



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201245187 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：101102684

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 20 日

(51)Int. Cl. : *C07D413/04 (2006.01)*  
*C07D491/107(2006.01)*  
*A61K31/4439(2006.01)*  
*A61P25/00 (2006.01)*

*C07D413/14 (2006.01)*  
*A61K31/4245(2006.01)*  
*A61K31/496 (2006.01)*

(30)優先權：2011/01/21 日本

2011-010912

(71)申請人：大正製藥股份有限公司(日本) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
日本

(72)發明人：增田誠治 MASUDA, SEIJI (JP)；松田洋平 MATSUDA, YOHEI (JP)；坂上一成 SAKAGAMI, KAZUNARI (JP)；小西一豪 KONISHI, KAZUhide (JP)；浦部洋樹 URABE, HIROKI (JP)；下野梨繪 SHIMONO, RIE (JP)；岡田久美子 OKADA, KUMIKO (JP)；中村年男 NAKAMURA, TOSHIO (JP)；川元博 KAWAMOTO, HIROSHI (JP)；鹿沼幸祐 KANUMA, KOSUKE (JP)；天田英明 AMADA, HIDEAKI (JP)；宮腰直樹 MIYAKOSHI, NAOKI (JP)；柏修平 KASHIWA, SHUHEI (JP)；二村彩 FUTAMURA, AYA (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 153 頁

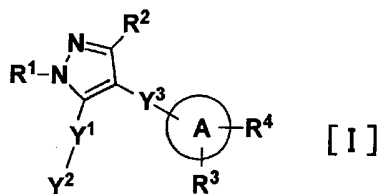
(54)名稱

吡唑衍生物

PYRAZOLE DERIVATIVES

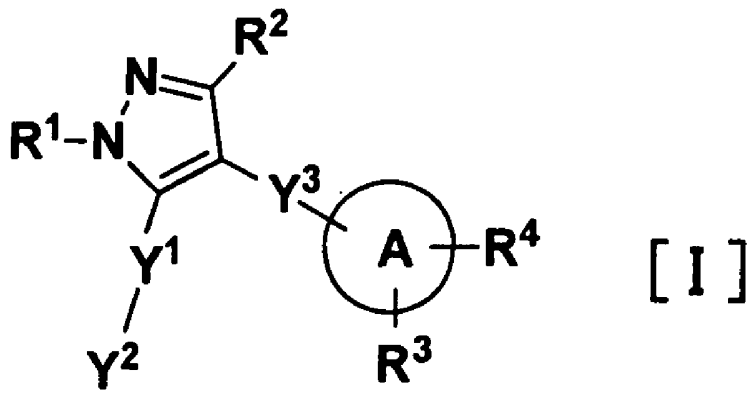
(57)摘要

一種以式 [I] 表示之化合物或其醫藥上容許之鹽；



[式 [I] 中，R<sup>1</sup> 表示烷基等、R<sup>2</sup> 表示氫原子等、環 A 表示苯基等、R<sup>3</sup> 表示氫原子等、R<sup>4</sup> 表示-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 等、R<sup>a</sup> 及 R<sup>b</sup> 表示氫原子等、Y<sup>1</sup> 表示-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、n 表示 1 至 6 之整數、m 表示 0 至 6 之整數、Y<sup>2</sup> 表示雜芳基等、Y<sup>3</sup> 表示 5 員雜伸芳基]，其係對第 II 型代謝型麩胺酸 (mGlu) 受體具有拮抗作用之新穎化合物或其醫藥上容許之鹽，且適合於含有該等作為有效成分之情緒障礙(憂鬱症、躁鬱症等)、焦慮症(廣泛性焦慮症、恐慌症、強迫症、社交焦慮症、創傷後壓力障礙、特定之恐懼症、急性壓力障礙等)、精神分裂症、阿茲海默症、認知功能障礙、失智症、藥物依賴、痙攣、震顫、疼痛、及睡眠障礙等之疾病的預防或治療劑。

式 [I]





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201245187 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：101102684

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 20 日

(51)Int. Cl. :  
C07D413/04 (2006.01)  
C07D491/107(2006.01)  
A61K31/4439(2006.01)  
A61P25/00 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)  
A61K31/4245(2006.01)  
A61K31/496 (2006.01)

(30)優先權：2011/01/21 日本

2011-010912

(71)申請人：大正製藥股份有限公司(日本) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
日本

(72)發明人：增田誠治 MASUDA, SEIJI (JP)；松田洋平 MATSUDA, YOHEI (JP)；坂上一成 SAKAGAMI, KAZUNARI (JP)；小西一豪 KONISHI, KAZUhide (JP)；浦部洋樹 URABE, HIROKI (JP)；下野梨繪 SHIMONO, RIE (JP)；岡田久美子 OKADA, KUMIKO (JP)；中村年男 NAKAMURA, TOSHIO (JP)；川元博 KAWAMOTO, HIROSHI (JP)；鹿沼幸祐 KANUMA, KOSUKE (JP)；天田英明 AMADA, HIDEAKI (JP)；宮腰直樹 MIYAKOSHI, NAOKI (JP)；柏修平 KASHIWA, SHUHEI (JP)；二村彩 FUTAMURA, AYA (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 153 頁

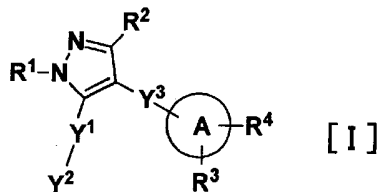
(54)名稱

吡唑衍生物

PYRAZOLE DERIVATIVES

(57)摘要

一種以式 [I] 表示之化合物或其醫藥上容許之鹽；



[式 [I] 中，R<sup>1</sup> 表示烷基等、R<sup>2</sup> 表示氫原子等、環 A 表示苯基等、R<sup>3</sup> 表示氫原子等、R<sup>4</sup> 表示-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 等、R<sup>a</sup> 及 R<sup>b</sup> 表示氫原子等、Y<sup>1</sup> 表示-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、n 表示 1 至 6 之整數、m 表示 0 至 6 之整數、Y<sup>2</sup> 表示雜芳基等、Y<sup>3</sup> 表示 5 員雜伸芳基]，其係對第 II 型代謝型麩胺酸 (mGlu) 受體具有拮抗作用之新穎化合物或其醫藥上容許之鹽，且適合於含有該等作為有效成分之情緒障礙(憂鬱症、躁鬱症等)、焦慮症(廣泛性焦慮症、恐慌症、強迫症、社交焦慮症、創傷後壓力障礙、特定之恐懼症、急性壓力障礙等)、精神分裂症、阿茲海默症、認知功能障礙、失智症、藥物依賴、痙攣、震顫、疼痛、及睡眠障礙等之疾病的預防或治療劑。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於對第 II 型代謝型麩胺酸 (mGlu) 受體具有拮抗作用之新穎化合物或其醫藥上容許之鹽；以及含有該等作為有效成分之以下各疾病的預防或治療劑：情緒障礙 (憂鬱症、躁鬱症等)、焦慮症 (廣泛性焦慮症、恐慌症、強迫症、社交焦慮症、創傷後壓力障礙、特定之恐懼症、急性壓力障礙等)、精神分裂症、阿茲海默症、認知功能障礙、失智症、藥物依賴、痙攣、震顫、疼痛、及睡眠障礙等。

### 【先前技術】

已知麩胺酸為哺乳類中樞神經系統中調節記憶/學習等高階功能之主要神經興奮傳達物質之一。麩胺酸受體可粗分為離子通道型受體 (ionotropic glutamate receptor: iGlu 受體)、與 G 蛋白質偶合型受體 (G-protein coupled receptor: GPCR) 之代謝型受體 (metabotropic glutamate receptor: mGlu 受體) 2 種。iGlu 受體基於其激動劑特異性而分類為 N-甲基-D-天門冬胺酸 (N-methyl-D-aspartate: NMDA) 受體、 $\alpha$ -胺基-3-羥基-5-甲基-4-異噁唑丙酸 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid: AMPA) 受體及紅藻胺酸受體 3 種。另一方面、mGlu 受體係存在有 8 個亞型 (mGlu1~8)，藉由偶合之訊息傳遞系統及藥理學特性可分類為第 I 型 (mGlu1、mGlu5)、第

II 型 ( mGlu2、mGlu3 ) 及第 III 型 ( mGlu4、mGlu6、mGlu7、mGlu8 )。第 II 型及第 III 型 mGlu 受體係主要於神經末梢作為自體受體或異體受體而表現，透過 Gi 蛋白質而抑制腺苷酸環化酶，以調節特定之  $K^+$  或  $Ca^{2+}$  通道活性。

近年來，有報告指出情緒障礙、焦慮症及精神分裂症等精神疾病患者之腦脊髓液中及血漿中，麩胺酸濃度有所變化，而暗示了精神疾病中之麩胺酸神經功能異常。麩胺酸受體中，尤以第 II 型 mGlu 受體之拮抗劑，於各種動物模式中顯示了抗憂鬱作用/抗焦慮作用（非專利文獻 1），而暗示了第 II 型 mGlu 受體拮抗劑可能成為新穎抗憂鬱藥/抗焦慮藥之可能性。進一步地，亦暗示了第 II 型 mGlu 受體拮抗劑之作為認知功能增強劑（失智症、阿茲海默症）的效能（非專利文獻 2）。

最近，在專利文獻 1~5 等中報告了具有第 II 型 mGlu 受體拮抗作用之化合物。但是，該等專利文獻中並無揭示或暗示具有雜芳基-吡啶骨架的化合物。

[ 先前技術文獻 ]

[ 專利文獻 ]

[ 專利文獻 1 ] WO2008/128889 國際公開公報

[ 專利文獻 2 ] WO2008/119689 國際公開公報

[ 專利文獻 3 ] WO2007/039439 國際公開公報

[ 專利文獻 4 ] WO2006/084634 國際公開公報

[ 專利文獻 5 ] WO2001/029012 國際公開公報

〔非專利文獻〕

〔非專利文獻 1〕 Biochemical Pharmacology 2008 75  
997-1006

〔非專利文獻 2〕 Neuropharmacology 2004 46 907-  
917

【發明內容】

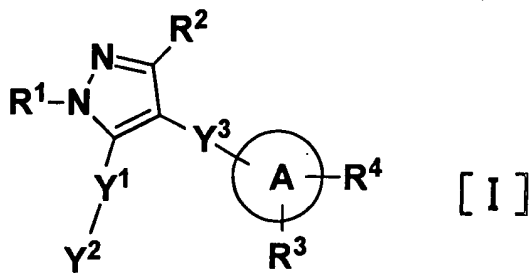
〔解決課題之手段〕

本發明者等，發現了以下述式〔I〕表示之化合物或其醫藥上容許之鹽可解決上述課題，而完成了本發明。

亦即，本發明為

(1) 以式〔I〕表示之化合物或其醫藥上容許之鹽；

【化1】



〔式〔I〕中，

R<sup>1</sup> 表示氫原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基（此處該 C<sub>1-6</sub> 烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代），

R<sup>2</sup> 表示氫原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基（此處該 C<sub>1-6</sub> 烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代），

環 A 表示苯基、雜芳基、吲哚啉-2-酮-5-基、異吲哚

啉 -1-酮 -5-基、異吡啶啉 -1-酮 -6-基、苯并 [ d ] 咪唑 -2-酮 -5-基或吡啶酮基，

環 A 為吡啶啉 -2-酮 -5-基、異吡啶啉 -1-酮 -5-基、異吡啶啉 -1-酮 -6-基或苯并 [ d ] 咪唑 -2-酮 -5-基時，

$R^3$  及  $R^4$  係相同或相異地表示氫原子、鹵素原子或  $C_{1-6}$  烷基，

環 A 為苯基、雜芳基或吡啶酮基時，

$R^3$  表示氫原子、鹵素原子、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  烷基（此處該  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代），

$R^4$  表示  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基（此處該  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基係經  $-CONR^aR^b$ 、 $-COR^c$ 、氰基或羥基取代）、 $-CONR^aR^b$ 、 $-O-CONR^aR^b$ 、 $-NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-COR^c$ 、氰基、 $-NR^dCOR^e$  或  $-NR^dSO_2R^e$ ，

$R^a$  及  $R^b$  係相同或相異地表示氫原子、 $C_{1-6}$  烷基

{ 此處該  $C_{1-6}$  烷基可經由

羥基、

鹵素原子、

$C_{1-6}$  烷氧基

（此處該  $C_{1-6}$  烷氧基可經 1 至 2 個羥基取代），

$-CONR^fR^g$ 、

胺基、

單- $C_{1-6}$  烷基胺基、

二- $C_{1-6}$  烷基胺基、

嗎啉基、

哌啉基 ( piperidino )、

吡咯啉基 ( pyrrolidino )、

氮雜環丁烷基 ( azetidino )、

1,3-二噁茂烷-2-基、

1,3-二噁烷-2-基、

2-氧雜-6-氮雜螺 [ 3.3 ] 庚烷-6-基及

5,7-二氧雜螺 [ 2.5 ] 辛烷-6-基

( 此處該嗎啉基、哌啉基、吡咯啉基、氮雜環丁烷基、1,3-二噁茂烷-2-基、1,3-二噁烷-2-基、2-氧雜-6-氮雜螺 [ 3.3 ] 庚烷-6-基及 5,7-二氧雜螺 [ 2.5 ] 辛烷-6-基可經 1 至 2 個鹵素原子取代 )

所構成群組中選擇之 1 至 3 個取代基取代 )、

C<sub>1-6</sub> 烷醯基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃甲基或四氫吡喃基、

或者，R<sup>a</sup> 及 R<sup>b</sup> 可與所鍵結之氮原子成爲一起而形成，進一步形成可含有 1 個以上之氮原子、氧原子或硫原子的飽和或不飽和之 4 至 6 員環 ( 此處該飽和或不飽和之 4 至 6 員環，可經由 C<sub>1-6</sub> 烷基、側氧基及羥基所構成群組中選擇之 1 至 2 個取代基取代 )，

R<sup>a1</sup> 及 R<sup>b1</sup> 係與所鍵結之氮原子成爲一起而形成，進一步形成可含有 1 個以上之氮原子、氧原子或硫原子的飽和或不飽和之 4 至 6 員環 ( 此處該飽和或不飽和之 4 至 6 員環，可經由 C<sub>1-6</sub> 烷基、側氧基及羥基所構成群組選擇之



1 至 2 個取代基取代) ，

$R^c$  表示  $C_{1-6}$  烷基、羥基或  $C_{1-6}$  烷氧基，

$R^d$  表示氫原子或  $C_{1-6}$  烷基，

$R^e$  表示  $C_{1-6}$  烷氧基、胺基、單- $C_{1-6}$  烷胺基或二- $C_{1-6}$  烷胺基，

$R^f$  及  $R^g$  係相同或相異地表示氫原子或  $C_{1-6}$  烷基，

$Y^1$  表示  $-(CH_2)_n-O-$  或  $-(CH_2)_m-$ ，

$n$  表示 1 至 6 之整數，

$m$  表示 0 至 6 之整數，

$Y^2$  表示芳基或雜芳基 { 此處該芳基或雜芳基，可經由  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基 ( 此處該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基可經 1 至 3 個鹵素原子取代 )、氫基及鹵素原子所構成群組選擇之 1 至 3 個取代基取代 )

$Y^3$  表示 5 員雜伸芳基 } 。

( 2 ) 如 ( 1 ) 之化合物或其醫藥上容許之鹽，其中式 [ I ] 中，

$R^1$  表示氫原子或  $C_{1-6}$  烷基 ( 此處該  $C_{1-6}$  烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代 ) ，

$R^2$  表示氫原子或  $C_{1-6}$  烷基 ( 此處該  $C_{1-6}$  烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代 ) ，

環 A 表示苯基或雜芳基，

$R^3$  表示氫原子、鹵素原子或  $C_{1-6}$  烷基 ( 此處該  $C_{1-6}$  烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代 ) ，

$R^4$  表示  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基（此處該  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基係經  $-CONR^aR^b$ 、 $-COR^c$  氰基取代）、 $-CONR^aR^b$ 、 $-O-CONR^aR^b$ 、 $-COR^c$  或 氰基，

$R^a$  及  $R^b$  係相同或相異地表示氫原子、 $C_{1-6}$  烷基、（此處該  $C_{1-6}$  烷基可經由胺基、單- $C_{1-6}$  烷胺基、二- $C_{1-6}$  烷胺基及羥基所構成群組選擇之 1 至 2 個取代基取代）、氧雜環丁烷基、四氫呋喃甲基或四氫吡喃基，

或者， $R^a$  及  $R^b$  可與所鍵結之氮原子成爲一起而形成，進一步形成可含有 1 個以上之氮原子、氧原子或硫原子的飽和或不飽和之 5 或 6 員環，

$R^c$  表示羥基或  $C_{1-6}$  烷氧基，

$Y^1$  表示  $-(CH_2)_n-O-$  或  $-(CH_2)_m-$ ，

$n$  表示 1 至 6 之整數，

$m$  表示 0 至 6 之整數，

$Y^2$  表示芳基或雜芳基（此處該芳基或雜芳基可經由  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基（此處該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基可經 1 至 3 個鹵素原子取代）、氰基及鹵素原子所構成群組選擇之 1 至 3 個取代基取代），

$Y^3$  表示 5 員雜伸芳基〕。

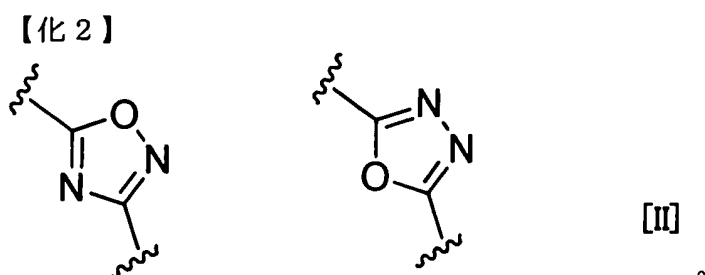
(3) 如 (1) 或 (2) 之化合物或其醫藥上容許之鹽，其中環 A 爲苯基或 6 員雜芳基。

(4) 如 (3) 之化合物或其醫藥上容許之鹽，其中環 A 爲苯基或吡啶基。

(5) 如 (1) ~ (4) 中任一項之化合物或其醫藥上容許之鹽，其中  $Y^1$  為  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 。

(6) 如 (1) ~ (5) 中任一項之化合物或其醫藥上容許之鹽，其中  $Y^2$  為苯基或吡啶基 { 此處該苯基或吡啶基可經由  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基 ( 此處該  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基或  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基可經 1 至 3 個鹵素原子取代 )、氰基及鹵素原子所構成群組選擇之 1 至 3 個取代基取代 }。

(7) 如 (1) ~ (6) 中任一項之化合物或其醫藥上容許之鹽，其中  $Y^3$  為如式 [ II ] 表示構造之任一者；



(8) 如 (1) ~ (7) 中任一項之化合物或其醫藥上容許之鹽，其中  $R^3$  為氫原子或鹵素原子。

(9) 一種醫藥，其係含有如 (1) ~ (8) 中任一項之化合物或其醫藥上容許之鹽作為有效成分。

(10) 如 (9) 之醫藥，其係第 II 型代謝型麩胺酸受體拮抗物質。及

(11) 一種情緒障礙、焦慮症、精神分裂症、阿茲海默症、認知功能障礙、失智症、藥物依賴、痙攣、震顫、疼痛、或睡眠障礙之預防或治療劑，其係以如 (1) ~ (10)

) 中任一項之化合物或其醫藥上容許之鹽作為有效成分。

〔發明效果〕

發現了本發明化合物及其醫藥上容許之鹽，具有強的第 II 型 mGlu 受體拮抗作用。

【實施方式】

以下，進一步詳細說明本發明。

說明本說明書中所用之用語。

「鹵素原子」意指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

「C<sub>1-6</sub> 烷基」意指直鏈狀或支鏈狀之碳原子數 1 至 6 個之烷基，可列舉例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基、異丁基、tert-丁基、sec-丁基、異戊基、新戊基、tert-戊基、1,2-二甲基丙基等。

「C<sub>1-6</sub> 烷氧基」意指直鏈狀或支鏈狀之碳原子數 1 至 6 個之烷氧基，可列舉例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊基氧基、己基氧基、異丙氧基、異丁氧基、tert-丁氧基、sec-丁氧基、異戊基氧基、新戊基氧基、tert-戊基氧基、1,2-二甲基丙氧基等。

「單-C<sub>1-6</sub> 烷基胺基」意指經 1 個 C<sub>1-6</sub> 烷基取代之胺基，可列舉例如甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、丁基胺基、戊基胺基、己基胺基、異丙基胺基、異丁基胺基、tert-丁基胺基、sec-丁基胺基、異戊基胺基、新戊基胺基、

tert-戊基胺基、1,2-二甲基丙基胺基等。

「二-C<sub>1-6</sub> 烷胺基」意指經各自獨立之 2 個 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的胺基，可列舉例如二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、二丁基胺基、二戊基胺基、二己基胺基、二異丙基胺基、二異丁基胺基、二-tert-丁基胺基、二-sec-丁基胺基、二-異戊基胺基、二-新戊基胺基、二-tert-戊基胺基、二-1,2-二甲基丙基胺基、乙基甲基胺基、異丙基甲基胺基、異丁基異丙基胺基等。

「C<sub>1-6</sub> 烷醯基」意指直鏈狀或支鏈狀之碳原子數 1 至 6 個之烷醯基，可列舉例如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、己醯基、三甲基乙醯基等。

「芳基」意指以碳原子數 6 至 18 個構成的單環至 4 環式芳香族碳環式基，可列舉例如苯基、萘基、蒽基、菲基、稠四苯基、芘基等。

「雜芳基」意指單環式或縮合環式芳香族雜環基，可列舉例如吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗒基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、喹啉基、異喹啉基、蔡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、1H-吲唑基、2H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、吲哚嗒基、苯并呋吡基、噻吩并吡啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并吡嗒基、吡唑并嘧啶基、三唑并嘧啶基、噻吩并噻吩基

、咪唑并噻唑基等。

「6 員雜芳基」意指 6 員環式芳香族雜環基，可列舉例如吡啶基、嗒嗒基、嘧啶基、吡嗪基等。

「5 員雜芳基」意指 5 員環式芳香族雜環基，可列舉例如噻吩基、吡咯基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基等。

「C<sub>3-6</sub> 環烷基」表示碳原子數 3 至 6 個之環烷基，意指環丙基、環丁基、環戊基、環己基。

「5 員雜伸芳基」意指由前述「5 員雜芳基」進一步去除任意 1 個氫原子而得之 2 價基。

「與所鍵結之氮原子成爲一起而形成，進一步地可含有 1 個以上氮原子、氧原子或硫原子之飽和或不飽和 5 或 6 員環」，可列舉例如吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基（piperazino）、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,2,3,6-四氫吡啶-1-基等。

「與所鍵結之氮原子成爲一起而形成，進一步地可含有 1 個以上氮原子、氧原子或硫原子之飽和或不飽和 4 至 6 員環」，可列舉例如氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,2,3,6-四氫吡啶-1-基等。

「C<sub>1-6</sub> 伸烷基」意指由前述「C<sub>1-6</sub> 烷基」進一步去除任意 1 個氫原子而得之 2 價基。

「C<sub>1-6</sub> 氧基伸烷基」意指由前述「C<sub>1-6</sub> 烷氧基」進一

步去除任意 1 個氫原子而得之 2 價基。

本發明化合物之較佳形態如以下所述。

式〔I〕中，

較佳  $R^1$  為氫原子或  $C_{1-6}$  烷基、更佳為  $C_{1-6}$  烷基。特佳  $R^1$  為甲基。

較佳  $R^2$  為氫原子。

較佳環 A 為苯基或 6 員雜芳基、更佳為苯基或吡啶基。

較佳  $R^3$  為氫原子、鹵素原子或  $C_{1-6}$  烷基（此處該  $C_{1-6}$  烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代），更佳為氫原子或鹵素原子。

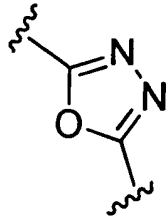
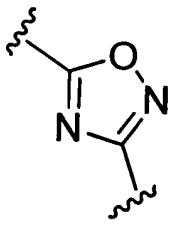
較佳  $R^4$  為  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基（此處該  $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基係經  $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、或羥基取代）、 $-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^d\text{COR}^e$  或  $-\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^e$ （此處  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$  及  $R^e$  係與前述同義）。

較佳  $Y^1$  為  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 。

較佳  $Y^2$  為苯基或吡啶基（此處該苯基或吡啶基可經由  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基（此處該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基可經 1 至 3 個鹵素原子取代）、氰基及鹵素原子所構成群組選擇之 1 至 3 個取代基取代）。

較佳  $Y^3$  為如式〔II〕所示構造之任一者。

【化 3】



[II]

式〔I〕中之 1 個較佳形態為：

$R^1$  為氫原子或  $C_{1-6}$  烷基（此處該  $C_{1-6}$  烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代），

$R^2$  為氫原子或  $C_{1-6}$  烷基（此處該  $C_{1-6}$  烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代），

環 A 為苯基或 6 員雜芳基，

$R^3$  為氫原子、鹵素原子或  $C_{1-6}$  烷基（此處該  $C_{1-6}$  烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代），

$R^4$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基（此處該  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基係經  $-CONR^aR^b$ 、 $-COR^c$  或氰基取代）、 $-CONR^aR^b$ 、 $-O-CONR^aR^b$ 、 $-COR^c$  或氰基，

$R^a$  及  $R^b$  係相同或相異地為氫原子、 $C_{1-6}$  烷基、（此處該  $C_{1-6}$  烷基可經由胺基、單- $C_{1-6}$  烷胺基、二- $C_{1-6}$  烷胺基及羥基所構成群組選擇之 1 至 2 個取代基取代）或 4~6 員之環狀醚基，

或者， $R^a$  及  $R^b$  可與所鍵結之氮原子成爲一起而形成，進一步地形成可含有 1 個以上氮原子、氧原子或硫原子之飽和或不飽和 5 或 6 員環，

$R^c$  為羥基或  $C_{1-6}$  烷氧基，

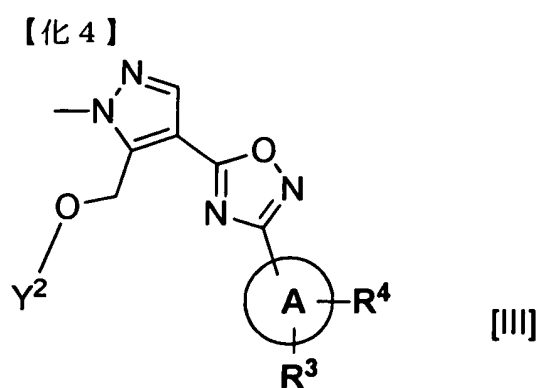
$Y^1$  爲  $-CH_2-O-$ ，



$Y^2$  為苯基或吡啶基 { 此處該苯基或吡啶基可經由  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基 ( 此處該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基可經 1 至 3 個鹵素原子取代 )、氰基及鹵素原子所構成群組選擇之 1 至 3 個取代基取代 } ,

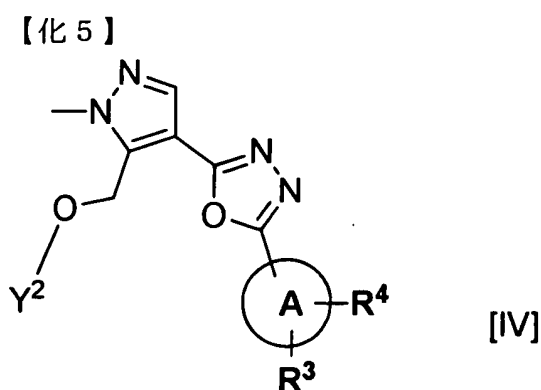
$Y^3$  為 5 員雜伸芳基。

式 [ I ] 中，另一較佳形態，為以下述式 [ III ] 表示之化合物。



( 式中，環 A、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $Y^2$  係與前述同義 )。

式 [ I ] 中，另一較佳形態，為以下述式 [ IV ] 表示之化合物。



( 式中，環 A、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $Y^2$  係與前述同義 )。

本發明化合物中可能存在互變異構物、幾何異構物等立體異構物及光學異構物，本發明亦包含該等。又，亦包含發明化合物及其鹽之各種水合物、溶劑合物及結晶多形物質。進一步地，本發明化合物〔I〕亦能夠以同位素（例如、D、 $^3H$ 、 $^{13}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{15}N$ 、 $^{31}P$ 、 $^{32}P$ 、 $^{35}S$ 、 $^{18}F$ 、 $^{125}I$  等）標識。

本發明中，醫藥上容許之鹽，意指、藥劑學上可容許之鹽。該等可列舉例如：與乙酸、丙酸、丁酸、甲酸、三氟乙酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、硬脂酸、琥珀酸、乙基琥珀酸、丙二酸、乳糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖庚酸、苯甲酸、甲烷磺酸、乙醇磺酸、2-羥基乙醇磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸（甲苯磺酸）、月桂基硫酸、蘋果酸、天門冬胺酸、麩胺酸、己二酸、半胱胺酸、N-乙醯基半胱胺酸、鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、氫碘酸、菸鹼酸、草酸、苦味酸、硫氰酸、十一酸、丙烯酸聚合物及羧基乙烯聚合物等酸之鹽；與鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽及鈣鹽等無機鹼之鹽；嗎啉及哌啶等有機胺；以及與胺基酸之鹽。

