pluronic) (20%) + 22 毫升 1X 不含 Na⁺ 之緩衝劑混合，溫和地渦旋。

	溶液濃度 ⁿ ：	最後檢測濃度 ⁿ
香豆素 (1 mM)	10 μ M	10 μ M

歐克松諾 (Oxonol) (DiSBAC₂(3))：對 2 個板：-

48 微升歐克松諾 (Oxonol) (5 mM) + 120 微升酒石黃 (200 mM) 渦旋

8.0 毫升 2X 不含 Na⁺ 之緩衝劑 渦旋

1.6 微升 δ -美斯林 (Deltamethrin) (5 mM) 渦旋

	溶液濃度 ⁿ ：	最後檢測濃度 ⁿ
歐克松諾 (Oxonol) (5 mM)	30 μ M	10 μ M
δ -美斯林 (Deltamethrin) (5 mM)	1 μ M	330 nM
酒石黃 (200 mM)	3 mM	1.0 mM

TTX-S 檢測

TTX-S 檢測係在 SHSY-5Y 細胞系中進行，該細胞系係於構成上表現多種河豚毒素-敏感性電壓選通鈉通道，包括 Nav_{1.2}、Nav_{1.3} 及 Nav_{1.7}。按照上文關於 Nav_{1.8} 檢測所詳述之程序，惟渥特里丁 (veratridine) 係在檢測中用以取代 δ -美斯林 (deltamethrin) 作為鈉通道之開啟劑，在最後檢測濃度 50 μ M 下。

Nav_{1.5} 檢測

Nav_{1.5} 檢測係以與 Nav_{1.8} 檢測之相同方式，在表現人類 Nav_{1.5} 之 HEK293 細胞中進行。

實例 編號	Nav _{1.8} IC50 (μ M)	Nav _{1.5} IC50 (μ M)	TTX-S IC50 (μ M)	實例 編號	Nav _{1.8} IC50 (μ M)	Nav _{1.5} IC50 (μ M)	TTX-S IC50 (μ M)
<u>1</u>	<u>5.8</u>	<u>24</u>	<u>>32</u>	<u>91</u>	<u>2.6</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>
<u>2</u>	<u>1.7</u>	<u>>32</u>	<u>30</u>	<u>92</u>	<u>0.57</u>	<u>19</u>	<u>17</u>
<u>3</u>	<u>0.90</u>	<u>15</u>	<u>11</u>	<u>93</u>	<u>1.5</u>	<u>>32</u>	<u>7.1</u>

<u>4</u>	<u>0.68</u>	=	=	<u>94</u>	<u>>32</u>	<u>31</u>	<u>19</u>
<u>5</u>	<u>0.90</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>95</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>29</u>
<u>6</u>	<u>1.1</u>	<u>13</u>	<u>23</u>	<u>96</u>	<u>5.9</u>	<u>7.1</u>	<u>12</u>
<u>7</u>	<u>0.63</u>	<u>6.3</u>	<u>9.2</u>	<u>97</u>	<u>1.9</u>	=	<u>5.4</u>
<u>8</u>	<u>1.6</u>	<u>20</u>	<u>7.6</u>	<u>98</u>	<u>2.0</u>	=	<u>10</u>
<u>9</u>	<u>4.2</u>	<u>27</u>	<u>>32</u>	<u>99</u>	<u>3.2</u>	<u>15</u>	<u>6.6</u>
<u>10</u>	<u>25</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>100</u>	<u>6.3</u>	=	<u>4.4</u>
<u>11</u>	<u>2.4</u>	<u>18</u>	<u>11</u>	<u>101</u>	<u>3.7</u>	=	<u>6.2</u>
<u>12</u>	<u>3.0</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>102</u>	<u>2.3</u>	=	<u>5.4</u>
<u>13</u>	<u>8.8</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>103</u>	<u>4.1</u>	=	<u>8.4</u>
<u>14</u>	<u>8.4</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>104</u>	<u>3.3</u>	=	<u>8.0</u>
<u>15</u>	<u>10</u>	<u>13</u>	<u>21</u>	<u>105</u>	<u>3.5</u>	=	<u>7.7</u>
<u>16</u>	<u>1.9</u>	<u>11</u>	<u>9.6</u>	<u>106</u>	<u>5.3</u>	<u>16</u>	<u>8.1</u>
<u>17</u>	<u>3.4</u>	<u>19</u>	<u>7.7</u>	<u>107</u>	<u>2.5</u>	<u>2.5</u>	<u>3.1</u>
<u>18</u>	<u>1.6</u>	<u>8.5</u>	<u>1.8</u>	<u>108</u>	<u>26</u>	<u>>32</u>	<u>27</u>
<u>19</u>	<u>14</u>	<u>>32</u>	<u>25</u>	<u>109</u>	<u>5.7</u>	<u>27</u>	=
<u>20</u>	<u>1.0</u>	<u>17</u>	<u>14</u>	<u>110</u>	<u>1.5</u>	<u>2.3</u>	=
<u>21</u>	<u>23</u>		<u>27</u>	<u>111</u>	<u>0.51</u>	<u>16</u>	<u>6.1</u>
<u>22</u>	<u>1.0</u>	<u>4.6</u>	=	<u>112</u>	<u>0.94</u>	<u>7.7</u>	<u>4.5</u>
<u>23</u>	<u>1.6</u>	<u>17</u>	<u>9.4</u>	<u>113</u>	<u>3.8</u>	<u>14</u>	<u>8.7</u>
<u>24</u>	<u>0.44</u>	<u>8.5</u>	<u>11</u>	<u>114</u>	<u>0.31</u>	<u>4.1</u>	<u>4.0</u>
<u>25</u>	<u>1.6</u>		<u>10</u>	<u>115</u>	<u>0.28</u>	<u>7.9</u>	<u>5.3</u>
<u>26</u>	<u>0.56</u>	<u>11</u>	<u>8.5</u>	<u>116</u>	<u>2.3</u>	<u>28</u>	<u>26</u>
<u>27</u>	<u>0.37</u>	<u>10</u>	<u>3.2</u>	<u>117</u>	<u>2.3</u>	<u>21</u>	<u>12</u>
<u>28</u>	<u>0.67</u>	<u>9.5</u>	=	<u>118</u>	<u>13</u>	<u>16</u>	<u>13</u>
<u>29</u>	<u>0.55</u>	<u>6.4</u>	<u>8.2</u>	<u>119</u>	<u>2.0</u>	<u>31</u>	<u>26</u>
<u>30</u>	<u>1.3</u>	<u>16</u>	<u>28</u>	<u>120</u>	<u>12</u>	<u>10</u>	<u>5.2</u>
<u>31</u>	<u>3.9</u>	<u>30</u>	<u>20</u>	<u>121</u>	<u>10</u>	<u>8.6</u>	<u>3.2</u>
<u>32</u>	<u>0.64</u>	<u>7.8</u>	<u>2.6</u>	<u>122</u>	<u>19</u>	<u>14</u>	<u>12</u>
<u>33</u>	<u>6.5</u>	<u>>32</u>	<u>23</u>	<u>123</u>	<u>2.4</u>	<u>>32</u>	=
<u>34</u>	<u>3.1</u>	<u>16</u>	<u>19</u>	<u>124</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>8.6</u>

<u>35</u>	<u>11</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>125</u>	<u>25</u>	<u>>32</u>	<u>-</u>
<u>36</u>	<u>1.3</u>	<u>6.4</u>	<u>2.2</u>	<u>126</u>	<u>5.9</u>	<u>>32</u>	<u>-</u>
<u>37</u>	<u>0.44</u>	<u>3.6</u>	<u>1.2</u>	<u>127</u>	<u>>32</u>	<u>10</u>	<u>>32</u>
<u>38</u>	<u>2.6</u>	<u>25</u>	<u>26</u>	<u>128</u>	<u>15</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>
<u>39</u>	<u>0.93</u>	<u>21</u>	<u>13</u>	<u>129</u>	<u>3.5</u>	<u>20</u>	<u>-</u>
<u>40</u>	<u>20</u>	<u>31</u>	<u>30</u>	<u>130</u>	<u>2.3</u>	<u>22</u>	<u>-</u>
<u>41</u>	<u>0.25</u>	<u>12</u>	<u>11</u>	<u>131</u>	<u>0.64</u>	<u>18</u>	<u>-</u>
<u>42</u>	<u>2.5</u>	<u>>32</u>	<u>22</u>	<u>132</u>	<u>1.5</u>	<u>>32</u>	<u>-</u>
<u>43</u>	<u>0.32</u>	<u>12</u>	<u>10</u>	<u>133</u>	<u>2.9</u>	<u>>32</u>	<u>-</u>
<u>44</u>	<u>3.2</u>	<u>-</u>	<u>8.1</u>	<u>134</u>	<u>0.41</u>	<u>18</u>	<u>-</u>
<u>45</u>	<u>2.6</u>	<u>-</u>	<u>13</u>	<u>135</u>	<u>0.28</u>	<u>26</u>	<u>-</u>
<u>46</u>	<u>1.2</u>	<u>-</u>	<u>30</u>	<u>136</u>	<u>0.60</u>	<u>27</u>	<u>-</u>
<u>47</u>	<u>1.4</u>	<u>7.4</u>	<u>6.1</u>	<u>137</u>	<u>1.2</u>	<u>18</u>	<u>-</u>
<u>48</u>	<u>0.76</u>	<u>22</u>	<u>3.3</u>	<u>138</u>	<u>1.0</u>	<u>23</u>	<u>-</u>
<u>49</u>	<u>6.1</u>	<u>-</u>	<u>12</u>	<u>139</u>	<u>2.1</u>	<u>7.5</u>	<u>-</u>
<u>50</u>	<u>3.1</u>	<u>19</u>	<u>9.8</u>	<u>140</u>	<u>0.43</u>	<u>18</u>	<u>-</u>
<u>51</u>	<u>2.6</u>	<u>-</u>	<u>4.5</u>	<u>141</u>	<u>5.4</u>	<u>>32</u>	<u>-</u>
<u>52</u>	<u>0.95</u>	<u>16</u>	<u>6.4</u>	<u>142</u>	<u>0.96</u>	<u>17</u>	<u>-</u>
<u>53</u>	<u>2.3</u>	<u>22</u>	<u>15</u>	<u>143</u>	<u>0.97</u>	<u>24</u>	<u>-</u>
<u>54</u>	<u>1.2</u>	<u>20</u>	<u>18</u>	<u>144</u>	<u>0.53</u>	<u>23</u>	<u>-</u>
<u>55</u>	<u>23</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>145</u>	<u>1.5</u>	<u>28</u>	<u>-</u>
<u>56</u>	<u>2.4</u>	<u>17</u>	<u>8.1</u>	<u>146</u>	<u>-</u>	<u>13</u>	<u>-</u>
<u>57</u>	<u>3.7</u>	<u>>32</u>	<u>21</u>	<u>147</u>	<u>12</u>	<u>>32</u>	<u>-</u>
<u>58</u>	<u>9.3</u>	<u>31</u>	<u>17</u>	<u>148</u>	<u>0.56</u>	<u>10</u>	<u>-</u>
<u>59</u>	<u>3.6</u>	<u>31</u>	<u>17</u>	<u>149</u>	<u>4.0</u>	<u>>32</u>	<u>-</u>
<u>60</u>	<u>4.3</u>	<u>20</u>	<u>>32</u>	<u>150</u>	<u>2.5</u>	<u>19</u>	<u>-</u>
<u>61</u>	<u>1.3</u>	<u>9.7</u>	<u>9.7</u>	<u>151</u>	<u>5.1</u>	<u>>32</u>	<u>-</u>
<u>62</u>	<u>5.1</u>	<u>17</u>	<u>11</u>	<u>152</u>	<u>1.9</u>	<u>31</u>	<u>-</u>
<u>63</u>	<u>4.3</u>	<u>16</u>	<u>4.4</u>	<u>153</u>	<u>8.8</u>	<u>>32</u>	<u>-</u>
<u>64</u>	<u>5.0</u>	<u>14</u>	<u>3.7</u>	<u>154</u>	<u>0.47</u>	<u>10</u>	<u>-</u>
<u>65</u>	<u>5.3</u>	<u>12</u>	<u>3.2</u>	<u>155</u>	<u>18</u>	<u>>32</u>	<u>-</u>