本發明化合物〔I〕或醫藥上容許之鹽，可直接或者與醫藥上容許之載體一起，遵照本身公知的手段予以製劑化。醫藥上容許之載體，可列舉作為製劑材料所慣用的各種有機或無機載體物質，例如固體製劑中之賦形劑（例如乳糖、白糖、D-甘露醇、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素、輕質無水矽酸等）、潤滑劑（例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、

滑石、膠質二氧化矽等)、結合劑(例如結晶纖維素、白糖、D-甘露醇、糊精、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、澱粉、蔗糖、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等)、崩解劑(例如澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、低取代度羥基丙基纖維素等)、或液狀製劑中之溶劑(例如注射用水、醇、丙二醇、聚乙二醇、麻油、玉米油等)、溶解輔助劑(例如聚乙二醇、丙二醇、D-甘露醇、苯甲酸苯甲基、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等)、懸濁化劑(例如硬脂基三乙醇胺、月桂基硫酸鈉、月桂基胺基丙酸、卵磷脂、氯化殺藻胺、苯甲索氯銨(Benzethonium chloride)、單硬脂酸甘油等界面活性劑;或例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基甲基纖維素、羥基丙基纖維素等親水性高分子等)、等張化劑(例如葡萄糖、D-山梨醇、氯化鈉、甘油、D-甘露醇等)、緩衝劑(例如磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等)、無痛化劑(例如苧醇等)等。又,製劑化時,亦可依照需要使用防腐劑(例如對羥基苯甲酸酯類、氯丁醇、苧醇、苯乙醇、去氫乙酸、山梨酸等)、抗氧化劑(例如亞硫酸鹽、抗壞血酸等)、著色劑、甘味劑、吸附劑、潤濕劑等。

本發明化合物〔I〕或醫藥上容許之鹽,可口服或非口服(例如靜脈、局部、直腸投與等)投與。其投與劑型,例如有錠劑(包括糖衣錠、塗膜錠)、散劑、顆粒劑、

粉劑、錠劑、膠囊劑（包括軟膠囊）、液劑、注射劑（例如皮下注射劑、靜脈內注射劑、肌肉內注射劑、腹腔內注射劑等）、外用劑（例如經鼻投與製劑、經皮製劑、軟膏劑、乳劑等）、栓劑（例如直腸栓劑、陰道栓劑等）、緩釋劑（例如緩釋性微膠囊等）、丸劑、點滴劑等，均可藉由慣用之製劑技術（例如，第 15 次改訂日本藥典所記載之方法等）來製造。

本發明化合物〔I〕或醫藥上容許之鹽，可依照投與對象、投與路徑、疾病、患者之年齡、體重及症狀作適當選擇。例如為治療成人患者的情況時，其投與量為 1 日 1~2000 mg，將此量 1 日 1 次或分為數次投與。

將第 II 型 mGlu 受體拮抗物質作為醫藥活性成分使用時，不僅以使用於人體為目標，人以外的其他動物（貓、狗、牛、雞、魚等）亦可使用。

本發明化合物及其醫藥上容許之鹽，可藉由例如以下所示方法來合成，但本發明之化合物之製造方法不限定於該等。

「不活性溶劑」係指例如苯、甲苯、二甲苯、吡啶等芳香族系溶劑；己烷、戊烷、環己烷等烴系溶劑；二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙醇、四氯化碳等鹵素化烴系溶劑；四氫呋喃、二乙基醚、1,2-二甲氧基乙醇、1,4-二噁烷等醚系溶劑；乙酸乙酯、甲酸乙酯等酯系溶劑；甲醇、乙醇、異丙基醇、tert-丁基醇、乙二醇等醇系溶劑；丙酮、甲基乙基酮等酮系溶劑；N、N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯

烷酮、N、N-二甲基乙醯胺等醯胺系溶劑；二甲基亞砷等亞砷系溶劑；乙腈、丙腈等腈系溶劑及水、以及該等之均勻系及不均勻系混合溶劑等。該等之不活性溶劑能夠依照所屬技術領域中具有通常知識者所公知的各種反應條件來作適當選擇。

「鹼」意指例如氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀、氫化鈣等鹼金屬或鹼土類金屬之氫化物；鋰醯胺、鈉醯胺、鋰二異丙基醯胺、鋰二環己基醯胺、鋰六甲基二矽胺烷化物、鈉六甲基二矽胺烷化物、鉀六甲基二矽胺烷化物等鹼金屬或鹼土類金屬之醯胺；甲氧化鈉、乙氧化鈉、tert-丁氧化鉀等鹼金屬或鹼土類金屬之低級烷氧化物；丁基鋰、sec-丁基鋰、tert-丁基鋰、甲基鋰等烷基鋰；氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化鋇等鹼金屬或鹼土類金屬之氫氧化物；碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫等鹼金屬或鹼土類金屬之碳酸鹽；碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等鹼金屬或鹼土類金屬之碳酸氫鹽；三乙基胺、N-甲基嗎啉、N,N-二異丙基乙基胺、N,N-二甲基苯胺等之胺；氟化四-n-丁基銨、氫氧化苯甲基三甲基銨等4級銨鹽；吡啶、咪唑、2,6-二甲基吡啶、1,8-二氮雜雙環〔5.4.0〕十一-7-烯（DBU）、1,5-二氮雜雙環〔4.3.0〕酮-5-烯（DBN）等鹼性雜環化合物等。該等之鹼係依照所屬技術領域中具有通常知識者所公知之各種反應條件來作適當選擇。

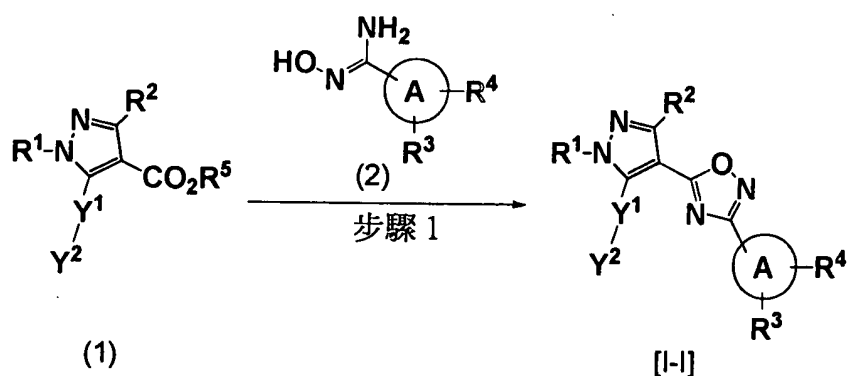
「酸」係指例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸及p-甲苯磺酸、甲烷磺酸、三氟乙酸、甲酸、乙酸

等有機酸。該等之酸係依照所屬技術領域中具有通常知識者所公知之各種反應條件來作適當選擇。

〔製造法 1〕

本發明化合物〔I-I〕可藉由以下方法製造。

【化 6】  
< 流程 1 >



式中，環 A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $Y^1$  及  $Y^2$  係與前述同義。 $R^5$  表示甲基、乙基、tert-丁基、苯甲基等羧基之保護基（參照 *Protective Groups in Organic Synthesis* 第 4 版；John Wiley & Sons, INC.）或氫原子。

步驟 1：本發明化合物〔I-I〕可在不活性溶劑中、鹼存在下，藉由所屬技術領域中具有通常知識者公知之  $R^5$  為羧基之保護基的化合物（1）與化合物（2）的縮合反應、接著由分子內環化反應來製造（參照 *Comprehensive Organic Transformations Second Edition* 1999 年；John Wiley & Sons, INC.）。或者，本發明化合物〔I-I〕可在不活性溶劑中，藉由所屬技術領域中具有通常知識者所公

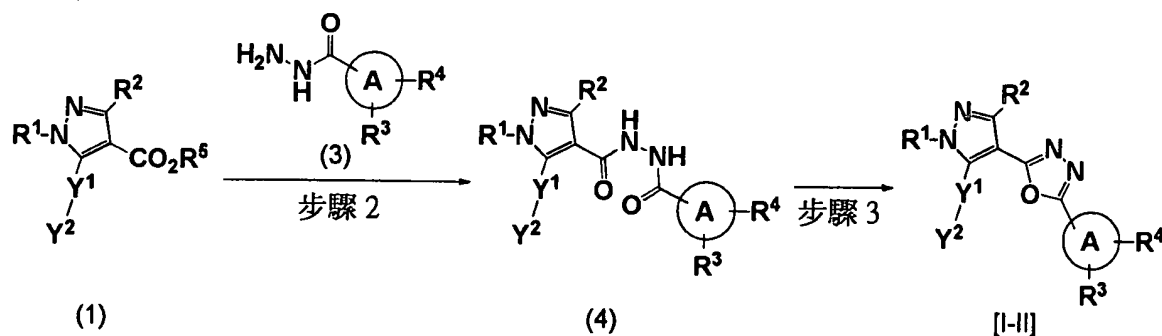
知之  $R^5$  為氫原子之化合物 (1) 與化合物 (2) 的醯胺化反應後，接著由分子內環化反應來製造 (參照 *Comprehensive Organic Transformations Second Edition* 1999 年；John Wiley & Sons, INC.)。此處化合物 (1) 及化合物 (2)，可使用市售化合物、公知化合物或使用所屬技術領域中具有通常知識者所公知之各種有機合成手法而由市售化合物或公知化合物合成的化合物。此處醯胺化反應，係指例如在不活性溶劑中、鹼存在下或非存在下，使用了 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲陽離子 六氟磷酸 (HATU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲陽離子 六氟磷酸 (HBTU)、N,N'-二環己基碳二醯亞胺 (DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳二醯亞胺鹽酸鹽 (EDC·HCl)、二苯基磷氧基疊氮 (DPPA) 或羰基二咪唑 (CDI) 等縮合劑之縮合反應；經由使用了氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯或氯化三甲基乙醯基等之混合酸酐的縮合反應；經由使用了氯化亞磺醯基、氯化草醯基、1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺等酸鹵素化物的縮合反應等。又，此處，使用了縮合劑之醯胺化反應時，可依照需要使用 1-羥基苯并三唑 (HOBT)、羥基琥珀醯亞胺 (HOSu) 等添加劑。

此處之分子內環化反應，係指例如在不活性溶劑中、加熱或非加熱條件下，依照需要使用酸或鹼的醯胺化合物之環化反應。

## 〔製造法 2〕

本發明化合物〔I-II〕能夠由以下方法製造。

【化 7】  
<流程 2>



式中，環 A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Y^1$  及  $Y^2$  係與前述同義。

步驟 2：化合物（4），可在不活性溶劑中，藉由以所屬技術領域中具有通常知識者所公知之  $R^5$  為氫原子的化合物（1）與化合物（3）之醯胺化反應來製造（參照 *Comprehensive Organic Transformations Second Edition* 1999 年；John Wiley & Sons, INC.）。此處，化合物（1）及化合物（3），可使用市售化合物、公知化合物或使用所屬技術領域中具有通常知識者所公知之各種有機合成手法由市售化合物或公知化合物合成之化合物。此處，醯胺化反應係指例如在不活性溶劑中、鹼存在下或非存在下，使用了 O-（7-氮雜苯并三唑-1-基）-N,N,N',N'-四甲基脲陽離子 六氟磷酸（HATU）、O-（苯并三唑-1-基）-N,N,N',N'-四甲基脲陽離子 六氟磷酸（HBTU）、N,N'-二環己基碳二醯亞胺（DCC）、1-乙基-3-（3-二甲基胺基

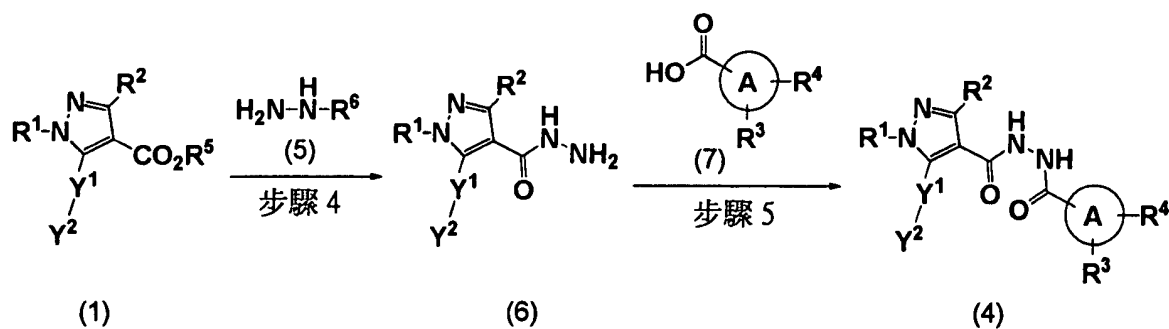


丙基) 碳二醯亞胺鹽酸鹽 (EDC·HCl)、二苯基磷氧基疊氮 (DPPA) 或羰基二咪唑 (CDI) 等縮合劑之縮合反應；經由使用了氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁基或氯化三甲基乙醯基等之混合酸酐的縮合反應；經由使用了氯化亞磺醯基、氯化草醯基、1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺等之酸鹵素化物的縮合反應等。又，此處，使用了縮合劑之醯胺化反應之時，可依照需要使用 1-羥基苯并三唑 (HOBt)、羥基琥珀醯亞胺 (HOSu) 等添加劑。

步驟 3：本發明化合物 [ I-II ]，能夠於不活性溶劑中，藉由化合物 (4) 之分子內環化反應來製造。本步驟中，可依照需要，使用例如氯化甲苯磺醯基、氯化亞磺醯基、氯化磷氧基、伯吉斯試劑 (Burgess Reagent) { 胺基甲酸甲基-N-(三乙基銨磺醯酯) } 等活化劑。(參照 Comprehensive Organic Transformations Second Edition 1999 年；John Wiley & Sons, INC.)。

又，例如化合物 (4) 能夠由以下方法製造。

【化 8】  
<流程 3>



式中，環 A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Y^1$  及  $Y^2$  係與前

述同義。R<sup>6</sup> 表示甲氧基甲基、三甲基矽烷基乙氧基甲基、tert-丁氧基羰基、苯甲基氧基羰基、乙醯基、苯甲基、三苯甲基、甲烷磺醯基、苯磺醯基、p-甲苯磺醯基等胺基之保護基（參照 *Protective Groups in Organic Synthesis* 第 4 版；John Wiley & Sons, INC.）或氫原子。

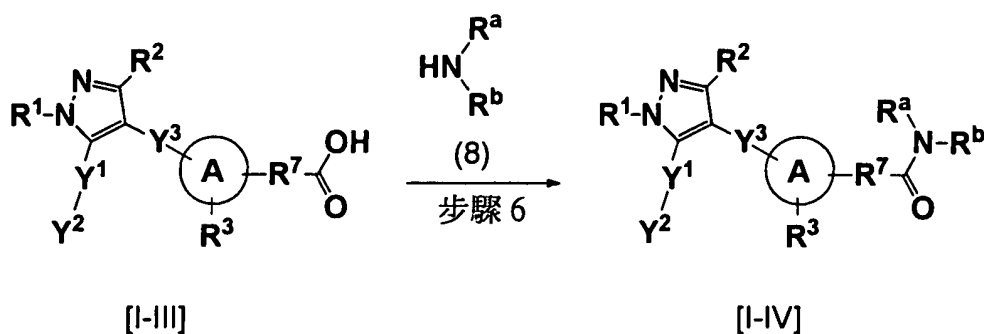
步驟 4：化合物（6）可藉由與<流程 2>中之步驟 2 同樣的手法，由 R<sup>5</sup> 為氫原子之化合物（1）與化合物（5）來製造。此處 R<sup>6</sup> 為胺基之保護基時，化合物（6）可藉由使用所屬技術領域中具有通常知識者公知之各種有機合成手法（參照 *Protective Groups in Organic Synthesis* 第 4 版；John Wiley & Sons, INC.）將保護基 R<sup>6</sup> 去除來製造。或者，化合物（6）可藉由在不活性溶劑中，以所屬技術領域中具有通常知識者所公知之 R<sup>5</sup> 為羧基之保護基的化合物（1）與 R<sup>6</sup> 為氫原子之化合物（5）的縮合反應來製造（參照 *Comprehensive Organic Transformations Second Edition* 1999 年；John Wiley & Sons, INC.）。此處化合物（1）及化合物（5），能夠使用市售化合物、公知化合物或使用了所屬技術領域中具有通常知識者所公知之各種有機合成手法由市售化合物或公知化合物合成之化合物。

步驟 5：化合物（4）可藉由與<流程 2>中之步驟 2 同樣的手法，由化合物（6）與化合物（7）來製造。此處，化合物（7）能夠使用市售化合物、公知化合物或使用了所屬技術領域中具有通常知識者所公知之各種有機合成手法由市售化合物或公知化合物合成之化合物。

## 〔製造法 3〕

本發明化合物〔I-IV〕可由以下方法製造。

【化 9】  
 <流程 4 >



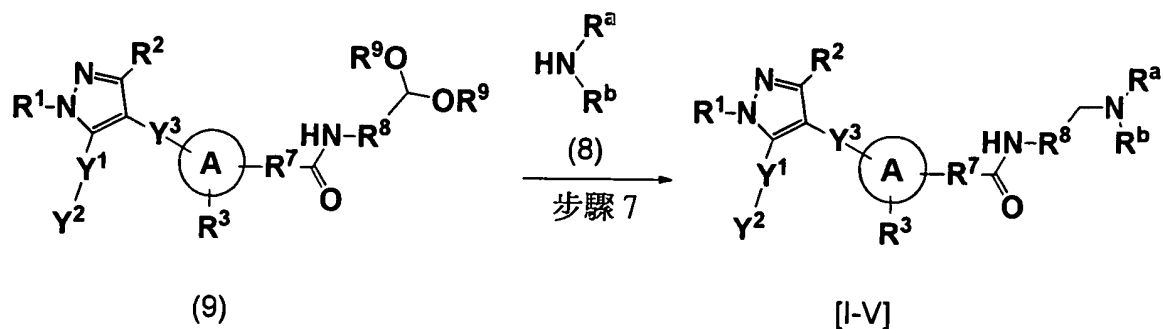
式中，環 A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$  及  $Y^3$  係與前述同義。 $R^7$  表示鍵結鍵、 $C_{1-6}$  伸烷基或  $C_{1-6}$  氧基伸烷基。

步驟 6：本發明化合物〔I-IV〕可藉由與<流程 2>中之步驟 2 同樣的手法，由本發明化合物〔I-III〕與化合物（8）來製造。此處，化合物（8）可使用市售化合物、公知化合物或使用了所屬技術領域中具有通常知識者公知之各種有機合成手法由市售化合物或公知化合物合成之化合物。

## 〔製造法 4〕

本發明化合物〔I-V〕可由以下方法製造。

【化 10】  
 < 流程 5 >



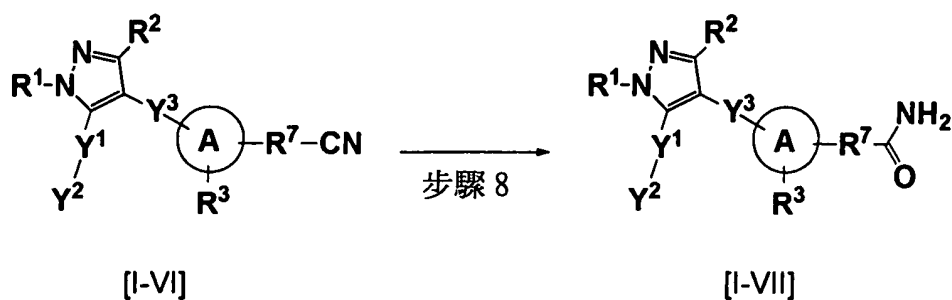
式中，環 A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$  及  $Y^3$  係與前述同義。 $R^8$  表示  $C_{1-6}$  伸烷基、 $R^9$  表示  $C_{1-6}$  烷基。

步驟 7：本發明化合物 [I-V]，可藉由在不活性溶劑中、酸及還原劑存在下，以所屬技術領域中具有通常知識者所公知之化合物 (8) 與化合物 (9) 之還原性胺基化反應來製造 (參照 *Comprehensive Organic Transformations Second Edition 1999 年*；John Wiley & Sons, INC.)。此處，化合物 (8) 及化合物 (9)，可使用市售化合物、公知化合物或使用了所屬技術領域中具有通常知識者公知之各種有機合成手法由市售化合物或公知化合物合成之化合物。此處，酸可列舉例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸及 p-甲苯磺酸、甲烷磺酸、三氟乙酸、甲酸、乙酸等有機酸。又，還原性胺基化反應中所用之還原劑，係可環原亞胺基而轉換為胺基之試藥，可列舉例如氫化硼鈉、氫化硼三乙醯氧基鈉、氫化硼氰基鈉、硼烷、硼烷-吡啶、硼烷-甲吡啶等。

{ 製造法 5 }

本發明化合物 [ I-VII ] 可藉由以下方法製造。

【化 1 1】  
< 流程 6 >

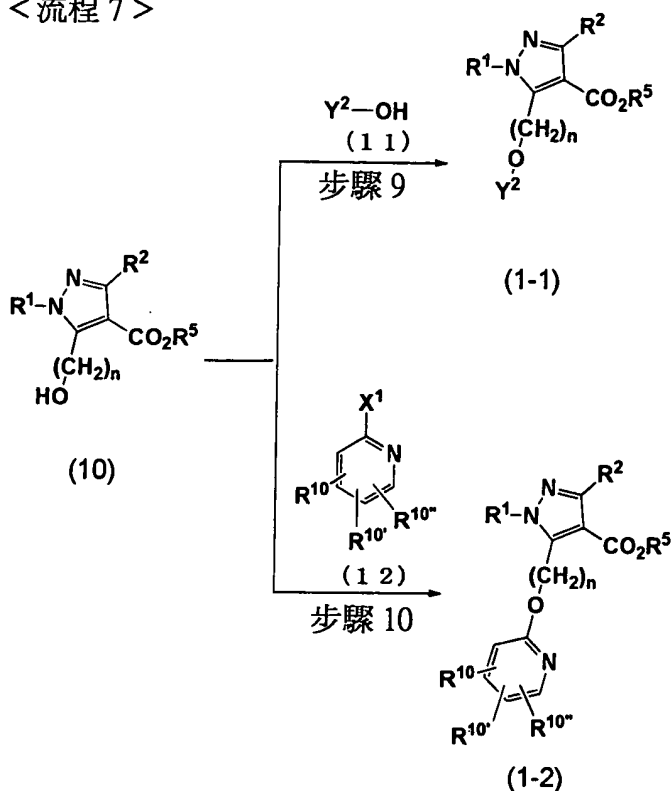


式中，環 A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$  及  $Y^3$  係與前述同義。

步驟 8：本發明化合物 [ I-VII ]，可藉由本發明化合物 [ I-VI ] 之所屬技術領域中具有通常知識者所公知的水合反應來製造（參照 Comprehensive Organic Transformations Second Edition 1999 年；John Wiley & Sons, INC.）。

例如，化合物 (1) 以式 (1-1) 或式 (1-2) 表示之化合物，可藉由以下方法製造。

【化 1 2】  
 <流程 7>



式中， $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$  及  $Y^2$  係與前述同義。 $R^{10}$ 、 $R^{10'}$  及  $R^{10''}$  係相同或相異地表示氫原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基（此處該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基可經 1 至 3 個鹵素原子取代）、氰基及鹵素原子， $X^1$  表示氯原子、溴原子、碘原子、氟原子。

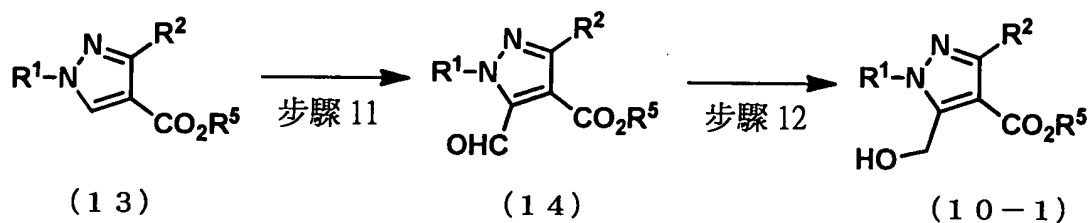
步驟 9：化合物 (1-1) 可藉由在不活性溶劑中，以化合物 (10) 與化合物 (11) 之光延反應來製造。此處化合物 (10) 及化合物 (11)，可使用市售化合物、公知化合物或使用了所屬技術領域中具有通常知識者所公知之各種有機合成手法由市售化合物或公知化合物合成之化合物。光延反應可列舉例如使用三苯基磷、三丁基磷等有機磷化合物與偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯、偶氮二

羧酸二 *tert* 丁酯等偶氮化合物之方法；或使用氰基甲基三丁基磷烷 (cyanomethyltributylphosphorane) 等磷鎘內鹽 (phosphorous ylide) 試藥的方法 (參照 Chem. Rev. 2009, 109, 2551-2651)。

步驟 10：化合物 (1-2) 可藉由在不活性溶劑中、鹼存在下、鈀觸媒存在下或非存在下、鈀觸媒配位子之存在下或非存在下、使化合物 (10) 與化合物 (12) 反應來製造 (參照 Comprehensive Organic Transformations Second Edition 1999 年；John Wiley & Sons, INC.)。此處化合物 (10) 及化合物 (12)，可使用市售化合物、公知化合物或使用了所屬技術領域中具有通常知識者所公知之各種有機合成手法由市售化合物或公知化合物合成之化合物。此處，鹼可列舉例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、三乙基胺、二異丙基乙基胺、氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀、鋰二異丙基醯胺、鋰六甲基二矽胺烷化物、鈉六甲基二矽胺烷化物、甲氧化鈉、乙氧化鈉、*tert*-丁氧化鉀、丁基鋰、*sec*-丁基鋰、*tert*-丁基鋰、甲基鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等。鈀觸媒可列舉例如乙酸鈀 (II)、二氯雙三苯基膦鈀 (II)、二氯雙乙腈鈀 (II)、肆三苯基膦鈀 (0) 等。配位子可列舉例如 *rac*-2-(二-*t*-丁基膦基)-1,1'-聯萘、三苯基膦、三丁基膦、2,2-雙(二苯基膦基)-1,1-聯萘 (BINAP)、2-(二-*tert*-丁基膦基)聯苯、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 (dppf)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷 (dppp) 等。

例如，化合物（10）以式（10-1）表示之化合物可藉由以下方法製造。

【化13】  
< 流程8 >



式中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>5</sup>係與前述同義。

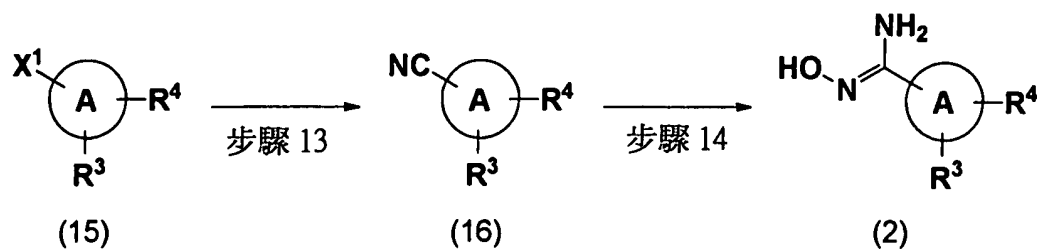
步驟 11：化合物（14）可藉由在不活性溶劑中、鹼存在下，使化合物（13）與N,N-二甲基甲醯胺等反應來製造。化合物（13）可使用市售化合物、公知化合物或使用了所屬技術領域中具有通常知識者所公知之各種有機合成手法由市售化合物或公知化合物合成之化合物。

步驟 12：化合物（10-1）可藉由在不活性溶劑中，使還原劑對化合物（14）反應來製造。（參照 *Comprehensive Organic Transformations Second Edition* 1999年；John Wiley & Sons, INC.）。此處，還原劑係能夠還原甲醯基而轉換為羥基之試藥，可列舉例如氫化硼鋰、氫化硼鈉、氫化硼鈣、氫化硼鋅、氫化鋁鋰、氫化鋁鈉、氫化二異丁基鋁等。

例如，化合物（2）可藉由以下方法製造。



【化 1 4】  
 < 流程 9 >



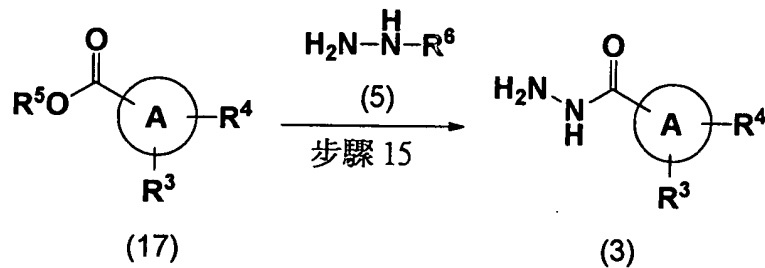
式中，環 A、 $\text{X}^1$ 、 $\text{R}^3$  及  $\text{R}^4$  係與前述同義。

步驟 13：化合物 (16) 可藉由在不活性溶劑中、鹼存在下或非存在下、鈀觸媒存在下或非存在下、鈀觸媒配位子存在下或非存在下，使化合物 (15) 與適當的氰化劑反應來製造。化合物 (15) 可使用市售化合物、公知化合物或所屬技術領域中具有通常知識者所公知之各種有機合成手法由市售化合物或公知化合物合成之化合物。此處，適當的氰化劑可列舉例如、氰化鋅、氰化銅、氰化鉀或氰化鈉等。

步驟 14：化合物 (2) 可藉由在不活性溶劑中、鹼存在下或非存在下，以化合物 (16) 與羥基胺或其鹽的加成反應來製造。化合物 (16) 除了由化合物 (15) 合成之外，能夠使用市售化合物、公知化合物或所屬技術領域中具有通常知識者所公知之各種有機合成手法由市售化合物或公知化合物合成之化合物。

例如，化合物 (3) 能夠藉由以下方法製造。

【化 15】  
 < 流程 10 >



式中，環 A、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  及  $\text{R}^6$  係與前述同義。

步驟 15：化合物 (3) 可藉由與 <流程 3>中之步驟 4 同樣的手法，由化合物 (17) 與化合物 (5) 製造。此處化合物 (17) 及化合物 (5)，可使用市售化合物、公知化合物或所屬技術領域中具有通常知識者所公知之各種有機合成手法由市售化合物或公知化合物合成之化合物。

[ 實施例 ]

接著，藉由製造例、實施例及試驗例進一步詳細地說明本發明，但本發明不受該等製造例、實施例及試驗例所限定，又，可在不脫離本發明範圍之範圍內變化。

製造例及實施例中，使用管柱層析法精製時，分別使用下述市售者：「NH 二氧化矽凝膠匣」係使用 Biotage 公司製 Biotage (註冊商標) SNAPCartridge KP-NH、「二氧化矽凝膠匣」係使用 Biotage 公司製 Biotage (註冊商標) SNAPCartridge KP-Sil 及 HP-Sil、「二氧化矽凝膠 60 N」係使用關東化學公司製二氧化矽凝膠 60 N、「Chromatorex NH」係使用富士 Silysia 化學公司製 Chromatorex (註冊商標) NH。使用逆相管柱層析法精製

時之「CAPCELL PAK」係使用資生堂公司製之 CAPCELL PAK (註冊商標) C18 TYPE MGII。使用 TLC 精製時，TLC (二氧化矽凝膠片) 係使用 Silica gel 60F254 (Merck) 、TLC (NH 二氧化矽凝膠片) 係使用 TLC plate NH (Fuji Silysia) 。

製造例及實施例中記載之各儀器數據係由以下測定儀器測定。

微波反應裝置：Initiator (Biotage AB)

LCMS 光譜：島津 LCMS-IT-TOF、島津 LCMS-2010EV、micromass Platform LC、micromass GCT、Agilent 6150、Agilent 1290Infinity 及 Agilent1100

NMR 光譜：[ <sup>1</sup>H-NMR ] 600MHz：JNM-ECA600 (日本電子)、500MHz：JNM-ECA500 (日本電子)、300MHz：UNITYNOVA300 (Varian Inc.)、200MHz：GEMINI2000/200 (Varian Inc.)

製造例及實施例中之化合物名係由 ACD/Name (ACD/Labs 12.0, Advanced Chemistry Development Inc.) 來命名。

製造例及實施例中之 LCMS 的 RT (保持時間) 係使用由以下所示之任一條件測定之值。

Condition A

測定機器：Agilent 公司 Agilent 1290Infinity 及 Agilent 6150

管柱：Waters 公司 Acquity CSH C18, 1.7 $\mu$ m,  $\phi$  2.1 $\times$

50mm

溶劑：A 液；含 0.1%甲酸之水、B 液；含 0.1%甲酸之乙腈

梯度：0 分（A 液/B 液=80/20）、1.2-1.4 分（A 液/B 液=1/99）

流速：0.8mL/min、檢測法：254nm

Condition B

測定機器：Shimadzu 公司 LCMS-2010EV

管柱：Shimpack XR-ODS, 2.2 $\mu$ m,  $\phi$  2.0 $\times$ 30mm

溶劑：A 液；含 0.1%甲酸之水、B 液；含 0.1%甲酸之乙腈

梯度：0 分（A 液/B 液=90/10）、3 分（A 液/B 液=0/100）

流速：0.6mL/min、檢測法：254nm

Condition C

測定儀器：Agilent 公司 Agilent 1100 及 micromass 公司 Platform LC

管柱：Waters 公司 SunFire C18, 2.5 $\mu$ m;  $\phi$  4.6 $\times$ 50mm

溶劑：A 液；含 0.1%三氟乙酸之水、B 液；含 0.1%三氟乙酸之乙腈

梯度：0 分（A 液/B 液=90/10）、0.5 分（A 液/B 液=90/10）、5.5 分（A 液/B 液=20/80）、6.0 分（A 液/B 液=1/99）、6.3 分（A 液/B 液=1/99）

流速：1mL/min、檢測法：254nm

製造例及實施例中使用之核磁共振 (NMR) 光譜之略號係如以下所示。

s : 單重態 (singlet) 、 d : 二重態 (doublet) 、 t : 三重態 (triplet) 、 q : 四重態 (quartet) 、 dd : 雙二重態 (double doublet) 、 dt : 雙三重態 (double triplet) 、 dq : 雙四重態 (double quartet) 、 ddd : 雙雙二重態 (double double doublet) 、 m : 多重態 (multiplet) 、 br : 寬峰 (broad) 、 J : 偶合常數、 Hz : 赫茲、 DMSO-d<sub>6</sub> : 重氫化二甲基亞砜

製造例 1 乙基 5-(羥基甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯

1) 乙基 5-甲醯基-1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯

氮環境下，於二異丙基胺 (27.6 g) 之四氫呋喃 (400 mL) 溶液中，冰浴冷卻下滴下 n-丁基鋰 (105 mL、2.60M 己烷溶液)，攪拌 1 小時。將反應液冷卻至 -78 °C 後，滴下乙基 1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯 (20.0 g) 之四氫呋喃 (100 mL) 溶液，攪拌 2 小時。於 -78 °C 滴下 N,N-二甲基甲醯胺 (79.7 g) 至反應液中，攪拌 1 小時後，添加 2M 氫化氫水溶液。以 5M 氫化氫水溶液使反應液成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取 3 次。將合併之有機層以水洗淨 2 次，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法 (二氧化矽凝膠匣、己烷：乙酸乙酯=90：10~50：50) 精製，得到標題化合物 (17.0 g) 之淡黃色固體。

## 2) 乙基 5-(羥基甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯

冰浴冷卻下，於乙基 5-甲醯基-1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯 (23.0 g) 之甲醇 (300 mL) 溶液中加入氫化硼鈉 (5.25 g)，攪拌 1 小時。於反應液中添加氯化銨水溶液，以水稀釋後，以乙酸乙酯萃取 3 次。將合併之有機層以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮而得到標題化合物 (22.8 g) 之淡黃色固體。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.27 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 4.21 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.81 (d, J=5.71 Hz, 2 H) 5.26 - 5.41 (m, 1 H) 7.75 (s, 1 H)

## 製造例 2 乙基 1-甲基-5-{ [4-(三氟甲基) 苯氧基] 甲基 } -1H-吡啶-4-羧酸酯

於乙基 5-(羥基甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯 (5.00 g)、4-羥基苯并三氟化物 (6.60 g) 及三苯基磷 (9.61 g) 之四氫呋喃 (250 mL) 溶液中，於室溫滴下偶氮二羧酸二異丙酯 (7.60 mL)，攪拌 3 小時。將溶劑於減壓下餾除後，以乙酸乙酯稀釋，以食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法 { (NH 二氧化矽凝膠匣、己烷：乙酸乙酯=90：10~75：25) 及 (二氧化矽凝膠匣、己烷：乙酸乙酯=80：20) } 精製，得到標題化合物 (7.36 g) 之無色固體。

<sup>1</sup>H NMR ( 200 MHz, CHLOROFORM-d )  $\delta$  ppm 1.35 ( t, J=7.25 Hz, 3 H ) 3.97 ( s, 3 H ) 4.32 ( q, J=7.03 Hz, 2 H ) 5.54 ( s, 2 H ) 7.10 ( d, J=8.79 Hz, 2 H ) 7.56 ( d, J=8.35 Hz, 2 H ) 7.88 ( s, 1 H ) ; MS ( ESI neg. ) m/z : 327 [ M-H ] -

以同樣方式合成以下化合物。

乙基 5- [ ( 4-氟苯氧基 ) 甲基 ] -1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, CHLOROFORM-d )  $\delta$  ppm 1.33 ( t, J=7.30 Hz, 3 H ) 3.96 ( s, 3 H ) 4.30 ( q, J=6.88 Hz, 2 H ) 5.44 ( s, 2 H ) 6.88 - 7.00 ( m, 4 H ) 7.86 ( s, 1 H )

乙基 5- [ ( 3,4-二氟苯氧基 ) 甲基 ] -1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 297 [ M+H ] +

乙基 5- { [ ( 6-氟吡啶-3-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 280 [ M+H ] +

製造例 3 乙基 5- { [ ( 5-氟吡啶-2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯

氮環境下，將乙基 5- ( 羥基甲基 ) -1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯 ( 300 mg ) 、 2-氯-5-氟吡啶 ( 322 mg ) 、 乙酸鈣 ( II ) ( 37 mg ) 、 碳酸鈉 ( 797 mg ) 、 rac-2- ( 二-t-丁基膦基 ) -1,1'-聯萘 ( 65 mg ) 及 1,4-二噁烷 ( 16 mL ) 之混

合物在 100 °C 攪拌 1 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，矽藻土過濾後，將濾液於減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法（二氧化矽凝膠匣、己烷：乙酸乙酯=90：10~50：50）精製，得到標題化合物（149 mg）之無色固體。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$  ppm 1.26 - 1.38 (m, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.29 (q, J=7.18 Hz, 2 H) 5.68 (s, 2 H) 6.75 (dd, J=9.67, 3.52 Hz, 1 H) 7.36 (ddd, J=9.12, 7.58, 3.08 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.01 (d, J=3.08 Hz, 1 H) ; MS (ESI pos.) m/z : 280 [M+H] +

以同樣方式合成以下之化合物。

乙基 1-甲基-5- ( { [ 5- (三氟甲基) 吡啶-2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶-4-羧酸酯

MS (ESI pos.) m/z : 330 [M+H] +

乙基 1-甲基-5- ( { [ 4- (三氟甲基) 吡啶-2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶-4-羧酸酯

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 330 [M+H] +

乙基 1-甲基-5- { [ ( 5-甲基吡啶-2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-羧酸酯

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 276 [M+H] +

製造例 4 1-甲基-5- ( { [ 5- (三氟甲基) 吡啶-2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶-4-羧酸

將乙基 1-甲基-5- ( { [ 5- (三氟甲基) 吡啶-2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶-4-羧酸酯 (249 mg)、2M 氫氧化



鈉水溶液 ( 1.13 mL ) 、四氫呋喃 ( 4.0 mL ) 及甲醇 ( 2.0 mL ) 之混合物加熱回流 1 小時。以檸檬酸水溶液調整至約 pH6 之後，以氯仿萃取 3 次。將合併之有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，而得到標題化合物 ( 188 mg ) 之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-d )  $\delta$  ppm 3.97 ( s, 3 H ) 5.74 ( s, 2 H ) 6.87 ( d,  $J=8.67$  Hz, 1 H ) 7.82 ( dd,  $J=8.67, 2.48$  Hz, 1 H ) 7.96 ( s, 1 H ) 8.46 ( s, 1 H ) ; MS ( ESI neg. )  $m/z$  : 300 [ M-H ] -

以同樣方式合成以下化合物。

1-甲基-5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-羧酸

MS ( ESI pos. )  $m/z$  : 301 [ M+H ] +

5- [ ( 4-氟苯氧基 ) 甲基 ] -1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸

MS ( ESI pos. )  $m/z$  : 251 [ M+H ] +

5- { [ ( 5-氟吡啶-2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸

MS ( ESI pos. )  $m/z$  : 252 [ M+H ] +

5- [ ( 3,4-二氟苯氧基 ) 甲基 ] -1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸

MS ( ESI/APCI Dual pos. )  $m/z$  : 269 [ M+H ] +

1-甲基-5- ( { [ 4- ( 三氟甲基 ) 吡啶-2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶-4-羧酸

MS ( ESI/APCI Dual pos. )  $m/z$  : 302 [ M+H ] +

5- { [ ( 5-氯吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-羧酸

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 290 [ M+Na ] +

5- { [ ( 6-甲氧基吡啶 -3-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-羧酸

MS ( ESI/APCI Dual neg. ) m/z : 262 [ M-H ] -

5- ( { [ 5- ( 二氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1-甲基 -1H-吡啶 -4-羧酸

MS ( ESI/APCI Dual neg. ) m/z : 282 [ M-H ] -

1-甲基 -5- { [ ( 5-甲基吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-羧酸

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 2.19 - 2.25 ( m, 3 H ) 3.86 - 3.90 ( m, 3 H ) 5.60 ( s, 2 H ) 6.79 ( d, J=8.26 Hz, 1 H ) 7.57 ( dd, J=8.46, 2.27 Hz, 1 H ) 7.81 ( s, 1 H ) 8.02 ( dd, J=1.65, 0.83 Hz, 1 H ) 12.42 - 12.57 ( m, 1 H )

5- { [ ( 5-環丙基吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-羧酸

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 274 [ M+H ] +

製造例 5 2- [ 4- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯基 ] 乙醯胺

{ 即 2- [ 4- ( N'-hydroxycarbamimidoyl ) phenyl ] acetamide }

## 1) 2-(4-氰基苯基)乙醯胺

氮環境下，於(4-氰基苯基)乙酸(500 mg)之氰仿(6.0 mL)溶液中，冰浴冷卻下，加入氯化草醯基(620 mg)及N,N-二甲基甲醯胺(1滴)後，於室溫攪拌1小時。將反應液於減壓下濃縮。於殘渣之四氫呋喃(7.0 mL)懸濁液中，在冰浴冷卻下添加28%氨水(3.00 mL)後，於室溫攪拌1小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將所得之固體以二異丙基醚洗淨，得到標題化合物(350 mg)之淡黃色固體。

## 2) 2-[4-(N'-羥基甲脒基)苯基]乙醯胺

將2-(4-氰基苯基)乙醯胺(350 mg)、50%羥基胺水溶液(160  $\mu$ L)及乙醇(1.5 mL)之混合物加熱回流12小時。將反應液於減壓下濃縮，得到標題化合物(400 mg)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 5.72 (s, 2 H) 6.85 (br. s., 1 H) 7.22 (d,  $J=8.25$  Hz, 2 H) 7.43 (br. s., 1 H) 7.56 (d,  $J=8.25$  Hz, 2 H) 9.53 (s, 1 H)

以同樣方式合成以下化合物。

## 2-[3-(N'-羥基甲脒基)苯基]乙醯胺

MS (ESI pos.)  $m/z$  : 194 [M+H]<sup>+</sup>

## 4-(N'-羥基甲脒基)苯甲醯胺

<sup>1</sup>H NMR ( 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 5.88 ( s, 2 H )  
7.38 ( br. s., 1 H ) 7.73 ( d, J=8.35 Hz, 2 H ) 7.86 ( d,  
J=8.35 Hz, 2 H ) 7.97 ( br. s., 1 H ) 9.78 ( s, 1 H )

3- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯甲醯胺

<sup>1</sup>H NMR ( 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 5.85 ( s, 2 H )  
7.26 - 7.52 ( m, 2 H ) 7.72 - 7.89 ( m, 2 H ) 7.96 ( br.  
s., 1 H ) 8.15 ( s, 1 H ) 9.68 ( s, 1 H )

4- ( N'-羥基甲脒基 ) -3-甲基苯甲醯胺

MS ( ESI pos. ) m/z : 194 [ M+H ] +

4-氟-3- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯甲醯胺

MS ( ESI pos. ) m/z : 198 [ M+H ] +

N- [ 2- ( 二甲基胺基 ) 乙基 ] -3- ( N'-羥基甲脒基 )  
苯甲醯胺

<sup>1</sup>H NMR ( 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 2.18 ( s, 6 H )  
2.40 ( t, J=6.81 Hz, 2 H ) 3.32 - 3.43 ( m, 2 H ) 5.86 ( s,  
2 H ) 7.39 - 7.51 ( m, 1 H ) 7.74 - 7.84 ( m, 2 H ) 8.12  
( s, 1 H ) 8.33 - 8.43 ( m, 1 H ) 9.69 ( s, 1 H )

2- [ 3- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯氧基 ] 乙醯胺

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 4.40 ( s, 2 H )  
5.75 ( s, 2 H ) 6.86 - 6.96 ( m, 1 H ) 7.19 - 7.28 ( m, 3  
H ) 7.33 ( br. s., 1 H ) 7.47 ( br. s., 1 H ) 9.59 ( s, 1 H )

3- ( N'-羥基甲脒基 ) -N- ( 氧雜環丁烷-3-基 ) 苯甲醯  
胺

MS ( ESI pos. ) m/z : 236 [ M+H ] +

6- ( N'-羥基甲脒基 ) 吡啶 -3-羧醯胺

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 181 [ M+H ] +

N- [ 2- ( 二甲基胺基 ) 乙基 ] -4- ( N'-羥基甲脒基 )

苯甲醯胺

<sup>1</sup>H NMR ( 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 2.12 ( s, 9 H )  
2.28 - 2.44 ( m, 2 H ) 3.18 - 3.53 ( m, 2 H ) 5.86 ( s, 2 H )  
7.32 - 8.54 ( m, 5 H ) 9.69 ( s, 1 H )

3-氟 -4- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯甲醯胺

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 198 [ M+H ] +

3- ( N'-羥基甲脒基 ) -4-甲基苯甲醯胺

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 194 [ M+H ] +

4- ( N'-羥基甲脒基 ) -N-甲基苯甲醯胺

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 194 [ M+H ] +

4- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯甲酸

<sup>1</sup>H NMR ( 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 5.67 - 8.25 ( m, 7 H )

3- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯甲酸

<sup>1</sup>H NMR ( 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 5.65 - 8.32 ( m, 7 H )

[ 4- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯基 ] 乙酸

[ 3- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯基 ] 乙酸

6- ( N'-羥基甲脒基 ) 吡啶 -2-羧醯胺

<sup>1</sup>H NMR ( 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 6.39 ( br. s., 2 H )  
7.52 - 7.70 ( m, 1 H ) 7.86 - 8.09 ( m, 3 H ) 8.82 (

br. s., 1 H) 9.93 (s, 1 H)

4- (N'-羥基甲脒基) 苯基 胺基甲酸酯

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 5.56 - 9.69 (m, 9 H)

3- (N'-羥基甲脒基) -N-甲基 苯甲醯胺

2- [ 3- (N'-羥基甲脒基) 苯氧基 ] 乙醯胺

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.20 - 4.62 (m, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 6.78 - 7.59 (m, 6 H) 9.59 (s, 1 H)

3- (N'-羥基甲脒基) -N- (2-羥基乙基) 苯甲醯胺

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.42 - 3.61 (m, 2 H) 4.59 - 4.91 (m, 1 H) 5.86 (s, 2 H) 7.32 - 8.48 (m, 7 H) 9.69 (s, 1 H)

tert-丁基 3- (N'-羥基甲脒基) 苯甲酸酯

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.56 (s, 9 H) 5.72 - 9.84 (m, 7 H)

5- (N'-羥基甲脒基) 吡啶-3-羧醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 181 [ M+H ] +

2- [ 2-溴-4- (N'-羥基甲脒基) 苯基 ] 乙醯胺

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 5.75 - 5.92 (m, 2 H) 6.88 - 8.10 (m, 7 H) 9.68 (s, 1 H)

2- [ 4-氟-3- (N'-羥基甲脒基) 苯基 ] 乙醯胺

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.33 (s, 2 H) 6.73 - 8.20 (m, 8 H)

2-氟-4-(N'-羥基甲脒基)苯甲醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 198 [ M+H ] +

2-[3-氟-5-(N'-羥基甲脒基)苯基]乙醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 234 [ M+Na ] +

2-[3-氟-4-(N'-羥基甲脒基)苯基]乙醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 212 [ M+H ] +

5-(N'-羥基甲脒基)吡啶-2-羧醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 181 [ M+H ] +

2-[2-氟-3-(N'-羥基甲脒基)苯基]乙醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 212 [ M+H ] +

2-[2-氟-4-(N'-羥基甲脒基)苯基]乙醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 212 [ M+H ] +

2-[2-氯-5-(N'-羥基甲脒基)苯基]乙醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 228 [ M+H ] +

5-(N'-羥基甲脒基)-2-甲基苯甲醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 194 [ M+H ] +

2-[5-(N'-羥基甲脒基)-2-甲基苯基]乙醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 208 [ M+H ]

2-氯-4-(N'-羥基甲脒基)苯甲醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 214 [ M+H ] +

3-氯-4-(N'-羥基甲脒基)苯甲醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 214 [ M+H ] +

4-(N'-羥基甲脒基)-2-甲基苯甲醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 194 [ M+H ] +

2- [ 2-氯-4- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯基 ] 乙醯胺

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 228 [ M+H ] +

2- [ 4- ( N'-羥基甲脒基 ) -2-甲基苯基 ] 乙醯胺

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 208 [ M+H ] +

2- [ 4- ( N'-羥基甲脒基 ) -3-甲基苯基 ] 乙醯胺

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 208 [ M+H ] +

N'-羥基-3- [ ( 3-側氧哌嗪-1-基 ) 羰基 ] 苯甲脒 ( 苯甲脒 : benzenecarboximidamide )

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 263 [ M+H ] +

2-氟-3- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯甲醯胺

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 198 [ M+H ] +

3- [ 3- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯基 ] 丙烷醯胺

<sup>1</sup>H NMR ( 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 2.68 - 2.91 ( m, 3 H ) 3.33 ( br. s., 1 H ) 5.75 ( s, 2 H ) 6.76 ( br. s., 1 H ) 7.10 - 7.62 ( m, 5 H ) 9.57 ( s, 1 H )

2- [ 4- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯基 ] -2-甲基丙烷醯胺

<sup>1</sup>H NMR ( 200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 1.43 ( s, 6 H ) 5.76 ( s, 2 H ) 6.90 ( s, 2 H ) 7.32 ( d, J=8.4 Hz, 2 H ) 7.61 ( d, J=8.4 Hz, 2 H ) 9.57 ( s, 1 H )

3-乙醯基-N'-羥基苯甲脒

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 2.51 ( dt, J=3.7, 1.9 Hz, 3 H ) 5.68 ( s, 2 H ) 6.69 ( s, 2 H ) 6.92 ( d, J=5.0 Hz, 1 H ) 8.20 ( d, J=5.4 Hz, 1 H ) 10.14 ( s, 1 H )



2-氟-5-(N'-羥基甲脒基)苯甲醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 198 [ M+H ] +

3-氟-5-(N'-羥基甲脒基)苯甲醯胺

MS (ESI pos.) m/z : 198 [ M+H ] +

4-(N'-羥基甲脒基)-3-甲氧基苯甲醯胺

MS (ESI pos.) m/z : 210 [ M+H ] +

5-(N'-羥基甲脒基)-2-甲氧基苯甲醯胺

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.90 (s, 3 H)  
 ) 5.77 (s, 2 H) 7.12 (d, J=9.1 Hz, 1 H) 7.49 - 7.58 (m,  
 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 1 H) 7.74 (dd, J=8.7, 2.48 Hz, 1 H)  
 ) 8.11 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 9.51 (s, 1 H)

3-(N'-羥基甲脒基)-4-甲氧基苯甲醯胺

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.84 (s, 3 H)  
 ) 5.54 - 5.69 (m, 2 H) 7.06 - 7.22 (m, 2 H) 7.81 - 7.95  
 (m, 3 H) 9.39 (s, 1 H)

3-(N'-羥基甲脒基)-2-甲氧基苯甲醯胺

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.05 (s, 2 H)  
 ) 5.91 - 5.97 (m, 1 H) 7.06 - 8.29 (m, 7 H) 8.63 - 8.72  
 (m, 1 H)

N-(2-胺基-2-側氧乙基)-3-(N'-羥基甲脒基)苯甲醯胺

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.83 (d,  
 J=5.78 Hz, 2 H) 5.86 (s, 2 H) 7.04 (br. s., 1 H) 7.38 (br.  
 s., 1 H) 7.47 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.74 - 7.90 (m, 2 H)

) 8.18 ( t, J=1.7 Hz, 1 H ) 8.65 ( t, J=5.8 Hz, 1 H ) 9.70 ( s, 1 H )

N- ( 2-胺基 -2-側氧乙基 ) -4- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯甲醯胺

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 3.79 - 3.85 ( m, 2 H ) 5.89 ( s, 2 H ) 7.37 ( br. s., 1 H ) 7.73 - 7.81 ( m, 2 H ) 7.87 ( d, J=8.7 Hz, 2 H ) 7.94 - 8.06 ( m, 1 H ) 8.68 ( s, 1 H ) 9.78 ( s, 1 H )

2- [ 3-氯 -4- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯基 ] 乙醯胺

2- [ 3-氯 -5- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯基 ] 乙醯胺

3-氯 -5- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯甲醯胺

2- [ 6- ( N'-羥基甲脒基 ) 吡啶 -3-基 ] 乙醯胺

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 195 [ M+H ] +

2- [ 2-氟 -5- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯基 ] 乙醯胺

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 212 [ M+H ] +

2- [ 5- ( N'-羥基甲脒基 ) 吡啶 -2-基 ] 乙醯胺

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 195 [ M+H ] +

N'-羥基 -4- ( 2-羥基乙基 ) 苯甲脒

<sup>1</sup>H NMR ( 200 MHz, CHLOROFORM-d ) δ ppm 1.27 - 1.44 ( m, 2 H ) 4.21 - 4.49 ( m, 2 H ) 5.57 ( s, 1 H ) 6.98 - 8.00 ( m, 7 H )

N'-羥基 -2- ( 羥基甲基 ) 吡啶 -4-甲脒 ( 甲脒 : carboximidamide )

N'-羥基 -3- ( 2-羥基丙烷 -2-基 ) 苯甲脒

$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 1.42 ( s, 6 H )  
 3.32 ( s, 1 H ) 5.01 ( s, 1 H ) 5.76 ( s, 1 H ) 7.19 - 7.37  
 ( m, 1 H ) 7.41 - 7.56 ( m, 2 H ) 7.76 ( t,  $J=1.5$  Hz, 1 H )  
 9.55 ( s, 1 H )

N'-羧基-4-(2-羧基丙烷-2-基)苯甲脒

$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 1.42 ( s, 6 H )  
 3.33 ( s, 1 H ) 5.02 ( s, 1 H ) 5.74 ( s, 1 H ) 7.32 - 7.49  
 ( m, 2 H ) 7.52 - 7.66 ( m, 2 H ) 9.54 ( s, 1 H )

N'-羧基-4-(羧基甲基)苯甲脒

MS ( ESI/APCI Dual pos. )  $m/z$  : 167 [ M+H ] +

4-[ 脞甲醯基 ( 甲基 ) 脞基 ] -N'-羧基苯甲脒

MS ( ESI/APCI Dual pos. )  $m/z$  : 209 [ M+H ] +

4-( 脞甲醯基脞基 ) -N'-羧基苯甲脒

$^1\text{H NMR}$  ( 200 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 5.67 ( s, 2 H )  
 5.87 ( s, 2 H ) 7.26 - 7.62 ( m, 4 H ) 8.60 ( s, 1 H ) 9.42  
 ( s, 1 H )

3-( 脞甲醯基脞基 ) -N'-羧基苯甲脒

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 3.08 ( d,  
 $J=5.4$  Hz, 1 H ) 5.59 ( s, 2 H ) 5.74 ( s, 1 H ) 7.01 - 7.17  
 ( m, 2 H ) 7.31 - 7.40 ( m, 1 H ) 7.57 ( t,  $J=1.9$  Hz, 1 H )  
 8.45 ( s, 1 H ) 9.47 ( s, 1 H )

N'-羧基-4-[( 甲基脞甲醯基 ) 脞基]苯甲脒

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 2.64 ( d,  
 $J=4.5$  Hz, 3 H ) 5.66 ( s, 2 H ) 6.03 ( d,  $J=4.5$  Hz, 1 H )

7.37 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.47 - 7.55 (m, 2 H) 8.58 (s, 1 H) 9.41 (s, 1 H)

N'-羥基-3-〔(甲基胺甲醯基)胺基〕苯甲脒

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.63 (d, J=4.4 Hz, 3 H) 5.68 (s, 2 H) 5.99 (d, J=4.4 Hz, 1 H) 7.05 - 7.28 (m, 2 H) 7.47 (dt, J=7.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.56 - 7.68 (m, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 9.55 (s, 1 H)

甲基〔4-(N'-羥基甲脒基)苯基〕胺基甲酸酯

N'-羥基-1-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-甲脒

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 192 [M+H] +

N'-羥基-3-側氧-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-甲脒

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 192 [M+H] +

N'-羥基-2-側氧-2,3-二氫-1H-吲哚-5-甲脒

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.48 (s, 2 H) 5.68 (s, 2 H) 6.78 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.42 - 7.61 (m, 2 H) 9.43 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H)