<u>66</u>	<u>2.4</u>	=	<u>11</u>	<u>156</u>	<u>3.1</u>	<u>31</u>	=
<u>67</u>	<u>5.0</u>	<u>31</u>	<u>22</u>	<u>157</u>	<u>9.5</u>	<u>>32</u>	=
<u>68</u>	<u>3.9</u>	<u>17</u>	<u>5.0</u>	<u>158</u>	<u>15</u>	<u>>32</u>	=
<u>69</u>	<u>16</u>	<u>16</u>	<u>3.6</u>	<u>159</u>	<u>4.7</u>	<u>>32</u>	=
<u>70</u>	<u>11</u>	<u>28</u>	<u>14</u>	<u>160</u>	<u>13</u>	<u>>32</u>	=
<u>71</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>161</u>	<u>6.7</u>	<u>>32</u>	=
<u>72</u>	<u>8.6</u>	=	<u>15</u>	<u>162</u>	<u>0.09</u>	<u>7.7</u>	=
<u>73</u>	<u>4.7</u>	<u>>32</u>	<u>18</u>	<u>163</u>	<u>0.48</u>	<u>9.9</u>	=
<u>74</u>	<u>4.2</u>	=	<u>30</u>	<u>164</u>	=	=	=
<u>75</u>	<u>1.4</u>	=	<u>24</u>	<u>165</u>	=	=	=
<u>76</u>	<u>0.86</u>	=	<u>6.5</u>	<u>166</u>	=	=	=
<u>77</u>	<u>5.0</u>	=	<u>>32</u>	<u>167</u>	<u>11</u>	<u>>32</u>	=
<u>78</u>	<u>1.4</u>	<u>14</u>	<u>8.3</u>	<u>168</u>	=	=	=
<u>79</u>	<u>5.8</u>	=	<u>22</u>	<u>169</u>	<u>4.9</u>	<u>>32</u>	=
<u>80</u>	<u>3.4</u>	<u>15</u>	<u>15</u>	<u>170</u>	<u>0.90</u>	<u>21</u>	=
<u>81</u>	<u>1.1</u>	<u>2.9</u>	<u>7.5</u>	<u>171</u>	=	=	=
<u>82</u>	<u>9.3</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>172</u>	=	=	=
<u>83</u>	<u>3.3</u>	<u>4.1</u>	<u>12</u>	<u>173</u>	=	=	=
<u>84</u>	<u>2.4</u>	<u>5.3</u>	<u>6.5</u>	<u>174</u>	=	=	=
<u>85</u>	<u>7.0</u>	<u>31</u>	<u>28</u>	<u>175</u>	<u>23</u>	<u>>32</u>	<u>20</u>
<u>86</u>	<u>5.3</u>	<u>7.5</u>	<u>19</u>	<u>176</u>	<u>1.4</u>	<u>10</u>	=
<u>87</u>	<u>6.1</u>	<u>9.9</u>	<u>15</u>	<u>177</u>	<u>1.3</u>	<u>12</u>	=
<u>88</u>	<u>1.5</u>	<u>9.8</u>	<u>7.3</u>	<u>178</u>	=	=	=
<u>89</u>	<u>4.4</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>	<u>179</u>	=	=	=
<u>90</u>	<u>0.55</u>	<u>>32</u>	<u>>32</u>				

在進行複製實驗，而造成待測化合物之多組數據之情況下，所提出之數據係表示得自所有複製實驗之平均值。

【圖式簡單說明】

圖 1：關於 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之 DSC 熱解曲線。

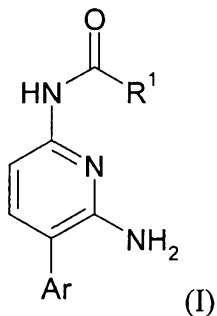
圖 2：關於 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異喹啉-4-羧醯胺之 PXRD 圖樣。

圖 3：關於 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異喹啉-4-羧醯胺之 FT-IR 光譜。

圖 4：關於 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異喹啉-4-羧醯胺之 FT-拉曼光譜。

五、中文發明摘要：

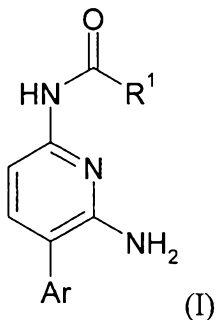
本發明係關於式 (I) 化合物：



及其藥學上可接受之鹽與溶劑合物，製備此種化合物之方法，用於製備彼等之中間物，及含有彼等之組合物，以及此種化合物治療疼痛之用途。

六、英文發明摘要：

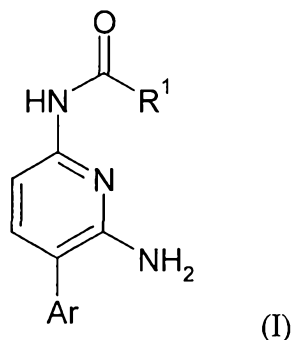
The present invention relates to compounds of the formula (I):



and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, and compositions containing such compounds and the uses of such compounds for the treatment of pain.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



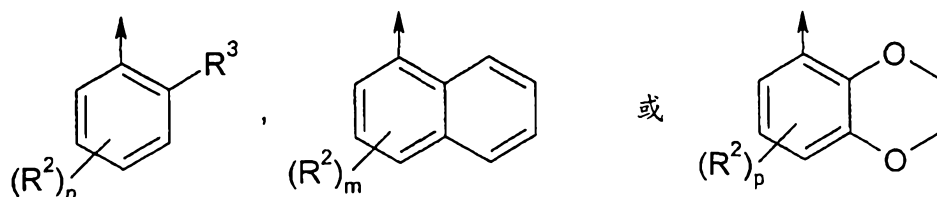
或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1 係選自：

(i) 苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷胺基及二- $((C_1-C_4)$ 烷基)胺基；與

(ii) 5-員雜芳基，包含無論是(a) 1至4個氮原子，或(b) 一個氧或一個硫原子及1或2個氮原子，且其中該雜芳基係視情況被一個取代基取代，取代基選自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷胺基及二- $((C_1-C_4)$ 烷基)胺基；其附帶條件是 R^1 不為咪唑基、呋唑基或1,2,4-三唑基；

Ar 為



其中→係表示對吡啶環之連接點；

各 R^2 係獨立為 (C_1-C_4) 烷基、 OR^4 、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、

鹵基 (C_1 - C_4) 烷基、氰基或鹵基；

n 為 0 至 4；

m 為 0 至 7；

p 為 0 至 3；

R^3 為 氫、(C_1 - C_4) 烷基、 OR^4 、(C_1 - C_4) 烷氧基 (C_1 - C_4) 烷基、鹵基 (C_1 - C_4) 烷基、氰基或鹵基；

R^4 為 氫、(C_1 - C_4) 烷基、鹵基 (C_1 - C_4) 烷基、(C_1 - C_4) 烷氧基 (C_1 - C_4) 烷基、(C_3 - C_6) 環烷基、(C_3 - C_6) 環烷基 (C_1 - C_4) 烷基、 Het^1 - 或 Het^1 (C_1 - C_4) 烷基-；且

Het^1 為 飽和 5- 或 6- 員雜環，包含一個氧原子。

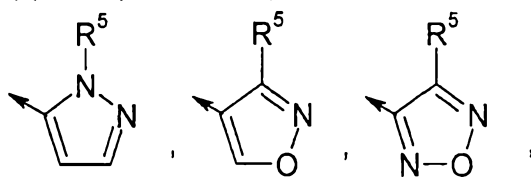
2. 如請求項 1 之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，

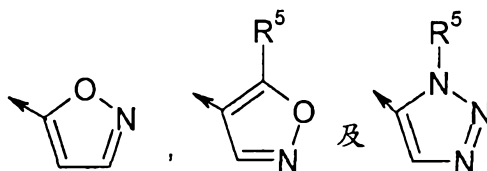
其中 R^1 係選自：

(i) 苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基各獨立選自鹵基、氰基、(C_1 - C_4) 烷基、(C_1 - C_4) 烷氧基、鹵基 (C_1 - C_4) 烷基或 (C_1 - C_4) 烷氧基 (C_1 - C_4) 烷基；或

(ii) 5-員雜芳基，選自吡唑基、異噁唑基、噁二唑基及 1,2,3-三唑基，各係視情況被 (C_1 - C_4) 烷基、鹵基 (C_1 - C_4) 烷基或 (C_1 - C_4) 烷氧基 (C_1 - C_4) 烷基取代。