N'-羥基-2-側氧-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-甲脒

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.34 (br. s., 2 H) 5.69 (s, 2 H) 6.77 - 7.01 (m, 1 H) 7.15 - 7.63 (m, 3 H) 10.69 (br. s., 2 H)

N'-羥基-4-(2-側氧咪唑啉-1-基)苯甲脒

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.37 - 3.50 (m, 2 H) 3.85 (dd, J=8.9, 7.22 Hz, 2 H) 5.72 (s, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.47 - 7.65 (m, 4 H) 9.47 (s, 1 H)

N'-羥基-3-(2-側氧咪唑啉-1-基)苯甲脒

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 3.81 - 3.92 (m, 2 H) 5.76 (s, 2 H) 6.96 (s, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 2 H) 7.63 - 7.78 (m, 2 H) 9.60 (s, 1 H)

N'-羥基-4-(2-側氧吡咯啉-1-基)苯甲脒

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.06 (quin, J=7.53 Hz, 2 H) 2.40 - 2.57 (m, 2 H) 3.84 (t, J=7.02 Hz, 2 H) 5.77 (s, 2 H) 7.56 - 7.76 (m, 4 H) 9.56 (s, 1 H)

N'-羥基-3-(2-側氧吡咯啉-1-基)苯甲脒

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.03 - 2.12 (m, 2 H) 2.46 - 2.55 (m, 2 H) 3.80 - 3.90 (m, 2 H) 5.81 (s, 2 H) 7.32 - 8.04 (m, 4 H) 9.65 (s, 1 H)

N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(N'-羥基甲脒基)苯甲醯胺

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 268 [M+H]<sup>+</sup>

N'-羥基-2-側氧-1,2-二氫吡啉-4-甲脒

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 154 [M+H]<sup>+</sup>

N'-羥基-6-側氧-1,6-二氫吡啉-3-甲脒

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 154 [M+H]<sup>+</sup>

3-胺基-N'-羥基苯甲脒

製造例 64-(氰基甲基)苯并醯肼

將甲基 4-（氰基甲基）苯甲酸酯（1.00 g）、聯胺一水合物（2.86 g）及甲醇（20 mL）之混合物加熱回流 2 小時。將反應液於冰浴冷卻下攪拌 15 分鐘後，濾取所產生之固體，以甲醇洗淨而得到標題化合物（527 mg）之淡茶色固體。

$^1\text{H NMR}$ （200 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm 4.11（s, 2 H）4.49（br. s., 2 H）7.42（d,  $J=7.91$  Hz, 2 H）7.84（d,  $J=7.91$  Hz, 2 H）9.79（s, 1 H）；MS（ESI neg.） $m/z$ ：174 [M-H] -

以同樣方式合成以下化合物。

3-（氰基甲基）苯并醯肼

MS（ESI neg.） $m/z$ ：174 [M-H] -

4-氰基苯并醯肼

$^1\text{H NMR}$ （600 MHz, DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm 4.56（br. s., 2 H）7.87 - 7.95（m, 4 H）10.00（br. s., 1 H）

3-氰基苯并醯肼

MS（ESI neg.） $m/z$ ：160 [M-H] -

製造例 7 N'-[4-（氰基甲基）苯甲醯基]-1-甲基-5-（{ [5-（三氟甲基）吡啶-2-基] 氧基 } 甲基）-1H-吡啶-4-卡肼

氮環境下，於 1-甲基-5-（{ [5-（三氟甲基）吡啶-2-基] 氧基 } 甲基）-1H-吡啶-4-羧酸（26 mg）之四氫呋喃（0.40 mL）溶液中，於室溫加入 4-（氰基甲基）苯并

鹽肼 (23 mg)、二異丙基乙基胺 (31  $\mu$ L) 及 O-(7-氮雜  
 苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲陽離子六氟磷酸 (HATU) (49 mg), 攪拌 14 小時。於反應液中加水, 以  
 氯仿/甲醇 (5/1) 萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後, 於減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法 (二氧化矽凝膠匣、  
 氯仿: 甲醇 = 99: 1~97: 3) 精製, 得到標題化合物 (36 mg) 之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, METHANOL- $d_3$ )  $\delta$  ppm 3.98 (s, 3 H) 3.99 (s, 2 H) 5.83 (s, 2 H) 6.99 (d, J=9.08 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.26 Hz, 2 H) 7.90 - 7.97 (m, 4 H) 8.53 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z: 459 [M+H]<sup>+</sup>

以同樣方式合成以下化合物。

N'-[3-(氟基甲基)苯甲醯基]-1-甲基-5-({[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}甲基)-1H-吡啶-4-卡肼

MS (ESI neg.) m/z : 457 [M-H]<sup>-</sup>

製造例 8 甲基({4-[5-(1-甲基-5-({[4-(三氟甲基)苯氧基]甲基})-1H-吡啶-4-基)-1,3,4-氧雜二唑-2-基]苯基}乙醯基)胺基甲酸酯

1) tert-丁基 2-[(1-甲基-5-({[4-(三氟甲基)苯氧基]甲基})-1H-吡啶-4-基)羰基]聯胺羧酸酯

於 1-甲基-5-({[4-(三氟甲基)苯氧基]甲基})-1H-吡啶-4-羧酸 (500 mg) 之氯仿 (5.0 mL) 溶液中, 冰浴冷卻下, 加入氯化草醯基 (254 mg) 及 N,N-二甲基甲醯胺

(1 滴) 後，於室溫攪拌 1 小時。將反應液於減壓下濃縮。於殘渣之四氫呋喃 (5.0 mL) 懸濁液中、冰浴冷卻下，添加吡啶 (260 mg) 及 *tert*-丁基 聯胺羧酸酯 (264 mg) 後，於室溫攪拌 1 小時。將反應液於減壓下濃縮後，將殘渣以管柱層析法 (二氧化矽凝膠匣、氯仿~氯仿：甲醇=90：10) 精製，得到標題化合物 (730 mg) 之無色固體。

2) 1-甲基-5- { [ 4- (三氟甲基) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-卡肼 鹽酸鹽

將 *tert*-丁基 2- [ ( 1-甲基-5- { [ 4- (三氟甲基) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-基 ) 羰基 ] 聯胺羧酸酯 (690 mg)、氯仿 (7.0 mL) 及氯化氫溶液 (1.25 mL、4M 二噁烷溶液) 之混合物於室溫攪拌 20 小時。將反應液於減壓下濃縮後，以乙酸乙酯洗淨，得到標題化合物 (550 mg) 之無色固體。

3) 2- [ 4- ( { 2- [ ( 1-甲基-5- { [ 4- (三氟甲基) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-基 ) 羰基 ] 聯胺基 } 羰基 ) 苯基 ] 乙醯胺

於 4- ( 2-胺基-2-側氧乙基 ) 苯甲酸 (188 mg) 之 *N,N*-二甲基甲醯胺 (3.0 mL) 溶液中，於室溫加入 1,1'-羰基二咪唑 (193 mg) 後，於 40°C 攪拌 1 小時。於反應液中添加 1-甲基-5- { [ 4- (三氟甲基) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-卡肼 鹽酸鹽 (300 mg)，於 40°C 攪拌 5 小時。於



反應液中加水，以氯仿萃取。將有機層於減壓下濃縮後，將殘渣以管柱層析法（二氧化矽凝膠匣、氯仿~氯仿：甲醇=90：10）精製，得到標題化合物（180 mg）之無色固體。

4) 甲基（{ 4- [ 5-（1-甲基-5- { [ 4-（三氟甲基）苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-基）-1,3,4-氧雜二唑-2-基 ] 苯基 } 乙醯基）胺基甲酸酯

氮環境下，將 2- [ 4-（{ 2- [（1-甲基-5- { [ 4-（三氟甲基）苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-基）羰基 ] 聯胺基 } 羰基）苯基 ] 乙醯胺（180 mg）、四氫呋喃（3.8 mL）及 Burgess 試藥（451 mg）之混合物於 70°C 攪拌 2 小時。將反應液於減壓下濃縮後，將殘渣以管柱層析法（二氧化矽凝膠匣、氯仿~氯仿：甲醇=95：5）精製，得到標題化合物（120 mg）之無色固體。

<sup>1</sup>H NMR（600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  ppm 3.68（s, 3 H）  
3.92（s, 3 H）4.35（s, 2 H）5.54（s, 2 H）7.20（d, J=8.67 Hz, 2 H）7.40（d, J=8.67 Hz, 2 H）7.65（d, J=8.67 Hz, 2 H）7.78（d, J=8.26 Hz, 2 H）7.97（s, 1 H）  
10.92（s, 1 H）； MS（ESI pos.）m/z : 516 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 9 乙基 5-（{ [ 5-（二氟甲基）吡啶-2-基 ] 氧基 } 甲基）-1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯

於製造例 1 中得到之乙基 5-（羥基甲基）-1-甲基-

1H-吡啶-4-羧酸酯 (1.69 g) 及 2-氯-5-(二氟甲基)吡啶 (1.32 g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 溶液中，冰浴冷卻下，一點一點地加入氫化鈉 (60%、387 mg) 後，於同溫度攪拌 10 分鐘、室溫攪拌 18 小時。於反應液中加水 (100 mL)，濾取析出之結晶，得到標題化合物 (1.99 g) 之無色固體。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 312 [ M+H ] +

以同樣方式合成以下化合物。

乙基 5- { [ ( 5-氯吡啶-2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯

乙基 5- { [ ( 5-碘吡啶-2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 388 [ M+H ] +

製造例 10 甲基 5- { [ ( 6-甲氧基吡啶-3-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯

將製造例 2 中得到之乙基 5- { [ ( 6-氟吡啶-3-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯 (266 mg)、甲氧化鈉 (28%/甲醇、550  $\mu$ L) 及甲醇 (2.0 mL) 之混合物，在微波照射下、150 $^{\circ}$ C 攪拌 1 小時。將反應液於減壓下濃縮後，將殘渣以管柱層析法 (二氧化矽凝膠匣、氯仿：甲醇=95：5~90：10) 精製，得到標題化合物 (150 mg) 之無色固體。

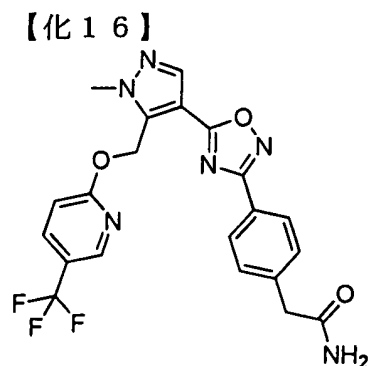
MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 278 [ M+H ] +

製造例 11 乙基 5- { [ ( 5-環丙基吡啶-2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯

將製造例 9 中得到之乙基 5- { [ ( 5-碘吡啶-2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸酯 ( 2.00 g )、溴化環丙基鋅 ( II ) ( 0.5M/四氫呋喃, 15.5 mL )、肆三苯基磷鉍 ( 497 mg ) 及四氫呋喃 ( 20 mL ) 之混合物，在氮環境下、60°C 攪拌 1 小時。於反應液中加水，將反應液於減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法 ( 二氧化矽凝膠匣、己烷：乙酸乙酯 = 90 : 10~50 : 50 ) 精製，得到標題化合物 ( 510 mg ) 之黃色固體。

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 302 [ M+H ] +

實施例 1 2- ( 4- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶-2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶-4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑-3-基 } 苯基 ) 乙醯胺



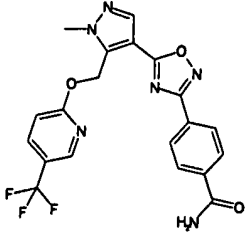
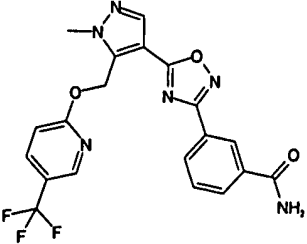
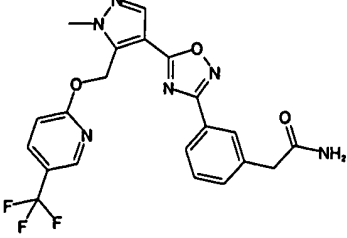
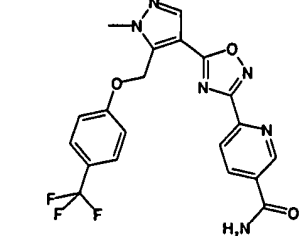
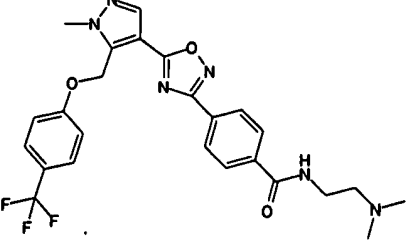
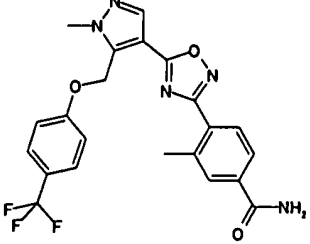
氮環境下，於製造例 4 中所得之 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶-2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶-4-羧酸

(100 mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (2.0 mL) 溶液中，於室溫加入 1,1'-羰基二咪唑 (108 mg)，攪拌 3 小時。於反應液中添加製造例 5 中所得之 2-[4-(N'-羥基甲脒基) 苯基] 乙醯胺 (128 mg)，於 80 °C 攪拌 2 小時後，添加乙酸 (2.0 mL) 並於 80°C 攪拌 12 小時。將反應液於減壓下濃縮，加水之後，以氯仿/甲醇 (9/1) 萃取 3 次。將合併之有機層以水洗淨後，於減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法 (二氧化矽凝膠匣、氯仿：甲醇=90：10) 精製。將所得之固體以氯仿、水及己烷洗淨而得到標題化合物 (49 mg) 之無色固體。

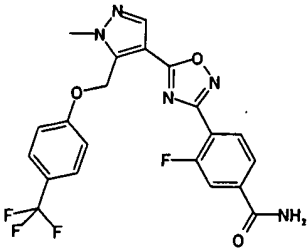
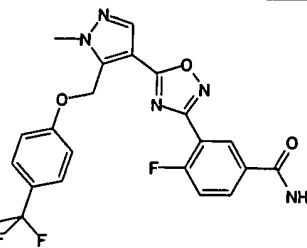
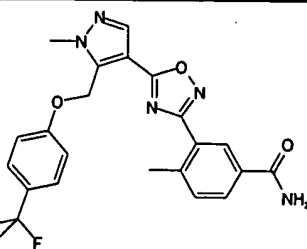
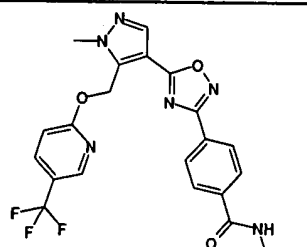
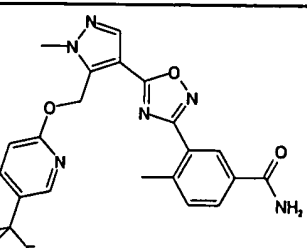
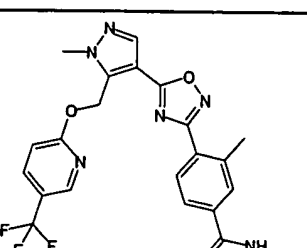
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.38 (s, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 5.85 (s, 2 H) 6.85 (br. s., 1 H) 7.02 (d,  $J=8.67$  Hz, 1 H) 7.32 (d,  $J=8.26$  Hz, 2 H) 7.44 (br. s., 1 H) 7.76 (d,  $J=8.26$  Hz, 2 H) 8.04 (dd,  $J=9.08, 2.48$  Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.61 (s, 1 H) ; MS (ESI pos.)  $m/z$  : 459 [M+H] $^+$

使用與實施例 1 同樣的手法，得到表 1-1 至表 1-3 所記載之實施例 2 至實施例 14 的化合物。

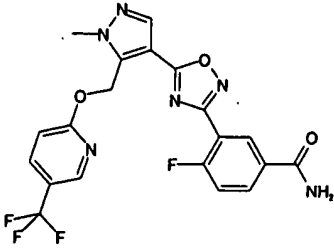
【表 1 - 1】

實施例	結構式	機器數據
2		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.01 (s, 3 H) 5.91 (s, 2 H) 7.08 (d, J=8.67 Hz, 1 H) 7.49 (br. s., 1 H) 7.89 - 8.14 (m, 6 H) 8.23 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 445 [M+H]<sup>+</sup></p>
3		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.01 (s, 3 H) 5.93 (s, 2 H) 7.08 (d, J=9.08 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.58 (t, J=7.84 Hz, 1 H) 7.98 - 8.02 (m, 1 H) 8.02 - 8.06 (m, 1 H) 8.09 (dd, J=8.88, 2.68 Hz, 1 H) 8.14 (br. s., 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 445 [M+H]<sup>+</sup></p>
4		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.43 (s, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 5.91 (s, 2 H) 6.89 (br. s., 1 H) 7.07 (d, J=8.67 Hz, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 2 H) 7.51 (br. s., 1 H) 7.72 (dt, J=7.33, 1.70 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.09 (dd, J=8.88, 2.68 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 459 [M+H]<sup>+</sup></p>
5		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.96 (s, 3 H) 5.70 (s, 2 H) 7.27 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.69 (s, 1 H) 8.06 (d, J=8.26 Hz, 1 H) 8.20 - 8.25 (m, 2 H) 8.32 (dd, J=8.26, 2.48 Hz, 1 H) 9.11 (d, J=2.06 Hz, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 445 [M+H]<sup>+</sup></p>
6		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.14 (s, 6 H) 2.33 - 2.40 (m, 2 H) 3.31 - 3.37 (m, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 5.73 (s, 2 H) 7.30 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.69 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.92 - 7.96 (m, 2 H) 7.99 - 8.04 (m, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.51 (t, J=5.57 Hz, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 515 [M+H]<sup>+</sup></p>
7		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.54 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 5.71 (s, 2 H) 7.28 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.44 (s, 1 H) 7.68 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.74 - 7.78 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.91 (d, J=7.84 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 458 [M+H]<sup>+</sup></p>

【表 1 - 2】

8		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.99 (s, 3 H) 5.72 (s, 2 H) 7.29 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.68 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.81 (dd, J=8.26, 1.65 Hz, 1 H) 7.85 (dd, J=11.56, 1.65 Hz, 1 H) 8.02 (t, J=7.64 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H); MS (ESI neg.) m/z : 460 [M-H]<sup>-</sup></p>
9		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.96 (s, 3 H) 5.70 (s, 2 H) 7.27 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.47 - 7.51 (m, 2 H) 7.64 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 8.03 - 8.09 (m, 1 H) 8.12 (br. s., 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.52 (dd, J=6.81, 2.27 Hz, 1 H); MS (ESI neg.) m/z : 460 [M-H]<sup>-</sup></p>
10		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.53 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 5.73 (s, 2 H) 7.29 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.41 (br. s., 1 H) 7.45 (d, J=7.84 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.92 (dd, J=7.84, 2.06 Hz, 1 H) 8.04 (br. s., 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.43 (d, J=2.06 Hz, 1 H); MS (ESI neg.) m/z : 456 [M-H]<sup>-</sup></p>
11		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.77 (d, J=4.54 Hz, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 5.91 (s, 2 H) 7.08 (d, J=8.67 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=8.70 Hz, 2 H) 7.97 (d, J=8.70 Hz, 2 H) 8.10 (dd, J=8.88, 2.68 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.56 (q, J=4.54 Hz, 1 H) 8.65 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 459 [M+H]<sup>+</sup></p>
12		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.51 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 5.91 (s, 2 H) 7.07 (d, J=8.67 Hz, 1 H) 7.39 (br. s., 1 H) 7.44 (d, J=7.84 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=7.84, 1.65 Hz, 1 H) 8.03 (br. s., 1 H) 8.08 (dd, J=8.67, 2.48 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.39 (d, J=2.06 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 459 [M+H]<sup>+</sup></p>
13		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.52 (s, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 5.90 (s, 2 H) 7.07 (d, J=8.67 Hz, 1 H) 7.44 (br. s., 1 H) 7.76 (dd, J=8.05, 1.45 Hz, 1 H) 7.83 - 7.88 (m, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 8.09 (dd, J=8.67, 2.48 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.63 (d, J=0.83 Hz, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 459 [M+H]<sup>+</sup></p>

【表 1 - 3】

14		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4.01 (s, 3 H) 5.92 (s, 2 H) 7.07 (d, J=9.08 Hz, 1 H) 7.46 - 7.54 (m, 2 H) 8.05 - 8.12 (m, 2 H) 8.14 (br. s., 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.52 (dd, J=6.81, 2.27 Hz, 1 H) 8.62 (m, J=0.80 Hz, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 463 [M+H] <sup>+</sup>
----	---	---

實施例 2 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 3 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 4 2- ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

實施例 5 6- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 吡啶 -3-羧醯胺

實施例 6 N- [ 2- ( 二甲基胺基 ) 乙基 ] -4- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯甲醯胺

實施例 7 3-甲基-4-〔5-(1-甲基-5-{〔4-(三氟甲基)苯氧基〕甲基})-1H-吡啶-4-基〕-1,2,4-氧雜二唑-3-基〕苯甲醯胺

實施例 8 3-氟-4-〔5-(1-甲基-5-{〔4-(三氟甲基)苯氧基〕甲基})-1H-吡啶-4-基〕-1,2,4-氧雜二唑-3-基〕苯甲醯胺

實施例 9 4-氟-3-〔5-(1-甲基-5-{〔4-(三氟甲基)苯氧基〕甲基})-1H-吡啶-4-基〕-1,2,4-氧雜二唑-3-基〕苯甲醯胺

實施例 10 4-甲基-3-〔5-(1-甲基-5-{〔4-(三氟甲基)苯氧基〕甲基})-1H-吡啶-4-基〕-1,2,4-氧雜二唑-3-基〕苯甲醯胺

實施例 11 N-甲基-4-{5-〔1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基)甲基〕-1H-吡啶-4-基〕-1,2,4-氧雜二唑-3-基}苯甲醯胺

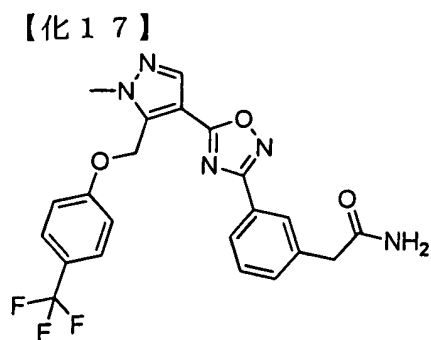
實施例 12 4-甲基-3-{5-〔1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基)甲基〕-1H-吡啶-4-基〕-1,2,4-氧雜二唑-3-基}苯甲醯胺



實施例 13 3-甲基-4- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 14 4-氟-3- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 15 2- { 3- [ 5- ( 1-甲基-5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯基 } 乙醯胺



將製造例 4 中得到之 1-甲基-5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-羧酸 ( 150 mg )、製造例 5 中得到之 2- [ 3- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯基 ] 乙醯胺 ( 125 mg )、1,1'-羰基二咪唑 ( 105 mg ) 及 N,N-二甲基甲醯胺 ( 1.0 mL ) 之混合物，於微波照射下、150 °C 攪拌 30 分鐘。將反應液於減壓下濃縮後，將殘渣以逆相管柱層析法 (

CAPCELL PAK MG II、含 0.1%三氟乙酸之水：含 0.1%三氟乙酸之乙腈=90：10~10：90) 精製，得到標題化合物 (44 mg) 之無色固體。

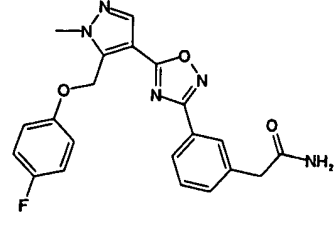
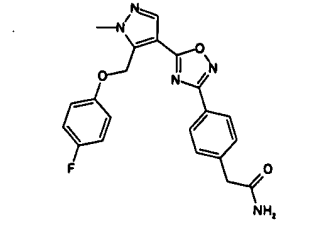
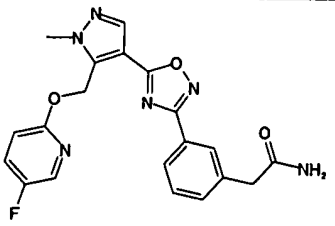
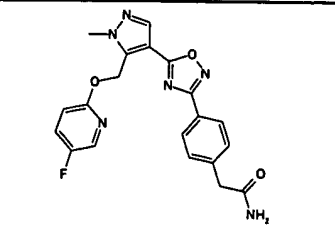
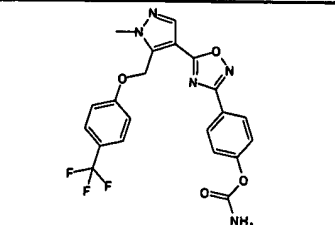
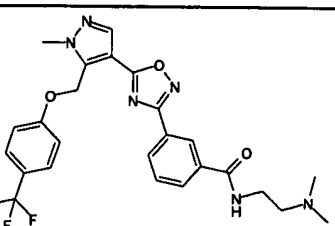
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.43 (s, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 5.72 (s, 2 H) 6.90 (br. s., 1 H) 7.30 (d,  $J=8.79$  Hz, 2 H) 7.41 - 7.45 (m, 2 H) 7.52 (br. s., 1 H) 7.69 (d,  $J=8.79$  Hz, 2 H) 7.76 - 7.80 (m, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H) ; MS (ESI pos.)  $m/z$  : 458 [M+H] $^+$

使用與實施例 15 同樣的手法，得到表 2-1 至表 2-3 所記載之實施例 16 至實施例 31 的化合物。

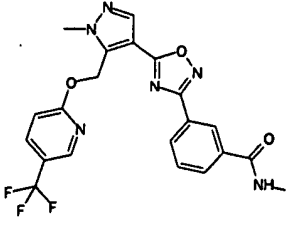
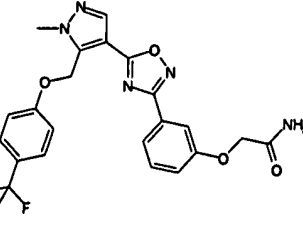
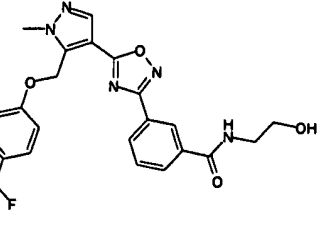
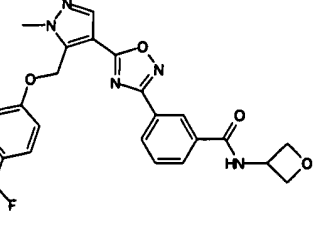
【表 2 - 1】

實施例	結構式	機器數據
16		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.01 (s, 3 H) 5.75 (s, 2 H) 7.27 - 7.39 (m, 2 H) 7.60 - 7.75 (m, 4 H) 8.05 - 8.21 (m, 2 H) 8.28 (s, 1 H) 8.56 (t, J=1.60 Hz, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 445 [M+H]<sup>+</sup></p>
17		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.00 (s, 3 H) 5.73 (s, 2 H) 7.31 (d, J=8.71 Hz, 2 H) 7.58 - 7.66 (m, 1 H) 7.70 (d, J=8.70 Hz, 2 H) 8.04 - 8.17 (m, 2 H) 8.26 (s, 1 H) 8.54 (m, J=1.60, 1.60 Hz, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 445 [M+H]<sup>+</sup></p>
18		<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.46 (s, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 5.75 (s, 2 H) 6.95 (br. s., 1 H) 7.33 (d, J=8.58 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=8.58 Hz, 2 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.72 (d, J=8.92 Hz, 2 H) 7.90 (d, J=8.23 Hz, 2 H) 8.26 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 458 [M+H]<sup>+</sup></p>
19		<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.63 (s, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 5.72 (s, 2 H) 7.30 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.39 (d, J=8.41 Hz, 2 H) 7.69 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.88 (s, 2 H) 8.23 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 459 [M+H]<sup>+</sup></p>
20		<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.66 (s, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 5.75 (s, 2 H) 7.33 (d, J=8.41 Hz, 2 H) 7.46 - 7.49 (m, 2 H) 7.72 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.81 - 7.85 (m, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 459 [M+H]<sup>+</sup></p>
21		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.02 (s, 3 H) 5.77 (s, 2 H) 7.31 - 7.35 (m, 2 H) 7.68 - 7.72 (m, 2 H) 7.86 (br. s., 1 H) 7.90 (br. s., 1 H) 8.15 - 8.21 (m, 3 H) 8.29 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 445 [M+H]<sup>+</sup></p>