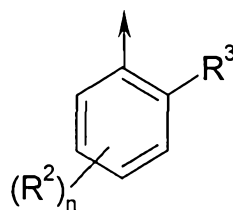
3. 如請求項 1 或 2 之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 為 5-員雜芳基，選自





其中 $\rightarrow$ 係表示對羰基部份基團之連接點，且其中 R^5 為 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基。

4. 如請求項 3 之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^5 為甲基、乙基、異丙基、甲氧基甲基或三氟甲基。
5. 如請求項 1 或 2 之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 Ar 為



6. 如請求項 1 或 2 之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^2 係獨立選自 (C_1-C_4) 烷基、 OR^4 、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基及鹵基；且其中 R^4 為氫、 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基或 (C_3-C_6) 環烷基 (C_1-C_4) 烷基。
7. 如請求項 1 或 2 之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^2 係獨立選自甲基、乙基、丙基、羥基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙基氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、環丙基甲氧基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、氟基及氟基。
8. 如請求項 1 或 2 之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^3 為 (C_1-C_4) 烷基、 OR^4 、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、

鹵基(C₁-C₄)烷基、氟基或鹵基。

9. 如請求項1或2之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R³為甲基、乙基、丙基、羥基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙基氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、環丙基甲氧基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、氟基或氟基。

10. 如請求項1或2之化合物，其係選自：

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(7-氯基-2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-5-基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[5-氯基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-氯基-5-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[5-氯基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-1-異丙基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(5-氟基-2-丙氧基苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[5-氯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(環丙基氧基)-5-氟苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(環丙基氧基)-5-氟苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2,5-二氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2,3-二氯-5-甲氧苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2,5-二氯-3-甲氧苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[5-氯基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-5-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-5-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2,5-二氯-3-甲氧基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(二氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(二氟甲基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-甲氧基)吡啶-2-基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2,5-二氯-3-甲氧基)吡啶-2-基]-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基)吡啶-2-基]-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟基)吡啶-2-基]-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[5-氯基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-乙基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基)吡啶-2-基]-1-異丙基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟基)吡啶-2-基]-1-異丙基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-異丙基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基)吡啶-2-基]-3-(甲氧基甲基)異噁唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟基)吡啶-2-基]-3-(甲氧基甲基)異噁唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-5-(甲氧基甲基)異𠮟唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-5-(甲氧基甲基)異𠮟唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-3-(三氟甲基)異𠮟唑-4-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-(三氟甲基)異𠮟唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-甲氧基)吡啶-2-基]-3-(三氟甲基)異𠮟唑-4-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異𠮟唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-乙氧基-5-氟苯基)吡啶-2-基]-3-甲基異𠮟唑-4-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[2-(2,2,2-三氟乙基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異𠮟唑-4-羧醯胺；

N-[6-胺基-5-(2-氯基-5-乙氧基)吡啶-2-基]-3-甲基異𠮟唑-4-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-1-甲基-1H-吡唑-5-羧醯胺；

N-{6-胺基-5-[5-氟基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺；

及其藥學上可接受之鹽與溶劑合物。

11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，伴隨著一或多種藥學上可接受之賦形劑。
12. 如請求項1或2之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係作為藥劑使用。
13. 一種如請求項1至10中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療需要 $Na_{V1.8}$ 通道調制劑之疾病或症狀。
14. 如請求項13之用途，其中該疾病或症狀為疼痛。
15. 如請求項1或2之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療需要 $Na_{V1.8}$ 通道調制劑之疾病或症狀。
16. 如請求項1或2之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療疼痛。
17. 一種如請求項1至10中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物與另一種具藥理學活性藥劑之組合。

十一、圖式：

圖 1 關於 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之 DSC 熱解曲線

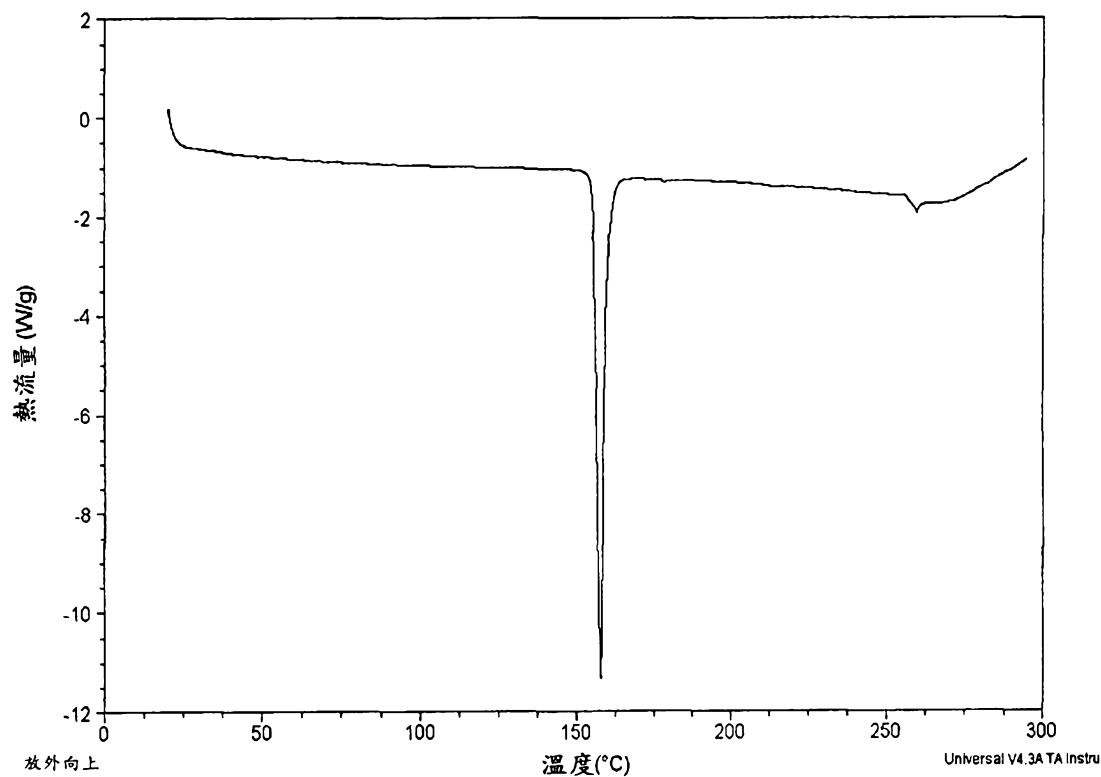


圖 2 關於 N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之 PXRD 圖樣