【表 2 - 2】

22		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.48 (s, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 5.63 (s, 2 H) 6.94 (br. s., 1 H) 7.12 - 7.17 (m, 4 H) 7.46 - 7.49 (m, 2 H) 7.55 (br. s., 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 408 [M+H]<sup>+</sup></p>
23		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.47 (s, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 5.64 (s, 2 H) 6.94 (br. s., 1 H) 7.14 - 7.18 (m, 4 H) 7.44 (d, J=8.26 Hz, 2 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.93 (d, J=8.26 Hz, 2 H) 8.23 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 408 [M+H]<sup>+</sup></p>
24		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.47 (s, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 5.82 (s, 2 H) 6.90 - 6.99 (m, 2 H) 7.44 - 7.49 (m, 2 H) 7.55 (br. s., 1 H) 7.70 - 7.76 (m, 1 H) 7.78 - 7.83 (m, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.20 - 8.24 (m, 2 H); MS (ESI pos.) m/z : 409 [M+H]<sup>+</sup></p>
25		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.46 (s, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 5.82 (s, 2 H) 6.90 - 6.98 (m, 2 H) 7.42 (d, J=8.26 Hz, 2 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.71 - 7.76 (m, 1 H) 7.88 (d, J=8.26 Hz, 2 H) 8.22 (s, 2 H); MS (ESI pos.) m/z : 409 [M+H]<sup>+</sup></p>
26		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.98 (s, 3 H) 5.70 (s, 2 H) 6.74 - 6.88 (m, 3 H) 7.29 (s, 2 H) 7.51 - 7.59 (m, 1 H) 7.65 - 7.77 (m, 4 H) 8.19 (s, 1 H)</p>
27		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.14 (s, 6 H) 2.35 - 2.41 (m, 2 H) 3.31 - 3.40 (m, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 5.74 (s, 2 H) 7.31 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.60 (t, J=7.84 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.94 - 8.09 (m, 2 H) 8.25 (s, 1 H) 8.41 - 8.49 (m, 1 H) 8.55 - 8.65 (m, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 515 [M+H]<sup>+</sup></p>

【表 2-3】

28		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.74 - 2.81 (m, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 5.93 (s, 2 H) 7.07 (d, J=8.67 Hz, 1 H) 7.59 (t, J=7.84 Hz, 1 H) 7.94 - 8.03 (m, 2 H) 8.05 - 8.11 (m, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.39 - 8.46 (m, 1 H) 8.58 - 8.69 (m, 2 H); MS (ESI pos.) m/z : 459 [M+H]<sup>+</sup></p>
29		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.95 (s, 3 H) 4.44 (s, 2 H) 5.69 (s, 2 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 7.26 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.33 (br. s., 1 H) 7.39 (t, J=8.05 Hz, 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 3 H) 7.63 - 7.68 (m, 2 H) 8.19 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 474 [M+H]<sup>+</sup></p>
30		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.32 (q, J=6.05 Hz, 2 H) 3.50 (q, J=6.19 Hz, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 4.70 (t, J=5.78 Hz, 1 H) 5.73 (s, 2 H) 7.31 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.59 (t, J=7.84 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.95 - 8.10 (m, 2 H) 8.25 (s, 1 H) 8.39 - 8.54 (m, 1 H) 8.58 - 8.72 (m, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 488 [M+H]<sup>+</sup></p>
31		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.99 (s, 3 H) 4.55 - 4.61 (m, 2 H) 4.73 - 4.78 (m, 2 H) 4.95 - 5.03 (m, 1 H) 5.74 (s, 2 H) 7.31 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.62 (t, J=7.84 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 8.04 - 8.10 (m, 2 H) 8.26 (s, 1 H) 8.50 - 8.52 (m, 1 H) 9.31 (d, J=6.19 Hz, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 500 [M+H]<sup>+</sup></p>

實施例 16 4- [ 5- ( 1-甲基-5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑-3-基 ] 苯甲酸

實施例 17 3- [ 5- ( 1-甲基-5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑-3-基 ] 苯甲酸

實施例 18 2- { 4- [ 5- ( 1-甲基-5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑-3-基 ] 苯基 } 乙醯胺

實施例 19 { 4- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯基 } 乙酸

實施例 20 { 3- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯基 } 乙酸

實施例 21 6- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 吡啶 -2-羧醯胺

實施例 22 2- [ 3- ( 5- { 5- [ ( 4-氟苯氧基 ) 甲基 ] -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 } -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ) 苯基 ] 乙醯胺

實施例 23 2- [ 4- ( 5- { 5- [ ( 4-氟苯氧基 ) 甲基 ] -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 } -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ) 苯基 ] 乙醯胺

實施例 24 2- { 3- [ 5- ( 5- { [ ( 5-氟吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯基 } 乙醯胺

實施例 25 2- { 4- [ 5- ( 5- { [ ( 5-氟吡啶-2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基-1H-吡啶-4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑-3-基 ] 苯基 } 乙醯胺

實施例 26 4- [ 5- ( 1-甲基-5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑-3-基 ] 苯基 胺基甲酸酯

實施例 27 N- [ 2- ( 二甲基胺基 ) 乙基 ] -3- [ 5- ( 1-甲基-5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑-3-基 ] 苯甲醯胺

實施例 28 N-甲基-3- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶-2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶-4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑-3-基 } 苯甲醯胺

實施例 29 2- { 3- [ 5- ( 1-甲基-5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑-3-基 ] 苯氧基 } 乙醯胺

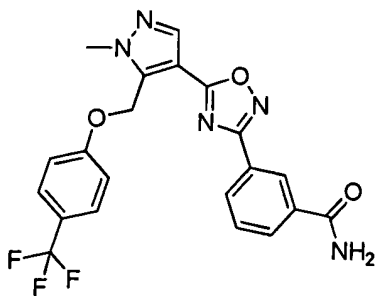
實施例 30 N- ( 2-羥基乙基 ) -3- [ 5- ( 1-甲基-5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑-3-基 ] 苯甲醯胺

實施例 31 3- [ 5- ( 1-甲基-5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶-4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑-3-基 ] -N-

( 氧雜環丁烷 -3-基 ) 苯甲醯胺

實施例 32 3- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡唑 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯甲醯胺

【化 18】



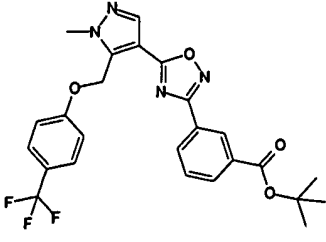
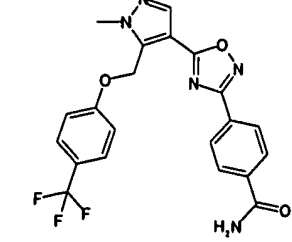
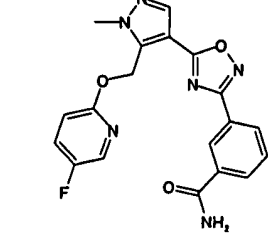
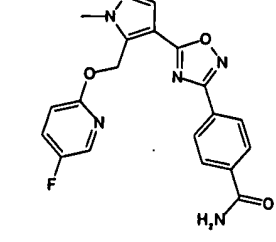
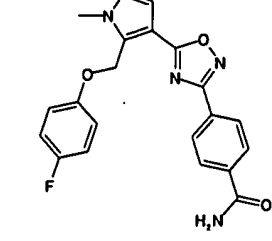
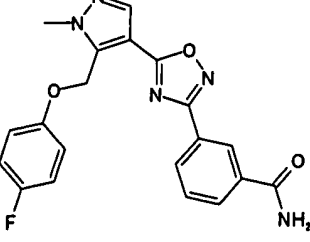
於製造例 2 中所得之乙基 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡唑 -4-羧酸酯 ( 100 mg ) 及製造例 5 中所得之 3- ( N'-羥基甲脒基 ) 苯甲醯胺 ( 66 mg ) 之乙醇 ( 1.5 mL ) 懸濁液中加入甲氧化鈉 ( 134  $\mu$ L、28% 甲醇溶液 )，於微波照射下、150 $^{\circ}$ C 攪拌 30 分鐘。將反應液於減壓下濃縮。將殘渣以逆相管柱層析法 ( CAPCELL PAK MG II、含 0.1% 三氟乙酸之水 : 含 0.1% 三氟乙酸之乙腈 = 90 : 10~10 : 90 ) 精製，得到標題化合物 ( 2.1 mg ) 之淡黃色固體。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 4.00 ( s, 3 H ) 5.73 ( s, 2 H ) 7.23 - 7.36 ( m, 2 H ) 7.49 ( br. s., 1 H ) 7.62 - 7.77 ( m, 2 H ) 7.93 - 8.04 ( m, 4 H ) 8.08 ( s, 1 H ) 8.25 ( s, 1 H ) ; MS ( ESI pos. )  $m/z$  : 444 [ M+H ] +

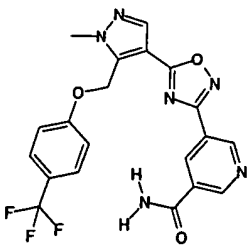
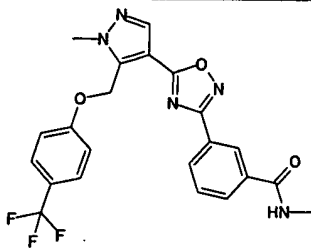
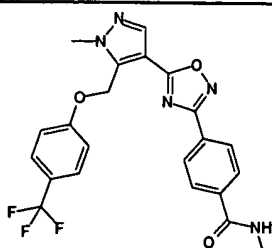
使用與實施例 32 同樣的手法，得到表 3-1 至表 3-2 所記載之實施例 33 至實施例 41 的化合物。



【表 3 - 1】

實施例	結構式	機器數據
33		<p><sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.54 (s, 9 H) 4.07 (s, 3 H) 5.74 (s, 2 H) 7.12 - 7.23 (m, 2 H) 7.50 - 7.65 (m, 3 H) 8.08 - 8.18 (m, 2 H) 8.20 - 8.28 (m, 1 H) 8.71 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 501 [M+H]<sup>+</sup></p>
34		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.00 (s, 3 H) 5.75 (s, 2 H) 7.24 - 7.37 (m, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.57 - 7.61 (m, 1 H) 7.69 (d, J=8.71 Hz, 2 H) 8.01 - 8.07 (m, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.51 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 444 [M+H]<sup>+</sup></p>
35		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.03 (s, 3 H) 5.84 (s, 2 H) 6.95 - 6.99 (m, 1 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.64 (t, J=7.57 Hz, 1 H) 7.71 - 7.76 (m, 1 H) 8.05 - 8.10 (m, 2 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.22 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.51 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 395 [M+H]<sup>+</sup></p>
36		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.03 (s, 3 H) 5.83 (s, 2 H) 6.95 - 6.99 (m, 1 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 8.03 (s, 4 H) 8.12 (br. s., 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 395 [M+H]<sup>+</sup></p>
37		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.98 (s, 3 H) 5.60 (s, 2 H) 7.08 - 7.15 (m, 4 H) 7.49 (s, 1 H) 7.97 - 8.01 (m, 2 H) 8.01 - 8.05 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 394 [M+H]<sup>+</sup></p>
38		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.98 (s, 3 H) 5.62 (s, 2 H) 7.14 (d, J=6.42 Hz, 4 H) 7.51 (br. s., 1 H) 7.62 (t, J=7.79 Hz, 1 H) 8.04 - 8.07 (m, 1 H) 8.08 - 8.12 (m, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.51 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 394 [M+H]<sup>+</sup></p>

【表 3-2】

39		<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.00 (s, 3 H) 5.75 (s, 2 H) 7.31 (d, J=8.92 Hz, 2 H) 7.68 (d, J=8.92 Hz, 2 H) 7.75 (br. s., 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.36 (br. s., 1 H) 8.73 - 8.78 (m, 1 H) 9.18 (d, J=2.06 Hz, 1 H) 9.23 (d, J=2.06 Hz, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 445 [M+H]<sup>+</sup></p>
40		<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.78 (d, J=4.20 Hz, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 5.74 (s, 2 H) 7.31 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.59 (t, J=7.64 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.95 - 8.08 (m, 2 H) 8.25 (s, 1 H) 8.41 - 8.50 (m, 1 H) 8.56 - 8.70 (m, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 458 [M+H]<sup>+</sup></p>
41		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.77 (d, J=4.54 Hz, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 5.73 (s, 2 H) 7.30 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.69 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.70 Hz, 2 H) 8.02 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.56 (q, J=4.13 Hz, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 458 [M+H]<sup>+</sup></p>

實施例 33 tert-丁基 3- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯甲酸酯

實施例 34 4- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯甲醯胺

實施例 35 3- [ 5- ( 5- { [ ( 5-氟吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯甲醯胺

實施例 36 4- [ 5- ( 5- { [ ( 5-氟吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯甲醯胺

實施例 37 4- ( 5- { 5- [ ( 4-氟苯氧基 ) 甲基 ] -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 } -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ) 苯甲醯胺

實施例 38 3- ( 5- { 5- [ ( 4-氟苯氧基 ) 甲基 ] -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 } -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ) 苯甲醯胺

實施例 39 5- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 吡啶 -3-羧醯胺

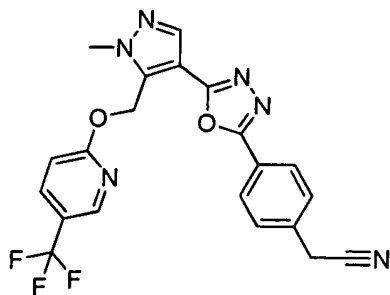
實施例 40 N-甲基 -3- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯甲醯胺

實施例 41 N-甲基 -4- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯甲醯胺

實施例 42 ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,3,4-氧雜二

啞 -2-基 } 苯基 ) 乙腈

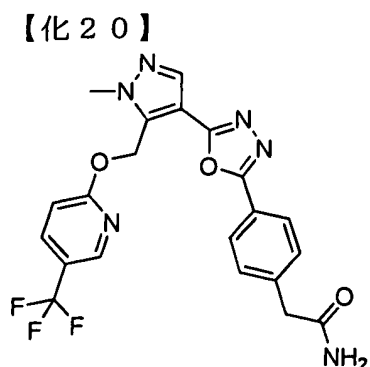
【化 19】



氮環境下，於製造例 7 中得到之 N'-[4-(氰基甲基)苯甲醯基]-1-甲基-5-({[5-(三氟甲基)吡啞-2-基]氧基}甲基)-1H-吡啞-4-卡肼 (35 mg) 之四氫呋喃 (0.76 mL) 懸濁液中，於室溫加入 Burgess 試藥 (55 mg)，於 50°C 攪拌 1 小時。將反應液於減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法 { (二氧化矽凝膠匣、氯仿：甲醇 = 99：1~97：3) 及 (NH 二氧化矽凝膠匣、氯仿) } 精製，得到標題化合物 (21 mg) 之無色非晶質。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.83 (s, 2 H) 4.06 (s, 3 H) 5.92 (s, 2 H) 6.86 (d, J=8.67 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.80 (dd, J=8.67, 2.06 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.07 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 8.42 - 8.47 (m, 1 H) ; MS (ESI pos.) m/z : 441 [M+H] +

實施例 43 2-(4-{5-[1-甲基-5-({[5-(三氟甲基)吡啞-2-基]氧基}甲基)-1H-吡啞-4-基]-1,3,4-氧雜二啞-2-基}苯基)乙醯胺

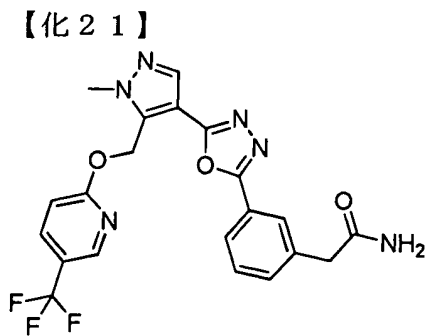


於實施例 42 中所得之 ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡唑 -4-基 ] -1,3,4-氧雜二唑 -2-基 } 苯基 ) 乙腈 ( 30 mg ) 之四氫呋喃 / 水 ( 0.68 mL、3/1 ) 懸濁液中，於室溫加入乙醯胺 ( 18 mg ) 及氯化鈣 ( II ) ( 1.2 mg ) ，攪拌 12 小時。室溫下於反應液中添加氯化鈣 ( II ) ( 12 mg ) ，攪拌 2.5 天。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿 / 甲醇 / 四氫呋喃萃取 2 次。合併有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將殘渣以氯仿 / 甲醇 / 四氫呋喃稀釋，濾除不溶物後，將濾液於減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法 ( 二氧化矽凝膠匣、氯仿 : 甲醇 = 99 : 1 ~ 96 : 4 ) 及 TLC ( 二氧化矽凝膠片、氯仿 : 甲醇 = 10 : 1 ) 精製，得到標題化合物 ( 3.1 mg ) 之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 3.44 ( s, 2 H ) 4.00 ( s, 3 H ) 5.86 ( s, 2 H ) 6.91 ( br. s., 1 H ) 7.07 ( d,  $J=8.67$  Hz, 1 H ) 7.41 ( d,  $J=8.26$  Hz, 2 H ) 7.50 ( br. s., 1 H ) 7.86 ( d,  $J=8.26$  Hz, 2 H ) 8.09 ( dd,  $J=8.67$ , 2.48 Hz, 1 H ) 8.13 ( s, 1 H ) 8.63 ( s, 1 H ) ; MS ( ESI pos.

)  $m/z$  : 459 [ M+H ] +

實施例 44 2- ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,3,4-氧雜二唑 -2-基 } 苯基 ) 乙醯胺



1) ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,3,4-氧雜二唑 -2-基 } 苯基 ) 乙腈

使用與實施例 42 同樣的手法，由製造例 7 中所得之 N'- [ 3- ( 氰基甲基 ) 苯甲醯基 ] -1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-卡肼 ( 367mg )，得到標題化合物 ( 225 mg ) 之無色固體。

MS ( ESI neg. )  $m/z$  : 439 [ M-H ] -

2) 2- ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,3,4-氧雜二唑 -2-基 } 苯基 ) 乙醯胺

於 ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-

基 ) 氧基 ) 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ) -1,3,4-氧雜二唑 -2-基 ) 苯基 ) 乙腈 ( 119 mg ) 之 N,N-二甲基甲醯胺 ( 3.0 mL ) 溶液中 , 於室溫加入 35%過氧化氫水 ( 261  $\mu$ L ) , 攪拌 1 小時後 , 於 40 $^{\circ}$ C 攪拌 4 小時、於室溫攪拌 12 小時。在室溫下於反應液中添加 35%過氧化氫水 ( 261  $\mu$ L ) 後 , 於 60 $^{\circ}$ C 攪拌 2 小時。於反應液中加水及 10%硫代硫酸鈉水溶液 , 濾取所產生之固體。將所得之固體以逆相管柱層析法 ( CAPCELL PAK MG II、含 0.1%三氟乙酸之水 : 含 0.1%三氟乙酸之乙腈 =90 : 10~10 : 90 ) 精製 , 得到標題化合物 ( 56 mg ) 之無色固體。

$^1$ H NMR ( 600 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 3.44 ( s, 2 H ) 4.00 ( s, 3 H ) 5.86 ( s, 2 H ) 6.91 ( br. s., 1 H ) 7.07 ( d, J=8.67 Hz, 1 H ) 7.41 - 7.48 ( m, 2 H ) 7.52 ( br. s., 1 H ) 7.76 ( dt, J=6.71, 2.01 Hz, 1 H ) 7.90 ( s, 1 H ) 8.08 ( dd, J=8.67, 2.48 Hz, 1 H ) 8.13 ( s, 1 H ) 8.63 ( d, J=2.48 Hz, 1 H ) ; MS ( ESI pos. ) m/z : 459 [ M+H ] +

使用與實施例 44 同樣的手法 , 得到表 4 所記載之實施例 45 至實施例 49 的化合物。

【表 4】

實施例	結構式	機器數據
45		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3.47 (s, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 5.69 (s, 2 H) 6.94 (br. s., 1 H) 7.31 (s, 2 H) 7.44 - 7.51 (m, 2 H) 7.54 (br. s., 1 H) 7.72 (s, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 458 [M+H] <sup>+</sup>
46		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4.00 (s, 3 H) 5.87 (s, 2 H) 7.07 (d, J=8.67 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.01 (d, J=1.65 Hz, 4 H) 8.06 - 8.13 (m, 2 H) 8.16 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 445 [M+H] <sup>+</sup>
47		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3.96 (s, 3 H) 5.55 - 5.75 (m, 2 H) 7.15 - 7.34 (m, 2 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 7.56 - 7.62 (m, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 2 H) 7.93 - 8.06 (m, 2 H) 8.09 - 8.22 (m, 2 H) 8.40 - 8.55 (m, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 444 [M+H] <sup>+</sup>
48		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3.95 (s, 3 H) 5.64 (s, 2 H) 7.25 (d, J=8.67 Hz, 1 H) 7.49 (br. s., 1 H) 7.66 (d, J=8.67 Hz, 1 H) 7.93 - 8.02 (m, 4 H) 8.08 (br. s., 1 H) 8.15 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 444 [M+H] <sup>+</sup>
49		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4.01 (s, 3 H) 5.88 (s, 2 H) 7.07 (d, J=8.67 Hz, 1 H) 7.55 (br. s., 1 H) 7.62 (t, J=7.84 Hz, 1 H) 8.03 - 8.19 (m, 5 H) 8.47 - 8.51 (m, 1 H) 8.62 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z : 445 [M+H] <sup>+</sup>

實施例 45 2- { 3- [ 5- ( 1-甲基-5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡唑-4-基 ) -1,3,4-氧雜二唑-2-基 ] 苯基 } 乙醯胺

實施例 46 4- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶-2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡唑-4-基 ] -1,3,4-氧雜二



啞 -2-基 } 苯甲醯胺

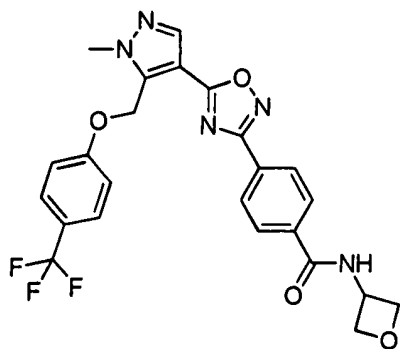
實施例 47 3- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯  
氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,3,4-氧雜二啞 -2-基 ] 苯  
甲醯胺

實施例 48 4- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯  
氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,3,4-氧雜二啞 -2-基 ] 苯  
甲醯胺

實施例 49 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 )  
吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,3,4-氧雜二  
啞 -2-基 } 苯甲醯胺

實施例 50 4- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯  
氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二啞 -3-基 ] -N-  
( 氧雜環丁烷 -3-基 ) 苯甲醯胺

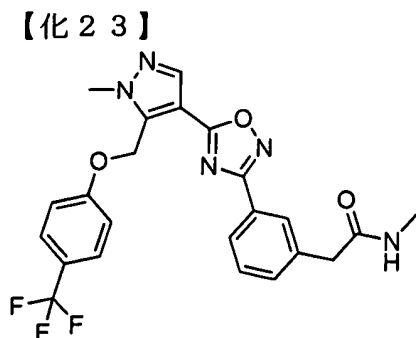
【化 2 2】



於實施例 16 中所得之 4-〔5-(1-甲基-5-〔〔4-(三氟甲基)苯氧基〕甲基〕-1H-吡啶-4-基)-1,2,4-氧雜二唑-3-基〕苯甲酸 (22 mg) 之四氫呋喃 (2.0 mL) 溶液中，於室溫加入二異丙基乙基胺 (17  $\mu$ L)、六氟磷酸脲陽離子 2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基甲烷胺鎊鹽 (HATU) (28 mg) 及氧雜環丁烷-3-基胺鹽酸鹽 (8.1 mg)，攪拌 4 小時。於反應液加水後，以氯仿/甲醇 (9/1) 萃取 3 次。將合併之有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法 (二氧化矽凝膠匣、氯仿：甲醇=90：10) 精製，得到標題化合物 (24 mg) 之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.99 (s, 3 H) 4.57 (t,  $J=6.61$  Hz, 2 H) 4.75 (t,  $J=7.02$  Hz, 2 H) 4.92 - 5.07 (m, 1 H) 5.73 (s, 2 H) 7.30 (d,  $J=8.67$  Hz, 2 H) 7.69 (d,  $J=8.67$  Hz, 2 H) 7.98 - 8.01 (m, 2 H) 8.02 - 8.05 (m, 2 H) 8.25 (s, 1 H) 9.23 (d,  $J=6.61$  Hz, 1 H)  
; MS (ESI pos.)  $m/z$  : 500 [M+H] $^+$

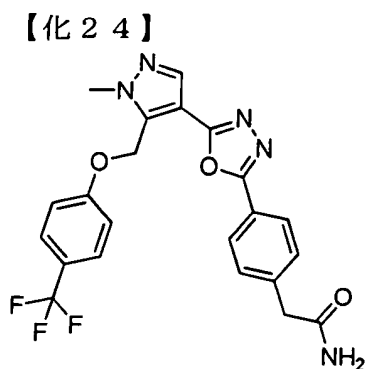
實施例 51 N-甲基-2-〔3-〔5-(1-甲基-5-〔〔4-(三氟甲基)苯氧基〕甲基〕-1H-吡啶-4-基)-1,2,4-氧雜二唑-3-基〕苯基〕乙醯胺



使用與實施例 50 同樣的手法，由實施例 20 中得到之 { 3- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } - 1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯基 } 乙酸 ( 43 mg ) 及 甲基胺 ( 70  $\mu$ L、2M 四氫呋喃溶液 ) 得到標題化合物 ( 34 mg ) 之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 2.53 ( d,  $J=4.54$  Hz, 3 H ) 3.45 ( s, 2 H ) 3.99 ( s, 3H ) 5.72 ( s, 2 H ) 7.30 ( d,  $J=8.67$  Hz, 2 H ) 7.39 - 7.44 ( m, 2 H ) 7.69 ( d,  $J=8.67$  Hz, 2 H ) 7.75 - 7.79 ( m, 1 H ) 7.89 ( s, 1 H ) 7.98 ( d,  $J=4.54$  Hz, 1 H ) 8.23 ( s, 1 H ) ; MS ( ESI neg. )  $m/z$  : 470 [ M-H ] -

實施例 52 2- { 4- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,3,4-氧雜二唑 -2-基 ] 苯基 } 乙醯胺



將製造例 8 中得到之甲基 ( { 4- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ 4- ( 三氟甲基 ) 苯氧基 ] 甲基 } -1H-吡唑 -4-基 ) -1,3,4-氧雜二唑 -2-基 ] 苯基 } 乙醯基 ) 胺基甲酸酯 ( 110 mg ) 、乙醇 ( 2.2 mL ) 及 3M 氫氧化鈉水溶液 ( 0.21 mL ) 之混合物於室溫攪拌 20 小時。以 1M 氯化氫水溶液使反應液成為酸性後，以氯仿萃取。將有機層於減壓下濃縮後，以管柱層析法 ( 二氧化矽凝膠匣、氯仿~氯仿 : 甲醇 = 90 : 10 ) 及 TLC ( 二氧化矽凝膠片、氯仿 : 甲醇 = 9 : 1 ) 精製，得到標題化合物 ( 22 mg ) 之無色固體。

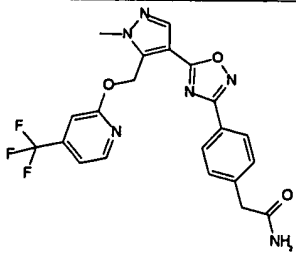
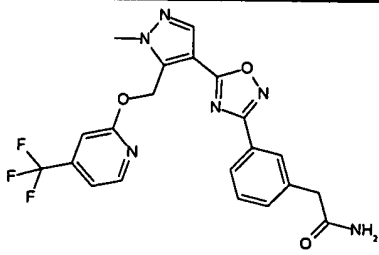
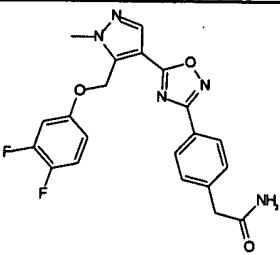
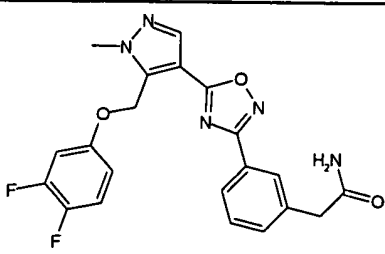
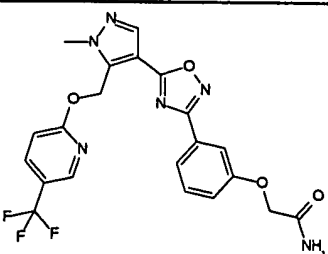
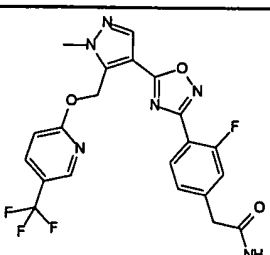
$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 3.96 ( s, 3 H ) 4.35 ( s, 2 H ) 5.59 ( s, 2 H ) 7.24 ( s, 2 H ) 7.34 ( br. s., 1 H ) 7.39 ( s, 2 H ) 7.69 ( s, 2 H ) 7.83 ( s, 2 H ) 7.93 ( br. s., 1 H ) 8.00 ( s, 1 H ) ; MS ( ESI pos. )  $m/z$  : 458 [  $M+H$  ] +

使用與實施例 1 同樣的手法，得到表 5-1 至表 5-13 所記載之實施例 53 至實施例 128 之化合物。

【表 5 - 1】

實施例	結構式	機器數據
53		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 463 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.76 (Condition B)
54		MS (ESI pos.) m/z: 538 [M+H] <sup>+</sup> RT=2.41 (Condition C)
55		MS (ESI pos.) m/z: 489 [M+H] <sup>+</sup> RT=2.23 (Condition C)
56		MS (ESI pos.) m/z: 477 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.924 (Condition A)
57		MS (ESI pos.) m/z: 463 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.980 (Condition A)
58		MS (ESI pos.) m/z: 477 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.979 (Condition A)

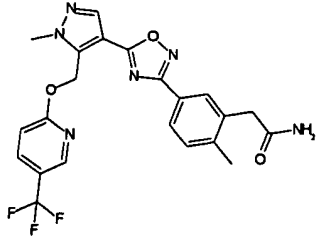
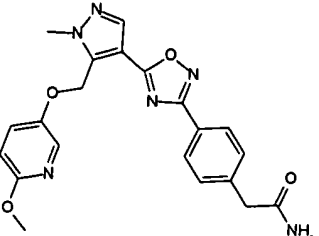
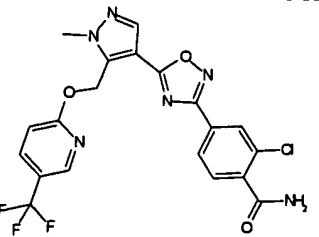
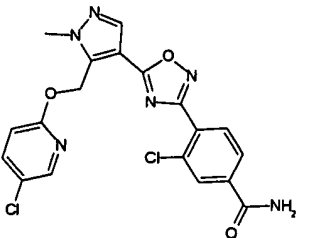
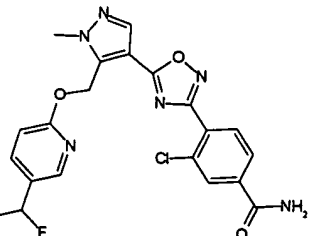
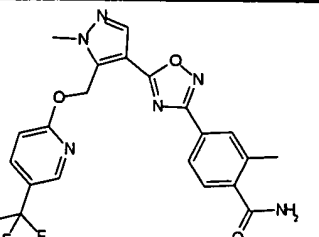
【表 5 - 2】

59		MS (ESI pos.) m/z: 459 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.927 (Condition A)
60		MS (ESI pos.) m/z: 459 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.942 (Condition A)
61		MS (ESI pos.) m/z: 426 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.895 (Condition A)
62		MS (ESI pos.) m/z: 426 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.914 (Condition A)
63		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 475 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.79 (Condition B)
64		MS (ESI pos.) m/z: 477 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.91 (Condition A)

【表 5 - 3】

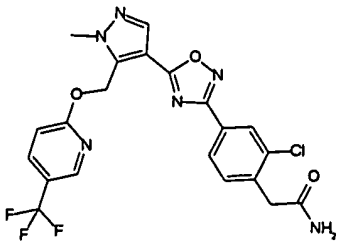
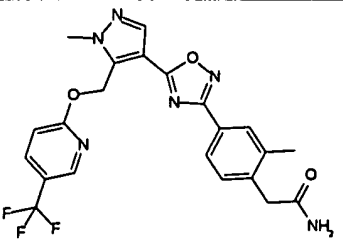
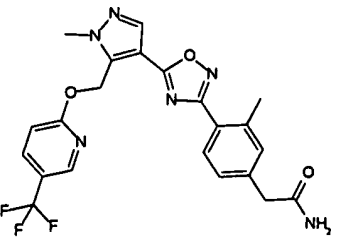
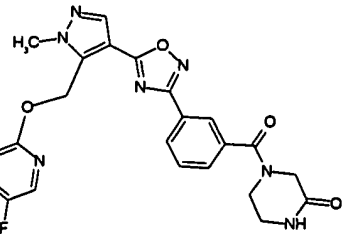
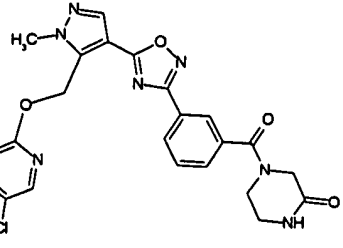
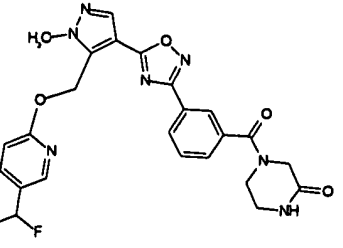
65		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 446 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.77 (Condition B)
66		MS (ESI pos.) m/z: 477 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.92 (Condition A)
67		MS (ESI pos.) m/z: 477 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.95 (Condition A)
68		MS (ESI pos.) m/z: 443 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.93 (Condition A)
69		MS (ESI pos.) m/z: 493 [M+H] <sup>+</sup> RT= 1.00 (Condition A)
70		MS (ESI pos.) m/z: 459 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.96 (Condition A)

【表 5 - 4】

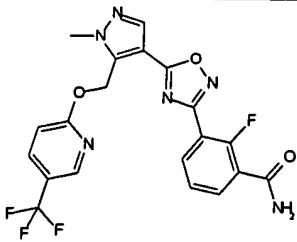
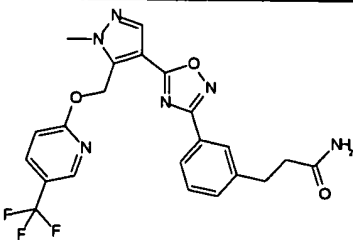
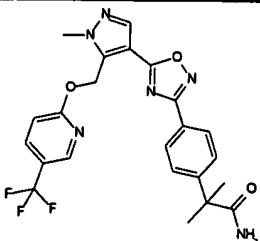
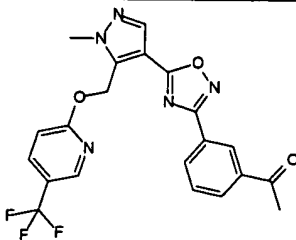
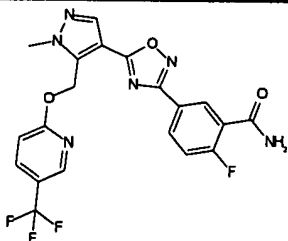
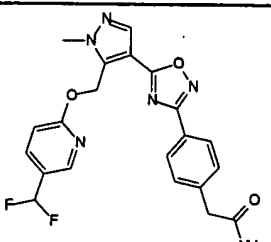
71		MS (ESI pos.) m/z: 473 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.97 (Condition A)
72		MS (ESI pos.) m/z: 421 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.75 (Condition A)
73		MS (ESI pos.) m/z: 479 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.97 (Condition A)
74		MS (ESI pos.) m/z: 445 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.94 (Condition A)
75		MS (ESI pos.) m/z: 461 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.89 (Condition A)
76		MS (ESI pos.) m/z: 459 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.94 (Condition A)



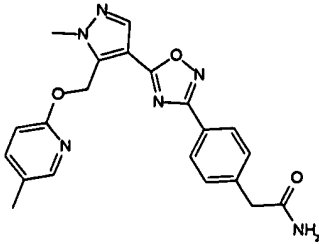
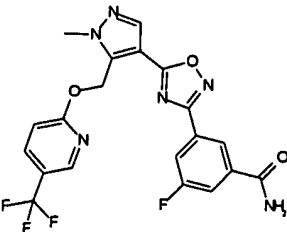
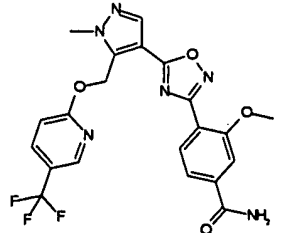
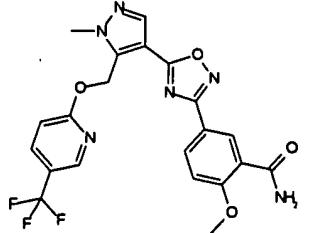
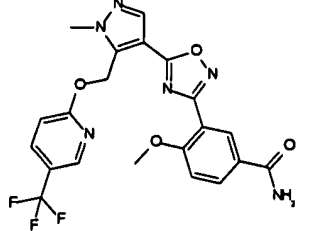
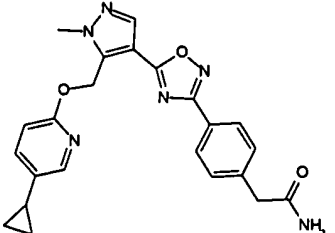
【表 5 - 5】

77		MS (ESI pos.) m/z: 493 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.99 (Condition A)
78		MS (ESI pos.) m/z: 473 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.95 (Condition A)
79		MS (ESI pos.) m/z: 473 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.96 (Condition A)
80		MS (ESI pos.) m/z: 478 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.75 (Condition A)
81		MS (ESI pos.) m/z: 474 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.82 (Condition A)
82		MS (ESI pos.) m/z: 510 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.79 (Condition A)

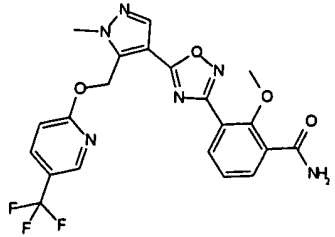
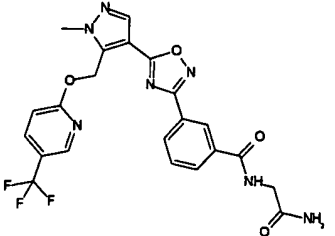
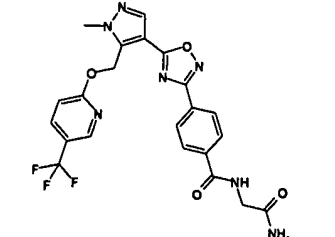
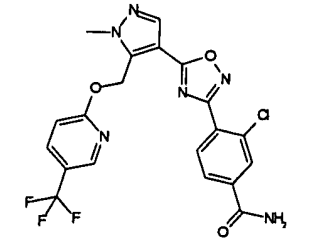
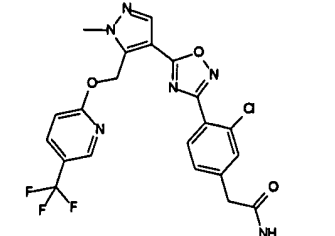
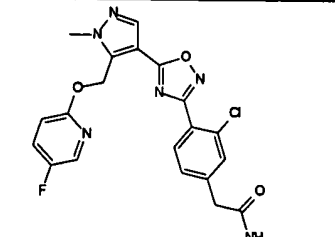
【表 5 - 6】

83		MS (ESI pos.) m/z: 463 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.93 (Condition A)
84		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.38 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 2.87 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 5.94 (s, 2 H) 6.76 (br. s., 1 H) 7.11 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.29 (br. s., 1 H) 7.41 - 7.45 (m, 2 H) 7.69 - 7.73 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 8.13 (dd, J=8.7, 2.48 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.67 - 8.71 (m, 1 H); MS (ESI pos.) m/z: 473 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.98 (Condition A)
85		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.46 (s, 6 H) 4.05 (s, 3 H) 5.94 (s, 2 H) 6.95 (d, J=7.8 Hz, 2 H) 7.10 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.45 - 7.49 (m, 2 H) 7.81 - 7.85 (m, 2 H) 8.11 - 8.15 (m, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.69 - 8.72 (m, 1 H); MS (ESI pos.) m/z: 487 [M+H] <sup>+</sup> RT= 1.04 (Condition A)
86		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.62 (s, 3 H) 4.06 (s, 3 H) 5.96 (s, 2 H) 7.11 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.70 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 8.10 - 8.20 (m, 3 H) 8.29 (s, 1 H) 8.46 - 8.49 (m, 1 H) 8.69 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z: 444 [M+H] <sup>+</sup> RT= 1.18 (Condition A)
87		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 463 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.80 (Condition B)
88		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3.46 (s, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 5.91 (s, 2 H) 6.91 - 6.96 (m, 1 H) 7.10 (t, J=55.7 Hz, 1 H) 7.02 - 7.05 (m, 1 H) 7.42 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.52 (br. s., 1 H) 7.86 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.95 (dd, J=8.7, 2.48 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.46 (d, J=1.7 Hz, 1 H); MS (ESI pos.) m/z: 441 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.85 (Condition A)

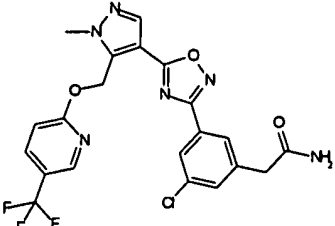
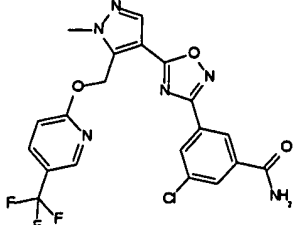
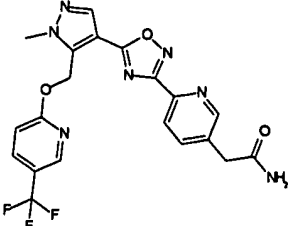
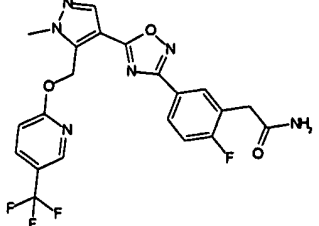
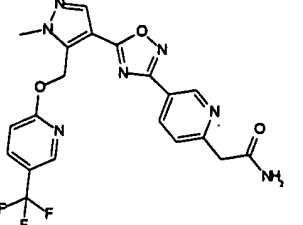
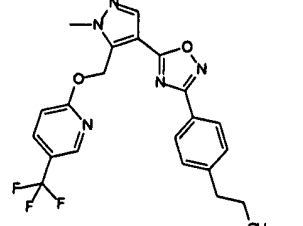
【表 5 - 7】

89		MS (ESI pos.) m/z: 405 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.82 (Condition A)
90		MS (ESI pos.) m/z: 463 [M+H] <sup>+</sup> RT= 1.00 (Condition A)
91		MS (ESI pos.) m/z: 475 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.88 (Condition A)
92		MS (ESI pos.) m/z: 475 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.97 (Condition A)
93		MS (ESI pos.) m/z: 475 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.87 (Condition A)
94		MS (ESI pos.) m/z: 431 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.90 (Condition A)

【表 5 - 8】

95		MS (ESI pos.) m/z: 475 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.94 (Condition A)
96		MS (ESI pos.) m/z: 502 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.87 (Condition A)
97		MS (ESI pos.) m/z: 502 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.85 (Condition A)
98		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 479 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.79 (Condition B)
99		MS (ESI pos.) m/z: 493 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.951 (Condition A)
100		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 443 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.63 (Condition B)

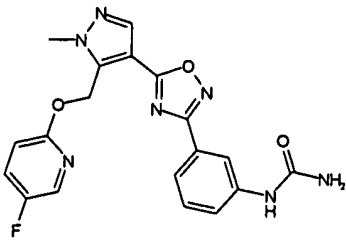
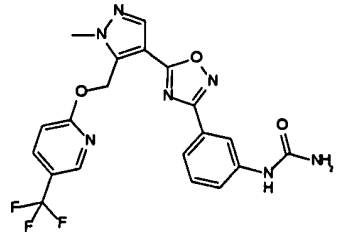
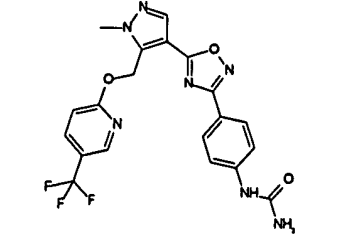
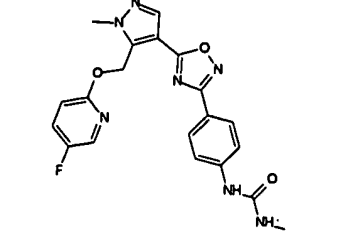
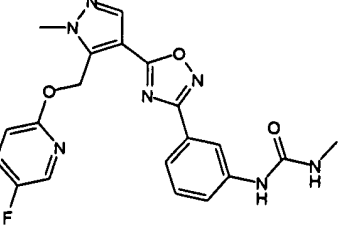
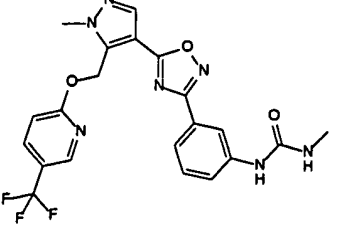
【表 5 - 9】

101		MS (ESI pos.) m/z: 493 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.03 (Condition A)
102		MS (ESI pos.) m/z: 479 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.06 (Condition A)
103		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3.50 (s, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 5.90 (s, 2 H) 7.00 (br. s., 1 H) 7.08 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.57 (br. s., 1 H) 7.78 - 7.84 (m, 1 H) 7.86 - 7.90 (m, 1 H) 8.09 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.58 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 460 [M+H] <sup>+</sup>
104		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 477 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.78 (Condition B)
105		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 460 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.61 (Condition B)
106		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 446 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.90 (Condition B)

【表 5 - 1 0】

107		MS (ESI pos.) m/z: 433 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.87 (Condition A)
108		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.58 - 1.67 (m, 6 H) 4.06 (s, 3 H) 5.96 (s, 2 H) 6.88 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.26 (s, 3 H) 7.45 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H) 7.91 - 7.99 (m, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.19 - 8.24 (m, 1 H) 8.45 - 8.53 (m, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 460 [M+H] <sup>+</sup>
109		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.44 (s, 6 H) 4.05 (s, 3 H) 5.16 (s, 1 H) 5.94 (s, 2 H) 7.10 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.09 - 8.17 (m, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 460 [M+H] <sup>+</sup>
110		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 432 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.86 (Condition B)
111		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 474 [M+H] <sup>+</sup> RT=2.03 (Condition B)
112		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 3.99 - 4.04 (m, 3 H) 5.79 - 5.83 (m, 2 H) 6.00 (br. s., 2 H) 6.96 (dd, J=9.1, 3.30 Hz, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 2 H) 7.71 - 7.76 (m, 1 H) 7.77 - 7.82 (m, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.23 (d, J=3.3 Hz, 1 H) 8.90 (s, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 410 [M+H] <sup>+</sup>

【表 5 - 1 1】

113		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.01 (s, 3 H) 5.82 (s, 2 H) 5.92 (br. s., 2 H) 6.97 (dd, J=9.1, 3.72 Hz, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.18 - 8.25 (m, 2 H) 8.83 (s, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 410 [M+H]<sup>+</sup></p>
114		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.04 (s, 3 H) 5.87 - 5.97 (m, 4 H) 7.11 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 8.08 - 8.17 (m, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.68 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 460 [M+H]<sup>+</sup></p>
115		<p>MS (ESI pos.) m/z: 460 [M+H]<sup>+</sup> RT= 2.25 (Condition C)</p>
116		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.62 (d, J=5.0 Hz, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 5.78 (s, 2 H) 6.14 (d, J=4.5 Hz, 1 H) 6.93 (dd, J=9.1, 3.3 Hz, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.68 - 7.73 (m, 1 H) 7.73 - 7.79 (m, 2 H) 8.17 (s, 1 H) 8.19 (d, J=3.3 Hz, 1 H) 8.88 (s, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 424 [M+H]<sup>+</sup></p>
117		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.66 (d, J=5.0 Hz, 3 H) 4.02 (s, 4 H) 5.82 (s, 3 H) 6.03 - 6.11 (m, 1 H) 6.92 - 7.01 (m, 1 H) 7.34 - 7.41 (m, 1 H) 7.44 - 7.50 (m, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H) 7.69 - 7.79 (m, 1 H) 8.11 - 8.17 (m, 1 H) 8.18 - 8.24 (m, 2 H) 8.83 (s, 1 H); MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 424 [M+H]<sup>+</sup></p>
118		<p><sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.65 (d, J=4.5 Hz, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 5.95 (s, 2 H) 6.04 - 6.12 (m, 1 H) 7.11 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.50 - 7.60 (m, 1 H) 8.06 - 8.15 (m, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.79 - 8.87 (m, 1 H)</p>

【表 5 - 1 2】

119		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.65 (d, J=4.5 Hz, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 5.93 (s, 2 H) 6.11 - 6.19 (m, 1 H) 7.11 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.71 - 7.81 (m, 2 H) 8.07 - 8.18 (m, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.66 - 8.73 (m, 1 H) 8.88 (s, 1 H)
120		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.88 - 3.96 (m, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 5.83 (s, 2 H) 6.67 - 6.78 (m, 3 H) 7.32 - 7.38 (m, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 2 H) 7.96 - 8.04 (m, 1 H) 8.07 - 8.13 (m, 1 H)
121		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 457 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.75 (Condition B)
122		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 457 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.77 (Condition B)
123		MS (ESI pos.) m/z: 457 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.98 (Condition A)
124		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 4.04 (s, 3 H) 5.95 (s, 2 H) 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.46 - 7.61 (m, 2 H) 8.06 - 8.19 (m, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 10.76 - 11.07 (m, 2 H)



【表 5 - 1 3】

125		MS (ESI pos.) m/z: 486 [M+H] <sup>+</sup> RT= 1.01 (Condition A)
126		MS (ESI pos.) m/z: 485 [M+H] <sup>+</sup> RT= 1.03 (Condition A)
127		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.09 (t, J=7.4 Hz, 2 H) 2.54 (t, J=8.1 Hz, 2 H) 3.87 (t, J=7.2 Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 5.94 (s, 2 H) 7.11 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.81 - 7.85 (m, 2 H) 7.87 - 7.92 (m, 2 H) 8.13 (dd, J=8.7, 2.48 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.70 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z: 485 [M+H] <sup>+</sup>
128		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.04 - 2.11 (m, 2 H) 2.50 - 2.55 (m, 2 H) 3.85 (t, J=7.0 Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 5.94 (s, 2 H) 7.11 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.52 (t, J=8.1 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.3, 1.65 Hz, 1 H) 8.13 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.36 - 8.39 (m, 1 H) 8.68 (s, 1 H); MS (ESI pos.) m/z: 485 [M+H] <sup>+</sup>

實施例 53 3-氟-4- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶-2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶-4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑-3-基 } 苯甲醯胺

實施例 54 2- ( 2-溴-4- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶-2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶-4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑-3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

實施例 55 N- ( 2-羥基乙基 ) -3- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶-2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶-4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑-3-基 } 苯甲醯胺

實施例 56 2- ( 4-氟 -3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三  
 氟 甲 基 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -  
 1,2,4-氧 雜 二 啞 -3-基 } 苯 基 ) 乙 醯 胺

實施例 57 2-氟 -4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三 氟 甲  
 基 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧  
 雜 二 啞 -3-基 } 苯 甲 醯 胺

實施例 58 2- ( 3-氟 -5- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三  
 氟 甲 基 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -  
 1,2,4-氧 雜 二 啞 -3-基 } 苯 基 ) 乙 醯 胺

實施例 59 2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 4- ( 三 氟 甲 基  
 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧 雜  
 二 啞 -3-基 } 苯 基 ) 乙 醯 胺

實施例 60 2- ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 4- ( 三 氟 甲 基  
 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧 雜  
 二 啞 -3-基 } 苯 基 ) 乙 醯 胺

實施例 61 2- [ 4- ( 5- { 5- [ ( 3,4-二 氟 苯 氧 基 ) 甲 基  
 ] -1-甲 基 -1H-吡 啶 -4-基 } -1,2,4-氧 雜 二 啞 -3-基 ) 苯 基 ]  
 乙 醯 胺

實施例 62 2-〔3-(5-{5-〔(3,4-二氟苯氧基)甲基〕-1-甲基-1H-吡啶-4-基〕-1,2,4-氧雜二唑-3-基〕苯基〕乙醯胺

實施例 63 2-(3-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基)甲基]-1H-吡啶-4-基}-1,2,4-氧雜二唑-3-基)苯氧基)乙醯胺

實施例 64 2-(3-氟-4-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基)甲基]-1H-吡啶-4-基}-1,2,4-氧雜二唑-3-基)苯基)乙醯胺

實施例 65 5-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基)甲基]-1H-吡啶-4-基}-1,2,4-氧雜二唑-3-基}吡啶-2-羧醯胺

實施例 66 2-(2-氟-3-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基)甲基]-1H-吡啶-4-基}-1,2,4-氧雜二唑-3-基)苯基)乙醯胺

實施例 67 2-(2-氟-4-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基)甲基]-1H-吡啶-4-基}-1,2,4-氧雜二唑-3-基)苯基)乙醯胺

實施例 68 2- { 3- [ 5- ( 5- { [ ( 5-氯吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] - 5-氟苯基 } 乙醯胺

實施例 69 2- ( 2-氯 -5- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] - 1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

實施例 70 2-甲基 -5- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 71 2- ( 2-甲基 -5- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] - 1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

實施例 72 2- { 4- [ 5- ( 5- { [ ( 6-甲氧基吡啶 -3-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯基 } 乙醯胺

實施例 73 2-氯 -4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 74 3-氯-4-〔5-(5-{〔(5-氯吡啶-2-基)氧基〕甲基})-1-甲基-1H-吡啶-4-基〕-1,2,4-氧雜二唑-3-基〕苯甲醯胺

實施例 75 3-氯-4-{5-[5-(〔5-(二氟甲基)吡啶-2-基〕氧基〕甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]-1,2,4-氧雜二唑-3-基}苯甲醯胺

實施例 76 2-甲基-4-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基〕甲基)-1H-吡啶-4-基]-1,2,4-氧雜二唑-3-基}苯甲醯胺

實施例 77 2-(2-氯-4-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基〕甲基)-1H-吡啶-4-基]-1,2,4-氧雜二唑-3-基}苯基)乙醯胺

實施例 78 2-(2-甲基-4-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基〕甲基)-1H-吡啶-4-基]-1,2,4-氧雜二唑-3-基}苯基)乙醯胺

實施例 79 2-(3-甲基-4-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基〕甲基)-1H-吡啶-4-基]-1,2,4-氧雜二唑-3-基}苯基)乙醯胺

實施例 80 4- { 3- [ 5- ( 5- { [ ( 5-氟吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯甲醯基 } 哌嗪 -2-酮

實施例 81 4- { 3- [ 5- ( 5- { [ ( 5-氟吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯甲醯基 } 哌嗪 -2-酮

實施例 82 4- ( 3- { 5- [ 5- ( { [ 5- ( 二氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯基 ) 哌嗪 -2-酮

實施例 83 2-氟 -3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 84 3- ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 丙烷醯胺

實施例 85 2-甲基 -2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 丙烷醯胺

實施例 86 1- ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙酮

實施例 87 2-氟 -5- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 88 2- ( 4- { 5- [ 5- ( { [ 5- ( 二氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

實施例 89 2- { 4- [ 5- ( 1-甲基 -5- { [ ( 5-甲基吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯基 } 乙醯胺

實施例 90 3-氟 -5- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 91 3-甲氧基 -4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 92 2-甲氧基-5- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三  
 氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -  
 1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 93 4-甲氧基-3- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三  
 氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -  
 1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 94 2- { 4- [ 5- ( 5- { [ ( 5-環丙基吡啶 -2-基 )  
 氧基 ] 甲基 } -1-甲基-1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-  
 基 ] 苯基 } 乙醯胺

實施例 95 2-甲氧基-3- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三  
 氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -  
 1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 96 N- ( 2-胺基-2-側氧乙基 ) -3- { 5- [ 1-甲基-  
 5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡  
 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 97 N- ( 2-胺基-2-側氧乙基 ) -4- { 5- [ 1-甲基-  
 5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡  
 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺



實施例 98 3-氯-4- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 99 2- ( 3-氯-4- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

實施例 100 2- { 3-氯-4- [ 5- ( 5- { [ ( 5-氟吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基-1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯基 } 乙醯胺

實施例 101 2- ( 3-氯-5- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

實施例 102 3-氯-5- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 103 2- ( 6- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 吡啶 -3-基 ) 乙醯胺

實施例 104 2- ( 2-氟 -5- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三  
 氟 甲 基 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -  
 1,2,4-氧 雜 二 啞 -3-基 } 苯 基 ) 乙 醯 胺

實施例 105 2- ( 5- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三 氟 甲  
 基 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧  
 雜 二 啞 -3-基 } 吡 啶 -2-基 ) 乙 醯 胺

實施例 106 2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三 氟 甲  
 基 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧  
 雜 二 啞 -3-基 } 苯 基 ) 乙 醇

實施例 107 ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三 氟 甲 基  
 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧 雜  
 二 啞 -3-基 } 吡 啶 -2-基 ) 甲 醇

實施例 108 2- ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三 氟 甲  
 基 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧  
 雜 二 啞 -3-基 } 苯 基 ) 丙 烷 -2-醇

實施例 109 2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三 氟 甲  
 基 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧  
 雜 二 啞 -3-基 } 苯 基 ) 丙 烷 -2-醇

實施例 110 ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 甲醇

實施例 111 1-甲基 -1- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 脲

實施例 112 1- { 4- [ 5- ( 5- { [ ( 5-氟吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯基 } 脲

實施例 113 1- { 3- [ 5- ( 5- { [ ( 5-氟吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯基 } 脲

實施例 114 1- ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 脲

實施例 115 1- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 脲

實施例 116 1- { 4- [ 5- ( 5- { [ ( 5-氟吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯基 } -3-甲基脲

實施例 117 1- { 3- [ 5- ( 5- { [ ( 5-氟吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯基 } -3-甲基脲

實施例 118 1-甲基 -3- ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 脲

實施例 119 1-甲基 -3- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 脲

實施例 120 甲基 { 4- [ 5- ( 5- { [ ( 5-氟吡啶 -2-基 ) 氧基 ] 甲基 } -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ) -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 ] 苯基 } 胺基甲酸酯

實施例 121 5- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } -2,3-二氫 -1H-異吲哚 -1-酮

實施例 122 6- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } -2,3-二氫 -1H-異吲哚 -1-酮