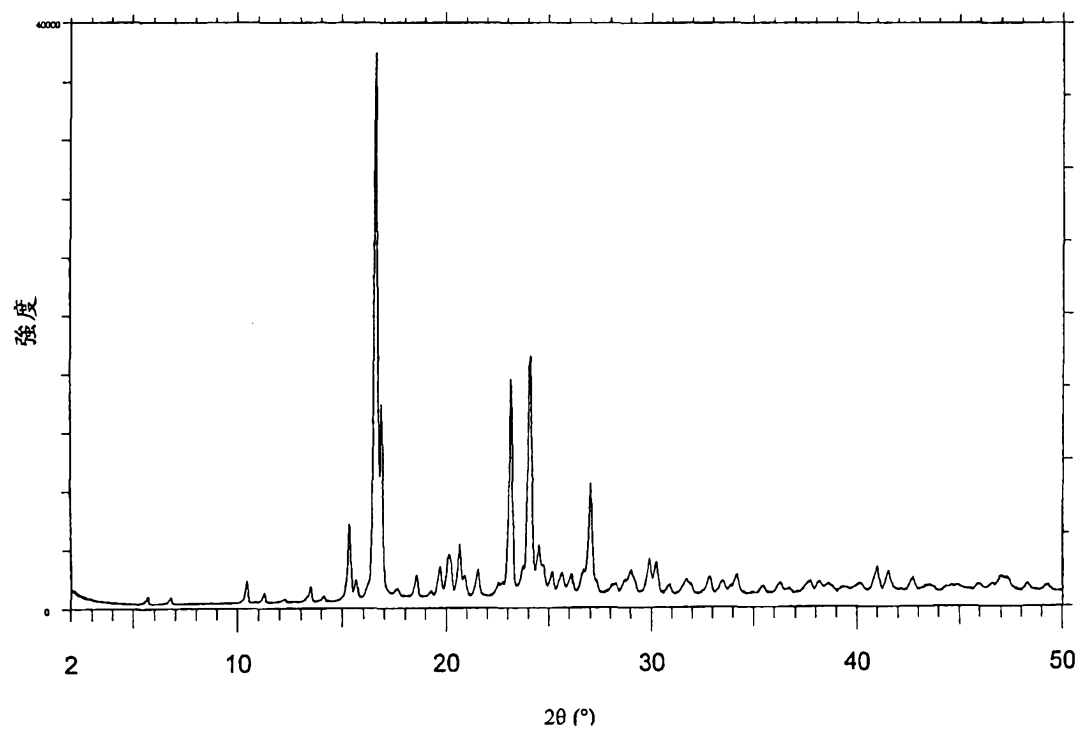


圖3 關於N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異噁唑-4-羧醯胺之FT-IR光譜

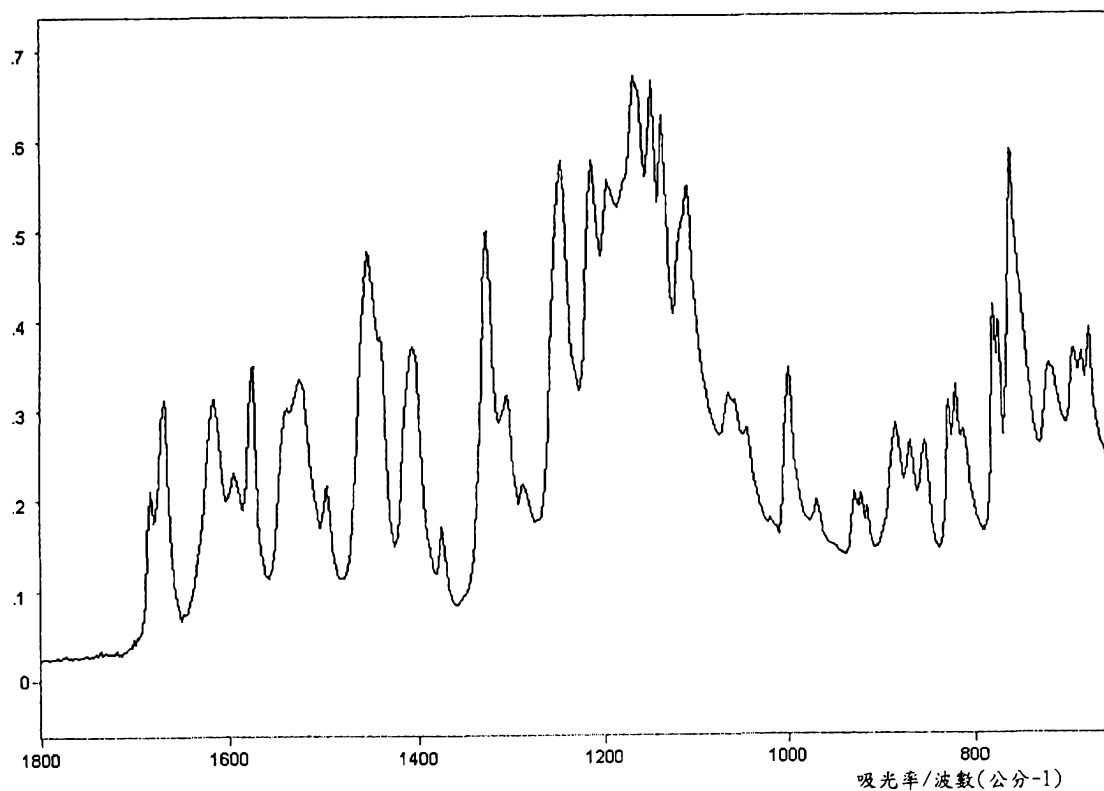
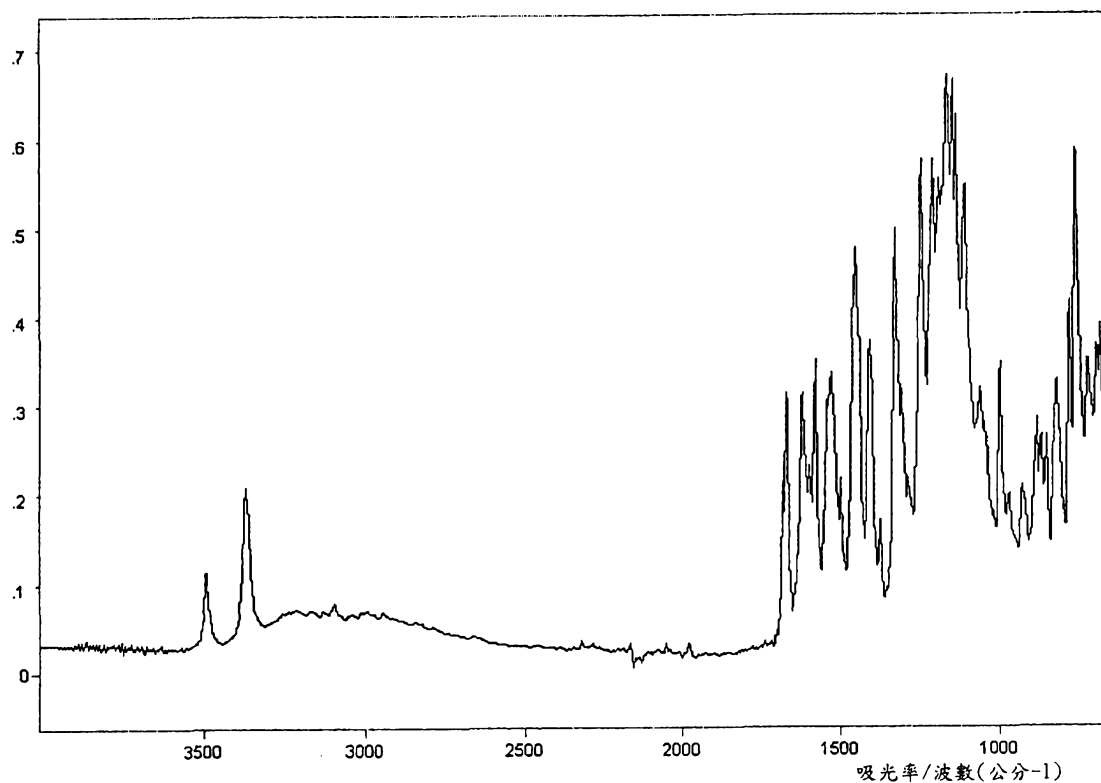
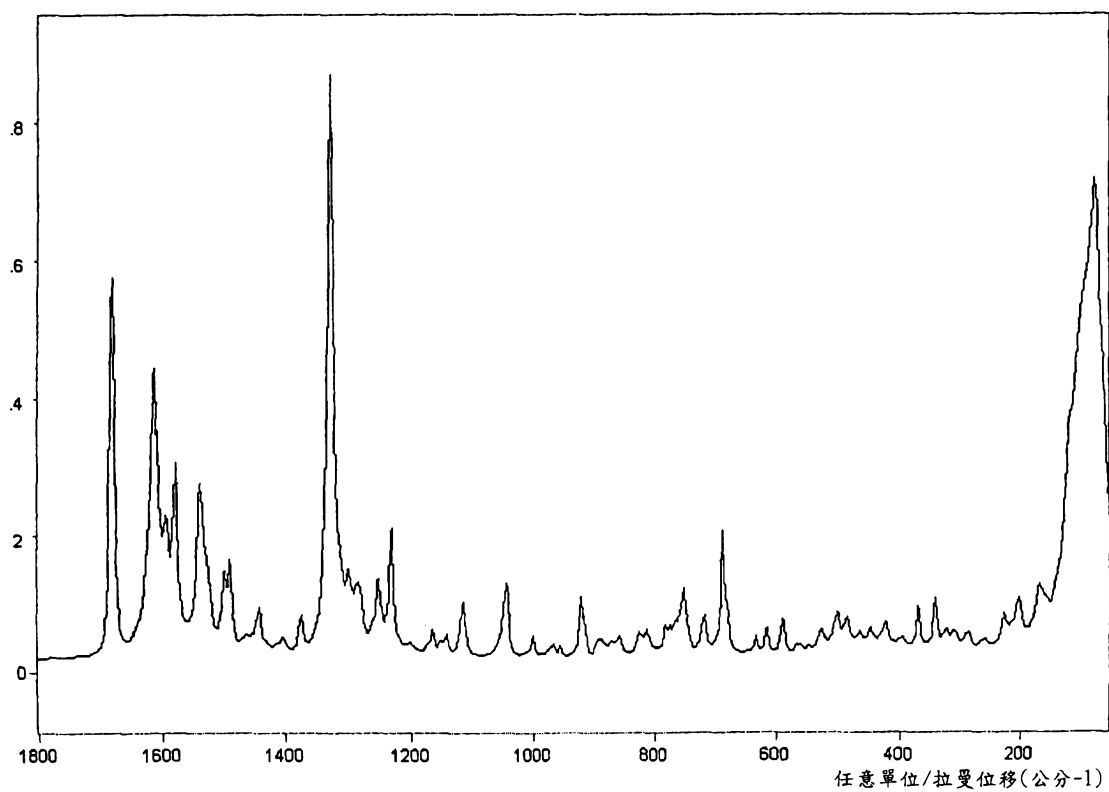
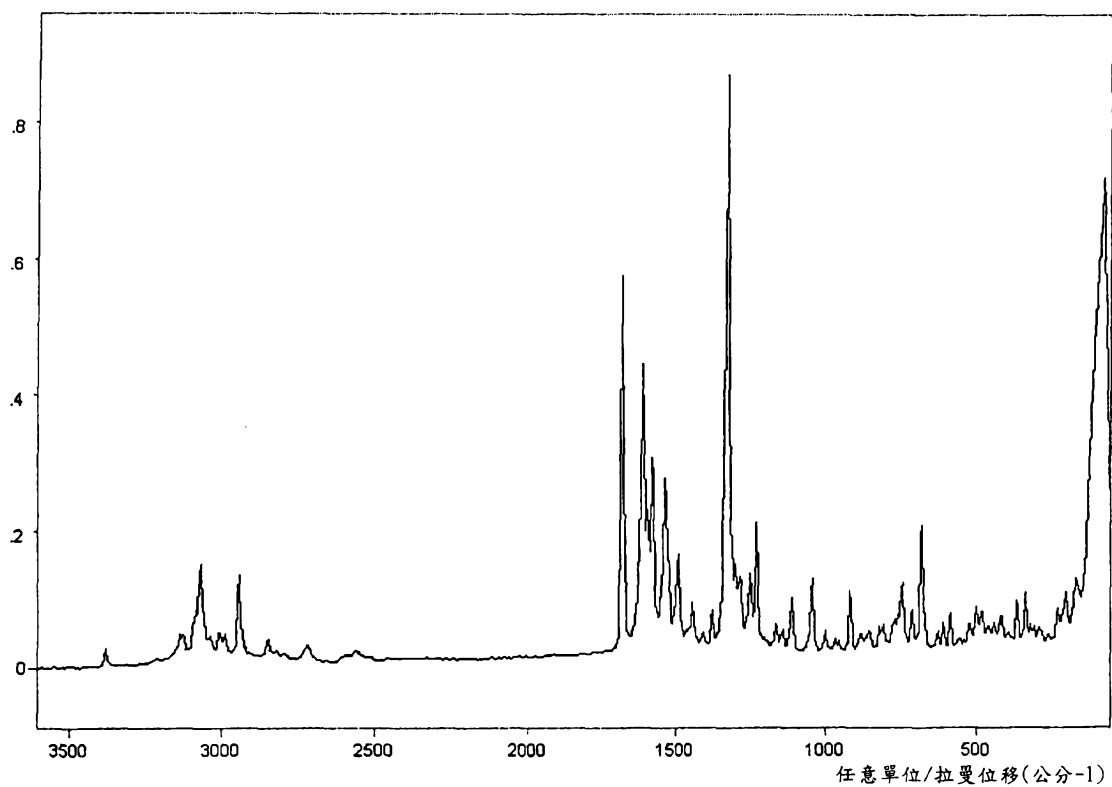


圖4 關於N-{6-胺基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡啶-2-基}-3-甲基異呔唑-4-羧醯胺之FT-拉曼光譜



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