實施例 123 5- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } -1,3-二氫 -2H-吲哚 -2-酮

實施例 124 5- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } -1,3-二氫 -2H-苯并咪唑 -2-酮

實施例 125 1- ( 4- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 咪唑啶 -2-酮

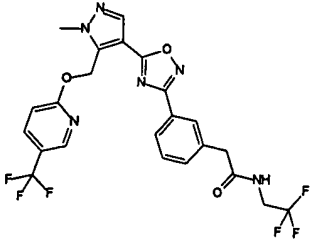
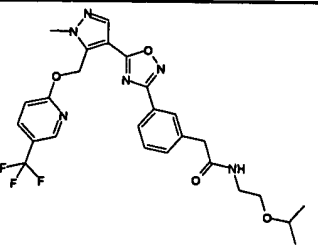
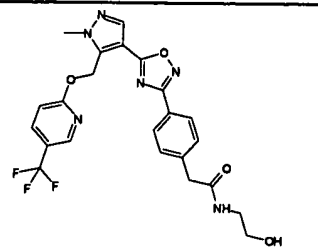
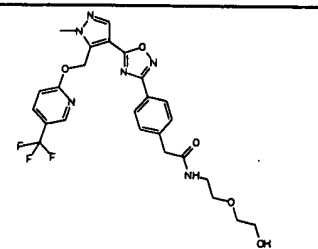
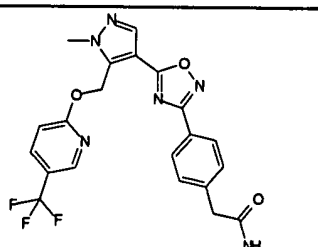
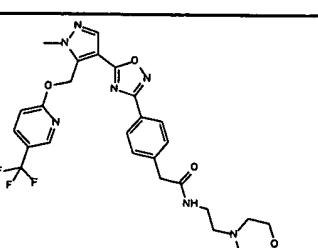
實施例 126 1- ( 3- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 咪唑啶 -2-酮

實施例 127 1- ( 4- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 吡咯啶 -2-酮

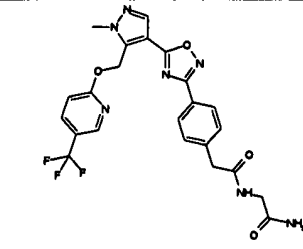
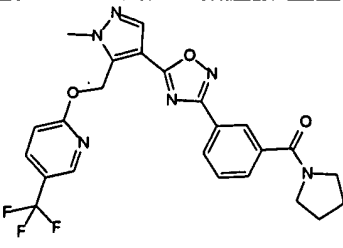
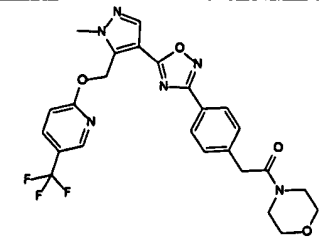
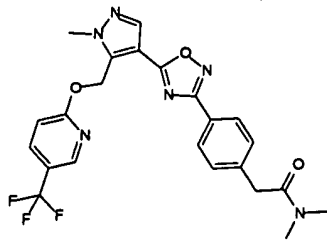
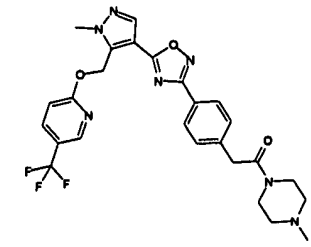
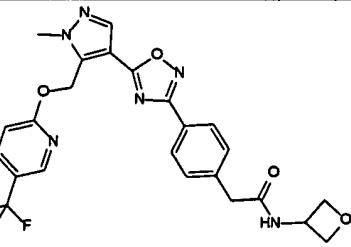
實施例 128 1- ( 3- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 吡咯啶 -2-酮

使用與實施例 50 同樣的手法，得到表 6-1 至表 6-8 所記載之實施例 129 至實施例 175 的化合物。

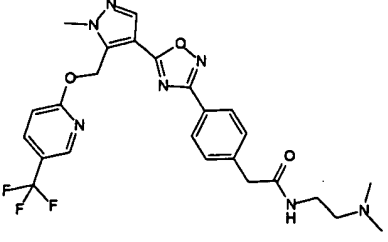
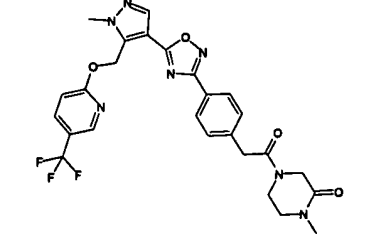
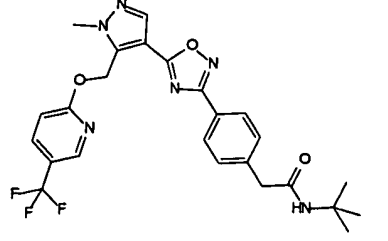
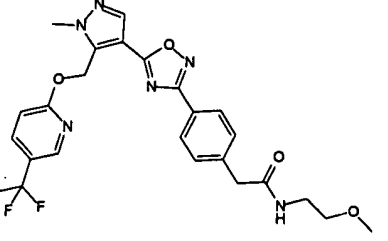
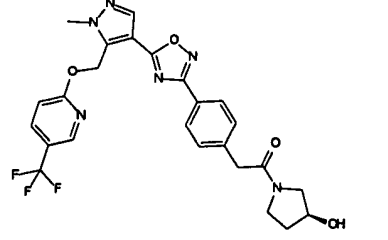
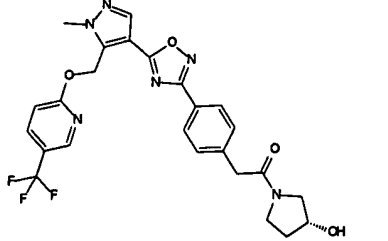
【表 6 - 1】

實施例	結構式	機器數據
129		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 541 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.95 (Condition B)
130		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 545 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.94 (Condition B)
131		MS (ESI pos.) m/z: 503 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.894 (Condition A)
132		MS (ESI pos.) m/z: 547 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.898 (Condition A)
133		MS (ESI pos.) m/z: 473 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.966 (Condition A)
134		MS (ESI pos.) m/z: 572 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.649 (Condition A)

【表 6 - 2】

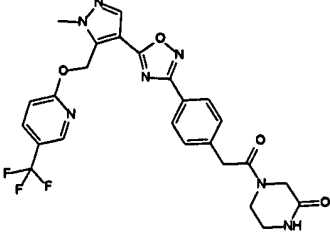
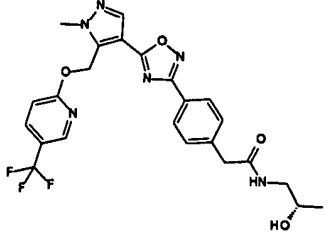
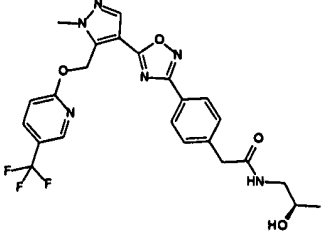
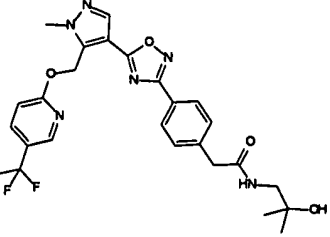
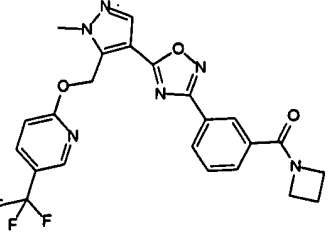
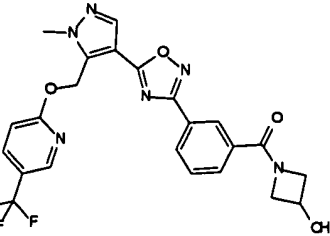
135		MS (ESI pos.) m/z: 516 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.857 (Condition A)
136		MS (ESI pos.) m/z: 499 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.09 (Condition A)
137		MS (ESI pos.) m/z: 529 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.01 (Condition A)
138		MS (ESI pos.) m/z: 487 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.03 (Condition A)
139		MS (ESI pos.) m/z: 542 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.63 (Condition A)
140		MS (ESI pos.) m/z: 515 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.94 (Condition A)

【表 6 - 3】

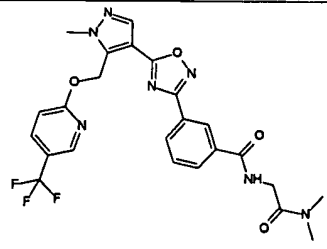
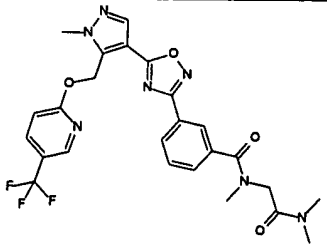
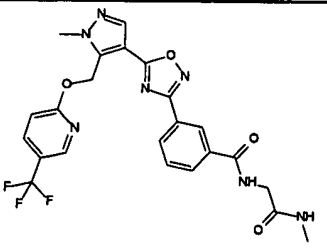
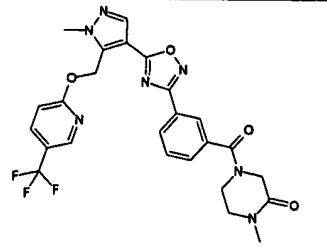
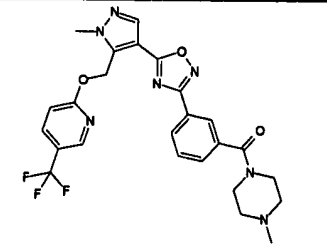
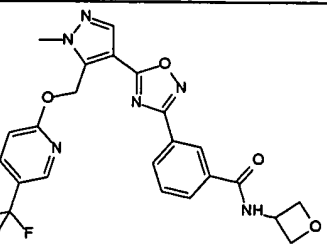
141		MS (ESI pos.) m/z: 530 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.63 (Condition A)
142		MS (ESI pos.) m/z: 556 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.92 (Condition A)
143		MS (ESI pos.) m/z: 515 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.14 (Condition A)
144		MS (ESI pos.) m/z: 517 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.98 (Condition A)
145		MS (ESI pos.) m/z: 529 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.91 (Condition A)
146		MS (ESI pos.) m/z: 529 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.91 (Condition A)



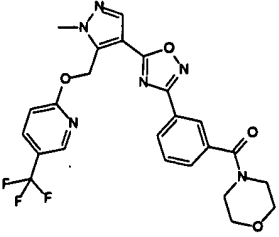
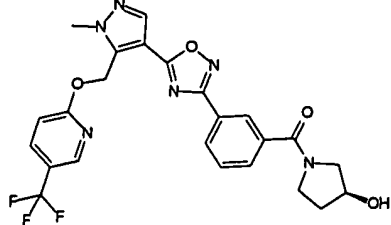
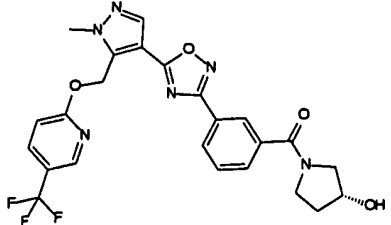
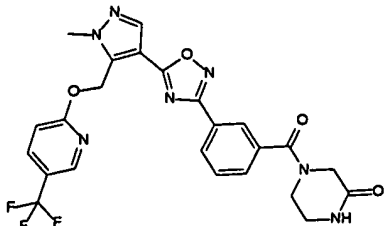
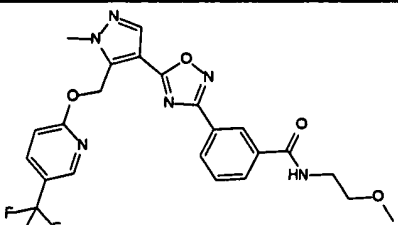
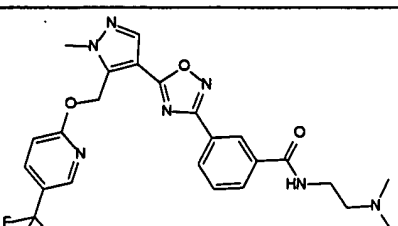
【表 6 - 4】

147		MS (ESI pos.) m/z: 542 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.88 (Condition A)
148		MS (ESI pos.) m/z: 517 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.91 (Condition A)
149		MS (ESI pos.) m/z: 517 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.91 (Condition A)
150		MS (ESI pos.) m/z: 531 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.94 (Condition A)
151		MS (ESI pos.) m/z: 485 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.02 (Condition A)
152		MS (ESI pos.) m/z: 501 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.88 (Condition A)

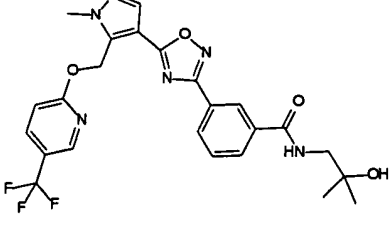
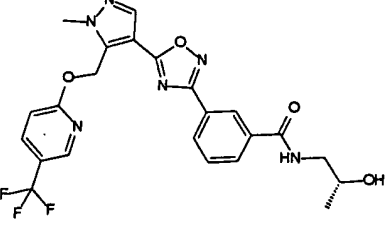
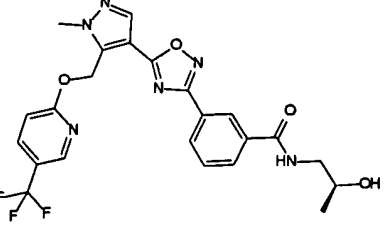
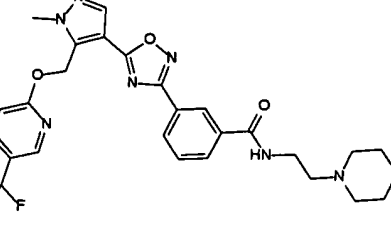
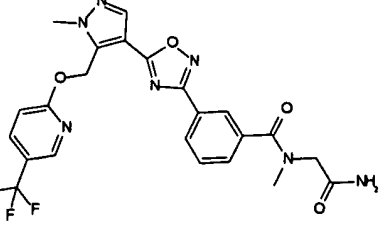
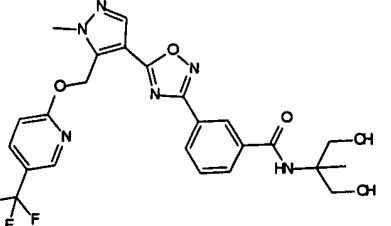
【表 6 - 5】

153		MS (ESI pos.) m/z: 530 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.96 (Condition A)
154		MS (ESI pos.) m/z: 544 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.94 (Condition A)
155		MS (ESI pos.) m/z: 516 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.90 (Condition A)
156		MS (ESI pos.) m/z: 542 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.92 (Condition A)
157		MS (ESI pos.) m/z: 528 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.61 (Condition A)
158		MS (ESI pos.) m/z: 501 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.98 (Condition A)

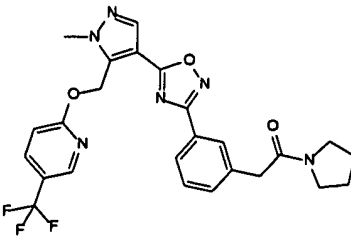
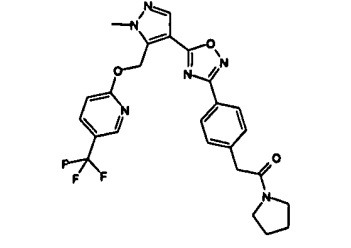
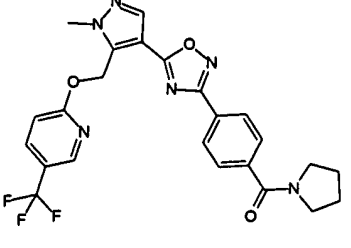
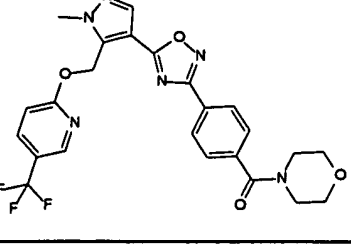
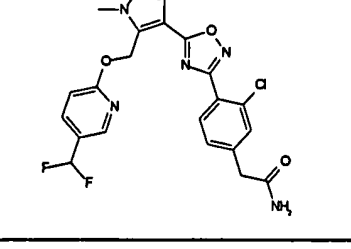
【表 6 - 6】

159		MS (ESI pos.) m/z: 515 [M+H] <sup>+</sup> RT= 1.01 (Condition A)
160		MS (ESI pos.) m/z: 515 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.91 (Condition A)
161		MS (ESI pos.) m/z: 515 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.90 (Condition A)
162		MS (ESI pos.) m/z: 528 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.87 (Condition A)
163		MS (ESI pos.) m/z: 503 [M+H] <sup>+</sup> RT= 1.02 (Condition A)
164		MS (ESI pos.) m/z: 516 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.63 (Condition A)

【表 6 - 7】

165		MS (ESI pos.) m/z: 517 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.98 (Condition A)
166		MS (ESI pos.) m/z: 503 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.94 (Condition A)
167		MS (ESI pos.) m/z: 503 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.94 (Condition A)
168		MS (ESI pos.) m/z: 558 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.64 (Condition A)
169		MS (ESI pos.) m/z: 516 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.87 (Condition A)
170		MS (ESI pos.) m/z: 533 [M+H] <sup>+</sup> RT= 0.92 (Condition A)

【表 6 - 8】

171		MS (ESI pos.) m/z: 513 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.09 (Condition A)
172		MS (ESI pos.) m/z: 513 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.08 (Condition A)
173		MS (ESI pos.) m/z: 499 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.08 (Condition A)
174		MS (ESI pos.) m/z: 515 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.01 (Condition A)
175		MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 475 [M+H] <sup>+</sup> RT=1.68 (Condition B)

實施例 129 2- ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲  
基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡唑 -4-基 ] -1,2,4-氧  
雜二唑 -3-基 } 苯基 ) -N- ( 2,2,2-三氟乙基 ) 乙醯胺

實施例 130 2- ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲

基 ) 吡啶 -2-基 } 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 } -1,2,4-氧  
雜二唑 -3-基 } 苯基 ) -N- [ 2- ( 丙烷 -2-基氧基 ) 乙基 ] 乙  
醯胺

實施例 131 N- ( 2-羥基乙基 ) -2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5-  
( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 } 氧基 } 甲基 ) -1H-吡  
啶 -4-基 } -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

實施例 132 N- [ 2- ( 2-羥基乙氧基 ) 乙基 ] -2- ( 4- {  
5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 } 氧基 } 甲  
基 ) -1H-吡啶 -4-基 } -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯  
胺

實施例 133 N-甲基 -2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三  
氟甲基 ) 吡啶 -2-基 } 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 } -  
1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

實施例 134 2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲  
基 ) 吡啶 -2-基 } 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 } -1,2,4-氧  
雜二唑 -3-基 } 苯基 ) -N- [ 2- ( 嗎啉 -4-基 ) 乙基 ] 乙醯胺

實施例 135 N<sup>2</sup>- [ ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三  
氟甲基 ) 吡啶 -2-基 } 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 } -  
1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯基 ] 甘胺酸醯胺

實施例 136 ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) ( 吡咯啉 -1-基 ) 甲酮

實施例 137 2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) -1- ( 嗎啉 -4-基 ) 乙酮

實施例 138 N,N-二甲基 -2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

實施例 139 1- ( 4-甲基哌嗪 -1-基 ) -2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙酮

實施例 140 2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) -N- ( 氧雜環丁烷 -3-基 ) 乙醯胺

實施例 141 N- [ 2- ( 二甲基胺基 ) 乙基 ] -2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯

胺

實施例 142 1-甲基-4-〔(4-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基〕甲基)-1H-吡啶-4-基]-1,2,4-氧雜二唑-3-基〕苯基〕乙醯基〕哌嗪-2-酮

實施例 143 N-tert-丁基-2-(4-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基〕甲基)-1H-吡啶-4-基]-1,2,4-氧雜二唑-3-基〕苯基〕乙醯胺

實施例 144 N-(2-甲氧基乙基)-2-(4-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基〕甲基)-1H-吡啶-4-基]-1,2,4-氧雜二唑-3-基〕苯基〕乙醯胺

實施例 145 1-〔(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基〕-2-(4-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基〕甲基)-1H-吡啶-4-基]-1,2,4-氧雜二唑-3-基〕苯基〕乙醯酮

實施例 146 1-〔(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基〕-2-(4-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基〕甲基)-1H-吡啶-4-基]-1,2,4-氧雜二唑-3-基〕苯基〕乙醯酮



實施例 147 4- [ ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯基 ] 哌嗪 -2-酮

實施例 148 N- [ ( 2S ) -2-羥基丙基 ] -2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

實施例 149 N- [ ( 2R ) -2-羥基丙基 ] -2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

實施例 150 N- ( 2-羥基 -2-甲基丙基 ) -2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

實施例 151 三亞甲亞胺 -1-基 ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 甲酮

實施例 152 ( 3-羥基三亞甲亞胺 -1-基 ) ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 甲酮

實施例 153 N-〔2-(二甲基胺基)-2-側氧乙基〕-3-  
 {5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基)  
 甲基〕-1H-吡啶-4-基〕-1,2,4-氧雜二唑-3-基} 苯甲醯胺

實施例 154 N-〔2-(二甲基胺基)-2-側氧乙基〕-N-  
 甲基-3-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基  
 〕氧基)甲基〕-1H-吡啶-4-基〕-1,2,4-氧雜二唑-3-基}  
 苯甲醯胺

實施例 155 N-〔2-(甲基胺基)-2-側氧乙基〕-3-  
 {5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基)甲  
 基〕-1H-吡啶-4-基〕-1,2,4-氧雜二唑-3-基} 苯甲醯胺

實施例 156 1-甲基-4-(3-{5-[1-甲基-5-(〔5-(  
 三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基)甲基〕-1H-吡啶-4-基〕-  
 1,2,4-氧雜二唑-3-基} 苯甲醯基) 哌嗪-2-酮

實施例 157 (4-甲基哌嗪-1-基)(3-{5-[1-甲基-5-  
 (〔5-(三氟甲基)吡啶-2-基〕氧基)甲基〕-1H-吡  
 啶-4-基〕-1,2,4-氧雜二唑-3-基} 苯基) 甲酮

實施例 158 3-{5-[1-甲基-5-(〔5-(三氟甲基)  
 吡啶-2-基〕氧基)甲基〕-1H-吡啶-4-基〕-1,2,4-氧雜二  
 唑-3-基}-N-(氧雜環丁烷-3-基) 苯甲醯胺

實施例 159 ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) ( 嗎啉 -4-基 ) 甲酮

實施例 160 [ ( 3S ) -3-羥基吡咯啶 -1-基 ] ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 甲酮

實施例 161 [ ( 3R ) -3-羥基吡咯啶 -1-基 ] ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 甲酮

實施例 162 4- ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯基 ) 哌嗪 -2-酮

實施例 163 N- ( 2-甲氧基乙基 ) -3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 164 N- [ 2- ( 二甲基胺基 ) 乙基 ] -3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 165 N- ( 2-羥基 -2-甲基丙基 ) -3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 166 N- [ ( 2R ) -2-羥基丙基 ] -3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 167 N- [ ( 2S ) -2-羥基丙基 ] -3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 168 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } -N- [ 2- ( 嗎啉 -4-基 ) 乙基 ] 苯甲醯胺

實施例 169 N- ( 2-胺基 -2-側氧乙基 ) -N-甲基 -3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 170 N- ( 1,3-二羥基 -2-甲基丙烷 -2-基 ) -3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺

實施例 171 2- ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) -1- ( 吡咯啉 -1-基 ) 乙酮

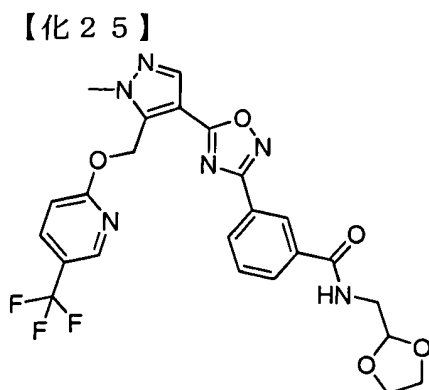
實施例 172 2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) -1- ( 吡咯啉 -1-基 ) 乙酮

實施例 173 ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) ( 吡咯啉 -1-基 ) 甲酮

實施例 174 ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) ( 嗎啉 -4-基 ) 甲酮

實施例 175 2- ( 3-氯 -4- { 5- [ 5- ( { [ 5- ( 二氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1-甲基 -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

實施例 176 N- ( 1,3-二噁茂烷 -2-基 甲基 ) -3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯甲醯胺



1) N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-({5-({1-甲基-5-({5-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2,4-氧雜二唑-3-基}苯甲醯胺

於製造例 4 中所得之 1-甲基-5-({5-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (969 mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5.0 mL) 溶液中，於室溫加入 1,1'-羰基二咪唑 (626 mg)，攪拌 1 小時。於反應液中添加製造例 5 中得到之 N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(N'-羥基甲脒基)苯甲醯胺 (846 mg)，於 120°C 攪拌 10 小時。將反應液放冷至室溫，添加 ISOLUTE HM-N，於減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法 (二氧化矽凝膠匣、氯仿：甲醇 = 90 : 10) 精製。以二乙基醚洗淨所得之固體，得到標題化合物 (1.00 g) 之無色固體。

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 533 [M+H] +

2) N-(1,3-二噁茂烷-2-基甲基)-3-({5-({1-甲基-5-({5-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2,4-氧雜二唑-3-基}苯甲醯胺

於 N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-({5-({1-甲基-5-({5-(三氟甲基)吡啶-2-基}氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基}-1,2,4-氧雜二唑-3-基}苯甲醯胺) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5.0 mL) 溶液中，於室溫加入 1,1'-羰基二咪唑 (626 mg)，攪拌 1 小時。於反應液中添加製造例 5 中得到之 N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(N'-羥基甲脒基)苯甲醯胺 (846 mg)，於 120°C 攪拌 10 小時。將反應液放冷至室溫，添加 ISOLUTE HM-N，於減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法 (二氧化矽凝膠匣、氯仿：甲醇 = 90 : 10) 精製。以二乙基醚洗淨所得之固體，得到標題化合物 (1.00 g) 之無色固體。

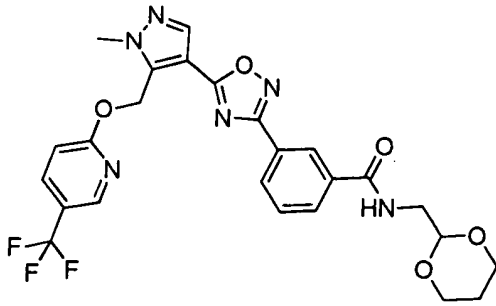
[ 5- ( 三 氟 甲 基 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧 雜 二 唑 -3-基 } 苯 甲 醯 胺 ( 30 mg ) 之 甲 苯 ( 3.0 mL ) 溶 液 中 , 加 入 p-甲 苯 磺 酸 1 水 合 物 ( 9.7 mg ) 及 乙 醇 -1,2-二 醇 ( 16  $\mu$ L ) , 於 60 $^{\circ}$ C 攪 拌 2 小 時 。 將 反 應 液 於 減 壓 下 濃 縮 後 , 將 殘 渣 以 逆 相 管 柱 層 析 法 ( CAPCELL PAK MG II、含 0.1%三 氟 乙 酸 之 水 : 含 0.1%三 氟 乙 酸 之 乙 腈 =90 : 10~10 : 90 ) 精 製 , 得 到 標 題 化 合 物 ( 18 mg ) 之 無 色 固 體 。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 3.40 ( dd,  $J=5.6, 4.75$  Hz, 2 H ) 3.75 - 3.81 ( m, 2 H ) 3.88 - 3.92 ( m, 2 H ) 4.01 ( s, 3 H ) 4.96 ( t,  $J=4.5$  Hz, 1 H ) 5.93 ( s, 2 H ) 7.07 ( d,  $J=8.7$  Hz, 1 H ) 7.59 ( t,  $J=7.6$  Hz, 1 H ) 7.98 - 8.05 ( m, 2 H ) 8.09 ( dd,  $J=8.7, 2.48$  Hz, 1 H ) 8.24 ( s, 1 H ) 8.46 ( d,  $J=3.3$  Hz, 1 H ) 8.65 ( d,  $J=2.5$  Hz, 1 H ) 8.84 ( t,  $J=5.8$  Hz, 1 H ) ; MS ( ESI pos. )  $m/z$  : 531 [ M+H ] +

使用與實施例 176 同樣的手法，得到實施例 177 及實施例 178 的化合物。

實施例 177 N- ( 1,3-二 噁 烷 -2-基 甲 基 ) -3- { 5- [ 1-甲 基 -5- ( { [ 5- ( 三 氟 甲 基 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧 雜 二 唑 -3-基 } 苯 甲 醯 胺

【化 2 6】

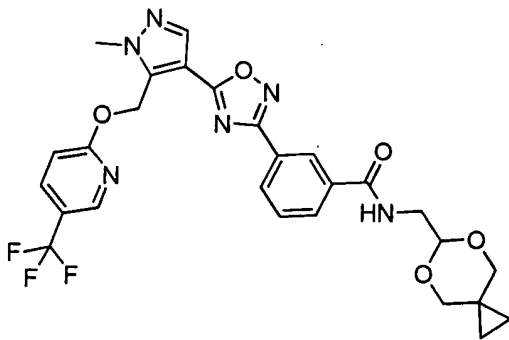


MS ( ESI pos. ) m/z : 545 [ M+H ] +

RT=1.07 ( Condition A )

實施例 178 N- ( 5,7-二氧雜螺 [ 2.5 ] 辛 -6-基 甲基 ) -  
3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三 氟 甲 基 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基  
} 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧 雜 二 唑 -3-基 } 苯 甲 醯  
胺

【化 2 7】



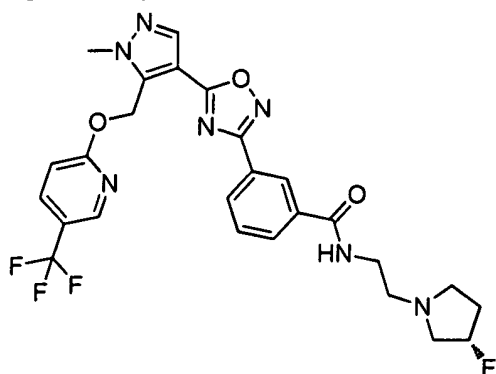
MS ( ESI pos. ) m/z : 571 [ M+H ] +

RT=1.10 ( Condition A )

實施例 179 N- { 2- { ( 3S ) -3-氟 吡 咯 啶 -1-基 } 乙 基  
} -3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三 氟 甲 基 ) 吡 啶 -2-基 ]  
氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧 雜 二 唑 -3-基 } 苯  
甲 醯 胺



【化 28】



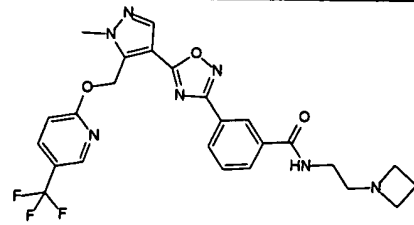
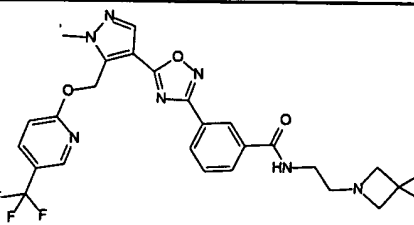
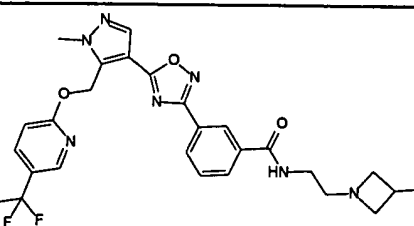
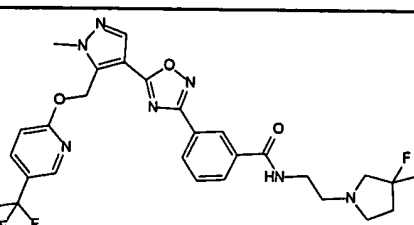
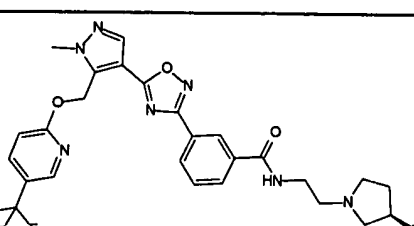
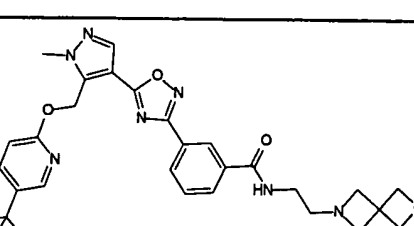
於實施例 176-1) 中所得之 N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-{5-[1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基]甲基}-1H-吡啶-4-基}-1,2,4-氧雜二唑-3-基} 苯甲醯胺 (52 mg) 之四氫呋喃 (1.0 mL) 溶液中，加入 p-甲苯磺酸 1 水合物 (8.4 mg)，於室溫攪拌 19 小時。追加 p-甲苯磺酸 1 水合物 (8.4 mg)，於 50°C 攪拌 5 小時。將反應液放冷至室溫後，添加 (3S)-3-氟吡咯啶 (25 mg)、三乙基胺 (41  $\mu$ L) 及氫化硼三乙醯氧基鈉 (62 mg) 於反應液中，於室溫攪拌 10 分鐘。於減壓下濃縮後，將殘渣以逆相管柱層析法 (CAPCELL PAK MG II、含 0.1% 三氟乙酸之水：含 0.1% 三氟乙酸之乙腈 = 90 : 10 ~ 10 : 90) 精製，得到標題化合物 (17 mg) 之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.77 - 1.93 (m, 1 H) 2.03 - 2.19 (m, 1 H) 2.32 - 2.41 (m, 1 H) 2.57 - 2.72 (m, 3 H) 2.79 - 2.91 (m, 2 H) 3.38 - 3.45 (m, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 5.05 - 5.34 (m, 1 H) 5.97 (s, 2 H) 7.11 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H) 7.63 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 8.01 - 8.07 (m, 2 H) 8.12 (dd,  $J=8.7, 2.48$  Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.64 - 8.73 (m, 2 H) ; MS (ESI pos.

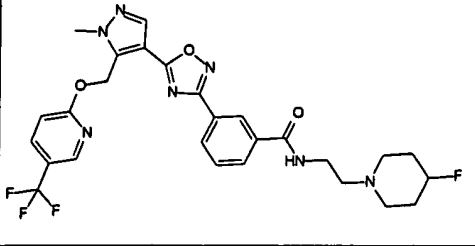
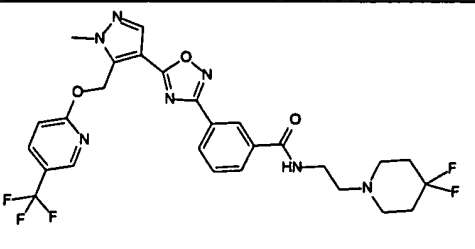
)  $m/z$  : 560 [  $M+H$  ] +

使用與實施例 179 同樣的手法，得到表 7-1 至表 7-2 所記載之實施例 180 至實施例 187 的化合物。

【表 7-1】

實施例	結構式	機器數據
180		MS (ESI pos.) $m/z$ : 528 [ $M+H$ ] + RT=0.64 (Condition A)
181		MS (ESI pos.) $m/z$ : 564 [ $M+H$ ] + RT=0.74 (Condition A)
182		MS (ESI pos.) $m/z$ : 546 [ $M+H$ ] + RT=0.64 (Condition A)
183		MS (ESI pos.) $m/z$ : 487 [ $M+H$ ] + RT=0.94 (Condition A)
184		MS (ESI pos.) $m/z$ : 560 [ $M+H$ ] + RT=0.66 (Condition A)
185		MS (ESI pos.) $m/z$ : 570 [ $M+H$ ] + RT=0.63 (Condition A)

【表 7-2】

186		MS (ESI pos.) m/z: 574 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.67 (Condition A)
187		MS (ESI pos.) m/z: 592 [M+H] <sup>+</sup> RT=0.70 (Condition A)

實施例 180 N-〔 2-（ 三亞甲亞胺 -1-基 ） 乙基 〕 -3-〔 5-〔 1-甲基 -5-（ 〔 〔 5-（ 三氟甲基 ） 吡啶 -2-基 〕 氧基 〕 甲基 ） -1H-吡啶 -4-基 〕 -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 〕 苯甲醯胺

實施例 181 N-〔 2-（ 3,3-二氟三亞甲亞胺 -1-基 ） 乙基 〕 -3-〔 5-〔 1-甲基 -5-（ 〔 〔 5-（ 三氟甲基 ） 吡啶 -2-基 〕 氧基 〕 甲基 ） -1H-吡啶 -4-基 〕 -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 〕 苯甲醯胺

實施例 182 N-〔 2-（ 3-氟三亞甲亞胺 -1-基 ） 乙基 〕 -3-〔 5-〔 1-甲基 -5-（ 〔 〔 5-（ 三氟甲基 ） 吡啶 -2-基 〕 氧基 〕 甲基 ） -1H-吡啶 -4-基 〕 -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 〕 苯甲醯胺

實施例 183 N-〔 2-（ 3,3-二氟吡咯啶 -1-基 ） 乙基 〕 -3-〔 5-〔 1-甲基 -5-（ 〔 〔 5-（ 三氟甲基 ） 吡啶 -2-基 〕 氧基 〕

甲基) -1H-吡啶-4-基] -1,2,4-氧雜二唑-3-基} 苯甲醯胺

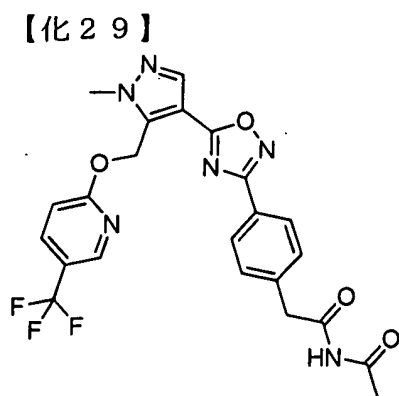
實施例 184 N- { 2- [ (3R) -3-氟吡咯啉-1-基] 乙基 } -3- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- (三氟甲基) 吡啶-2-基] 氧基 } 甲基) -1H-吡啶-4-基] -1,2,4-氧雜二唑-3-基 } 苯甲醯胺

實施例 185 3- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- (三氟甲基) 吡啶-2-基] 氧基 } 甲基) -1H-吡啶-4-基] -1,2,4-氧雜二唑-3-基 } -N- [ 2- ( 2-氧雜-6-氮雜螺 [ 3.3 ] 庚-6-基 ) 乙基 ] 苯甲醯胺

實施例 186 N- [ 2- ( 4-氟哌啶-1-基 ) 乙基 ] -3- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- (三氟甲基) 吡啶-2-基] 氧基 } 甲基) -1H-吡啶-4-基] -1,2,4-氧雜二唑-3-基 } 苯甲醯胺

實施例 187 N- [ 2- ( 4,4-二氟哌啶-1-基 ) 乙基 ] -3- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- (三氟甲基) 吡啶-2-基] 氧基 } 甲基) -1H-吡啶-4-基] -1,2,4-氧雜二唑-3-基 } 苯甲醯胺

實施例 188 N-乙醯基-2- ( 4- { 5- [ 1-甲基-5- ( { [ 5- (三氟甲基) 吡啶-2-基] 氧基 } 甲基) -1H-吡啶-4-基] -1,2,4-氧雜二唑-3-基 } 苯基 ) 乙醯胺

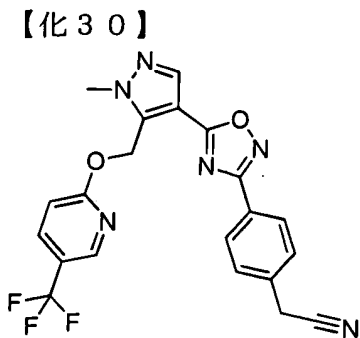


將實施例 1 中得到之 2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺 ( 100 mg ) 、 無水乙酸 ( 67  $\mu$ L ) 及吡啶 ( 2.0 mL ) 之混合物，於 85  $^{\circ}$ C 攪拌整夜。將反應液放冷至室溫後，加水，以乙酸乙酯萃取。將有機層以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下濃縮。將殘渣以逆相管柱層析法 ( CAPCELL PAK MG II、含 0.1% 三氟乙酸之水：含 0.1% 三氟乙酸之乙腈 = 90 : 10 ~ 10 : 90 ) 精製，得到標題化合物 ( 32 mg ) 之黃色固體。

$^1$ H NMR ( 600 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 2.08 ( s, 3 H ) 3.77 ( s, 2 H ) 3.95 ( s, 3 H ) 5.84 ( s, 2 H ) 7.01 ( d,  $J$ =8.7 Hz, 1 H ) 7.31 ( d,  $J$ =8.3 Hz, 2 H ) 7.76 ( d,  $J$ =7.8 Hz, 2 H ) 8.03 ( dd,  $J$ =8.7, 2.5 Hz, 1 H ) 8.15 ( s, 1 H ) 8.59 ( s, 1 H ) 10.76 ( s, 1 H ) ; MS ( ESI/APCI Dual pos. )  $m/z$  : 501 [  $M+H$  ] +

實施例 189 ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜

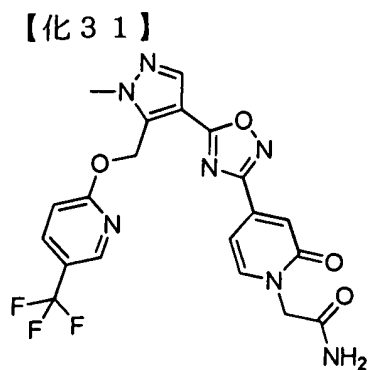
二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙腈



於實施例 1 中所得之 2- ( 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡唑 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 苯基 ) 乙醯胺 ( 100 mg ) 之吡啶 ( 2.0 mL ) 溶液中，冰浴下加入氧基氯化磷 ( 40  $\mu$ L ) ，於室溫攪拌 3 小時。將反應液注入冰 - 水，濾取析出之固體。將所得到之固體以水、異丙基醚及己烷洗淨，得到標題化合物 ( 98 mg ) 之黃色固體。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 4.01 ( s, 3 H ) 4.06 - 4.19 ( m, 2 H ) 5.91 ( s, 2 H ) 7.07 ( d,  $J=8.7$  Hz, 1 H ) 7.47 ( d,  $J=8.3$  Hz, 2 H ) 7.82 - 7.99 ( m, 2 H ) 8.09 ( dd,  $J=8.7, 2.5$  Hz, 1 H ) 8.22 ( s, 1 H ) 8.66 ( s, 1 H ) ; MS ( ESI/APCI Dual pos. )  $m/z$  : 441 [  $M+H$  ] +

實施例 190 2- [ 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡唑 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } -2-側氧吡啶 -1 ( 2H ) -基 ] 乙醯胺



1) 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 吡啶 -2 ( 1H ) -酮

於製造例 4 中所得之 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-羧酸 ( 100 mg ) 之 N,N-二甲基甲醯胺 ( 2.0 mL ) 溶液中，於室溫加入 1,1'-羰基二咪唑 ( 65 mg )，攪拌 1 小時。於反應液中添加製造例 5 中所得之 N'-羥基 -2-側氧 -1,2-二氫吡啶 -4-甲脒 ( 62 mg )，於室溫攪拌 30 分鐘、於 110°C 攪拌 14 小時。將反應液放冷至室溫，加水後，濾取析出之結晶。將之以乙酸乙酯再結晶而得到標題化合物 ( 74 mg ) 之無色固體。

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ ppm 4.04 ( s, 3 H )  
5.92 ( s, 2 H ) 6.61 ( d, J=6.6 Hz, 1 H ) 6.87 ( d, J=1.2 Hz, 1 H ) 7.11 ( d, J=8.7 Hz, 1 H ) 7.54 ( d, J=7.0 Hz, 1 H )  
8.13 ( dd, J=8.9, 2.7 Hz, 1 H ) 8.26 ( s, 1 H ) 8.67 ( s, 1 H )

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 419 [ M+H ] +

2) 2- [ 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } -2-側氧吡啶 -1 ( 2H ) -基 ] 乙醯胺

將 4- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧雜二唑 -3-基 } 吡啶 -2 ( 1H ) -酮 ( 47 mg ) 、 2-溴乙醯胺 ( 20 mg ) 及碳酸鉀 ( 26mg ) 之 N,N-二甲基甲醯胺 ( 1.0 mL ) 溶液，於室溫攪拌 18 小時、於 60°C 攪拌 4 小時。將反應液以乙酸乙酯 ( 70 mL ) 稀釋，以水 ( 20 mL ) -飽和食鹽水 ( 20 mL ) 、飽和食鹽水 ( 30 mL ) 依次洗淨。於有機層中添加 ISOLUTE HM-N，於減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法 ( 二氧化矽凝膠匣、己烷：乙酸乙酯 = 60：40~0：100~氯仿：甲醇 = 95：5~90：10 ) 精製。以乙酸乙酯 -己烷洗淨所得之固體，得到標題化合物 ( 42 mg ) 之無色固體。

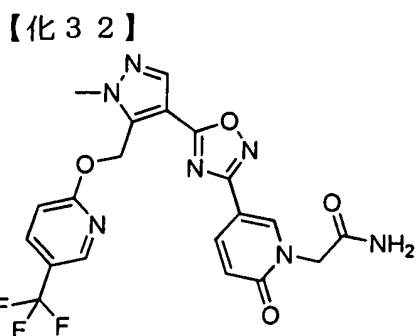
<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> )  $\delta$  ppm 4.04 ( s, 3 H ) 4.56 ( s, 2 H ) 5.92 ( s, 2 H ) 6.68 ( dd, J=7.0, 1.7 Hz, 1 H ) 6.91 ( d, J=1.7 Hz, 1 H ) 7.11 ( d, J=8.7 Hz, 1 H ) 7.22 ( brs, 1 H ) 7.65 ( brs, 1 H ) 7.76 ( d, J=7.0 Hz, 1 H ) 8.12 ( dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H ) 8.26 ( s, 1 H ) 8.66 ( s, 1 H )

MS ( ESI/APCI Dual pos. ) m/z : 476 [ M+H ] +

實施例 191 2- [ 5- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三氟甲基 ) 吡啶 -2-基 ] 氧基 } 甲基 ) -1H-吡啶 -4-基 ] -1,2,4-氧



雜二唑-3-基}-2-側氧吡啶-1(2H)-基]乙醯胺

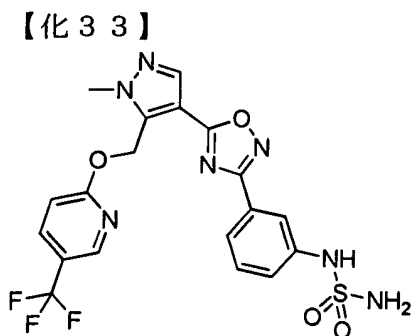


使用與實施例 190 同樣的手法，得到標題化合物之無色固體。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.02 (s, 3 H)  
 4.65 (s, 2 H) 5.92 (s, 2 H) 6.52 (d, J=9.5 Hz, 1 H)  
 7.11 (d, J=8.7 Hz, 1 H) 7.25 (brs, 1 H) 7.70 (brs, 1 H)  
 7.85 (dd, J=9.5, 2.9 Hz, 1 H) 8.13 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H)  
 8.20 (s, 1 H) 8.39 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 8.65 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z : 476 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 192 N-(3-{5-[1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1,2,4-氧雜二唑-3-基)苯基)磺二醯胺



1) 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三 氟 甲 基 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧 雜 二 唑 -3-基 } 苯 胺

於製造例 4 中得到之 1-甲基-5- ( { [ 5- ( 三 氟 甲 基 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-羧 酸 ( 800 mg ) 之 N,N-二 甲 基 甲 醯 胺 ( 3.0 mL ) 溶 液 中 ， 於 室 溫 加 入 1,1'-羧 基 二 咪 唑 ( 517 mg ) ， 攪 拌 30 分 鐘 。 於 反 應 液 中 添 加 製 造 例 5 中 得 到 之 3-胺 基 -N'-羥 基 苯 甲 脒 ( 480 mg ) ， 於 室 溫 攪 拌 1 小 時 、 於 110°C 度 攪 拌 16 小 時 。 將 反 應 液 於 減 壓 下 濃 縮 ， 將 殘 渣 以 管 柱 層 析 法 ( 二 氧 化 矽 凝 膠 匣 、 己 烷 : 乙 酸 乙 酯 =88 : 12~50 : 50 ) 精 製 。 將 所 得 之 固 體 由 四 氫 呋 喃 -異 丙 基 醚 再 結 晶 ， 得 到 標 題 化 合 物 ( 464 mg ) 之 無 色 固 體 。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, CHLOROFORM-d )  $\delta$  ppm 3.78 ( br. s., 2 H ) 4.05 ( s, 3 H ) 5.95 ( s, 2 H ) 6.81 ( dd,  $J=8.1, 1.4$  Hz, 1 H ) 6.88 ( d,  $J=8.7$  Hz, 1 H ) 7.22 - 7.26 ( m, 1 H ) 7.41 ( s, 1 H ) 7.46 ( d,  $J=7.4$  Hz, 1 H ) 7.82 ( dd,  $J=8.7, 2.48$  Hz, 1 H ) 8.14 ( s, 1 H ) 8.48 ( s, 1 H )

2) N- ( 3- { 5- [ 1-甲基 -5- ( { [ 5- ( 三 氟 甲 基 ) 吡  
啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基 ] -1,2,4-氧 雜 二 啶 -  
3-基 } 苯 基 ) 磺 二 醯 胺

於 t-丁醇 ( 181  $\mu$ L ) 之 氯 仿 ( 3.2 mL ) 溶 液 中 ， 冰 浴  
下 ， 加 入 氯 磺 醯 異 氰 酸 酯 ( 166  $\mu$ L ) ， 於 同 溫 度 攪 拌 10  
分 鐘 。 將 三 乙 基 胺 ( 319  $\mu$ L ) 及 3- { 5- [ 1-甲 基 -5- ( { [  
5- ( 三 氟 甲 基 ) 吡 啶 -2-基 ] 氧 基 } 甲 基 ) -1H-吡 啶 -4-基  
] -1,2,4-氧 雜 二 啶 -3-基 } 苯 胺 ( 159 mg ) 於 冰 浴 下 添 加 入  
反 應 液 ， 於 室 溫 攪 拌 21 小 時 。 於 反 應 液 中 添 加 飽 和 碳 酸  
氫 鈉 水 溶 液 ( 1.6 mL ) 及 水 ( 1.6 mL ) ， 分 離 2 層 。 將 有  
機 層 通 過 相 分 離 器 ( Biotage 公 司 製 ) ， 去 除 水 分 後 ， 於  
減 壓 下 濃 縮 。 於 殘 渣 中 添 加 氯 仿 ， 於 冰 浴 下 ， 添 加 三 氟 乙  
酸 ( 3.2 mL ) ， 於 室 溫 攪 拌 1.5 小 時 。 將 反 應 液 於 減 壓 下  
濃 縮 ， 於 殘 渣 中 添 加 氯 仿 ( 6.4 mL ) 、 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶  
液 ( 3.2 mL ) 、 水 ( 6.4 mL ) 及 甲 醇 ( 3.2 mL ) 。 分 離 2  
層 後 ， 將 水 層 以 氯 仿 ( 3.2 mL ) -甲 醇 ( 1.6 mL ) 之 混 合 溶  
劑 萃 取 。 將 合 併 在 一 起 的 有 機 層 通 過 相 分 離 器 ， 去 除 水 分  
後 ， 於 減 壓 下 濃 縮 。 將 殘 渣 以 管 柱 層 析 法 ( 二 氧 化 矽 凝 膠  
匣 、 氯 仿 : 甲 醇 =100 : 0~90 : 10 ) 精 製 ， 得 到 標 題 化 合 物  
( 99 mg ) 之 無 色 固 體 。

$^1\text{H NMR}$  ( 600 MHz, DMSO- $d_6$  )  $\delta$  ppm 4.04 ( s, 3 H )  
5.93 ( s, 2 H ) 7.10 - 7.13 ( m, 1 H ) 7.15 ( br. s, 2 H )  
7.37 - 7.44 ( m, 2 H ) 7.48 - 7.51 ( m, 1 H ) 7.83 - 7.85 ( m, 1 H )  
8.11 - 8.14 ( m, 1 H ) 8.23 ( s, 1 H ) 8.67 ( br. s,

1 H) 9.75 ( br. s, 1 H ) ; MS ( ESI/APCI Dual neg. )  
m/z : 494 [ M-H ] -

### 試驗例 1

( 穩定表現人類型代謝型麩胺酸受體 ( mGlu2 ) 之 CHO 細胞之粗膜部分 ( crude membrane fraction ) 的調製 )

使用含有 10% 透析胎牛血清之 Dulbecco's Modified Eagle Medium 培養基 [ 1% proline、50units/mL penicillin、50 $\mu$ g/mL streptomycin、400 $\mu$ g/mL Hygromycin B、2mM L-glutamine ( 用時添加 ) ]，於 37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub> 下培養穩定表現人類型 mGlu2 受體之 CHO 細胞。將鋪滿狀態之細胞以 PBS ( - ) 洗淨 2 次後，以細胞刮具剝離，於 4 $^{\circ}$ C 進行 1000rpm、5 分鐘離心分離以回收細胞。將所得之沈澱物以 20mM HEPES 緩衝液 ( pH7.4 ) 懸濁，將該懸濁液以 Teflon ( 註冊商標 ) 均質機均質化後，於 4 $^{\circ}$ C、48,000 $\times$ g、離心分離 20 分鐘，藉此再次得到沈澱物。進一步地將所得之沈澱物離心洗淨 2 次後，藉由以上述緩衝液均質化以得到粗膜部分。將所得之粗膜部分保存於 -80 $^{\circ}$ C。

( [ <sup>35</sup>S ] GTP  $\gamma$  S 結合試驗 )

使用時融解上述經調製之冷凍膜部分，以結合試驗用緩衝液 ( 最終濃度 ; 20mM HEPES、100mM NaCl、10mM MgCl<sub>2</sub>、8.4 $\mu$ M GDP、10 $\mu$ g/mL saponin、0.1% BSA ) 稀釋

。於膜蛋白質 10 $\mu$ g/assay 之膜部分中添加實施例化合物，於 30 $^{\circ}$ C 進行 20 分鐘培養。之後，添加麩胺酸（最終濃度 20 $\mu$ M）與 [ $^{35}$ S] GTP  $\gamma$  S（最終濃度 0.15nM），於 30 $^{\circ}$ C 進行 1 小時培養。培養後，將上述反應液於預先浸漬有 20mM HEPES 緩衝液（pH7.4）的 Whatman GF/C 濾片上吸引過濾，將上述濾片以冰冷 20mM HEPES 緩衝液（pH7.4）300 $\mu$ L 洗淨 3 次。於所得之濾片添加閃爍試劑（scintillation cocktail），以液體閃爍計數器測定膜結合放射活性。

以在麩胺酸非存在下進行上述反應時之 [ $^{35}$ S] GTP  $\gamma$  S 結合量作為非特異性結合，以與麩胺酸存在下所得之 [ $^{35}$ S] GTP  $\gamma$  S 結合量之差作為特異性結合。由各實施例化合物之各種濃度的特異性結合抑制率，使用非線形解析而得到競爭抑制曲線（inhibition curve）。由競爭抑制曲線算出特異性 [ $^{35}$ S] GTP  $\gamma$  S 結合量被抑制 50% 之各實施例化合物的濃度（IC<sub>50</sub> 值）。

本發明化合物中，將 IC<sub>50</sub> 值為 0.1 $\mu$ M 以下之化合物記為 A、將 0.1 $\mu$ M~1 $\mu$ M 之化合物記為 B、將 1 $\mu$ M~10 $\mu$ M 之化合物記為 C、將 10 $\mu$ M 以上之化合物記為 D，示於表 8。進一步地對數個本發明化合物的 IC<sub>50</sub> 值例示於表 9。

【表 8】

實施例	IC <sub>50</sub>	實施例	IC <sub>50</sub>	實施例	IC <sub>50</sub>	實施例	IC <sub>50</sub>
1	A	51	A	101	A	151	A
2	A	52	C	102	A	152	A
3	A	53	A	103	C	153	B
4	A	54	A	104	A	154	B
5	B	55	A	105	B	155	A
6	A	56	A	106	B	156	A
7	A	57	A	107	A	157	A
8	A	58	A	108	A	158	A
9	A	59	B	109	B	159	B
10	A	60	B	110	B	160	A
11	A	61	B	111	A	161	A
12	A	62	B	112	A	162	A
13	A	63	A	113	B	163	A
14	A	64	A	114	A	164	A
15	A	65	A	115	A	165	A
16	A	66	A	116	B	166	A
17	A	67	A	117	B	167	A
18	A	68	A	118	B	168	A
19	B	69	A	119	A	169	A
20	A	70	A	120	B	170	A
21	B	71	A	121	B	171	A
22	B	72	C	122	B	172	A
23	B	73	A	123	A	173	A
24	B	74	A	124	B	174	B
25	B	75	A	125	B	175	A
26	A	76	A	126	B	176	A
27	A	77	A	127	C	177	A
28	A	78	A	128	A	178	A
29	A	79	A	129	A	179	A
30	A	80	B	130	B	180	A
31	A	81	A	131	A	181	A
32	A	82	A	132	B	182	A
33	D	83	A	133	A	183	A
34	A	84	A	134	B	184	A
35	B	85	A	135	A	185	A
36	B	86	C	136	A	186	A
37	B	87	A	137	A	187	A
38	B	88	A	138	A	188	A
39	A	89	B	139	B	189	B
40	A	90	A	140	A	190	B
41	A	91	A	141	A	191	B
42	C	92	B	142	B	192	A
43	B	93	B	143	A		
44	B	94	B	144	A		
45	B	95	B	145	A		
46	B	96	A	146	A		
47	B	97	A	147	B		
48	B	98	A	148	A		
49	B	99	A	149	A		
50	A	100	B	150	A		

【表 9】

實施例編號	IC <sub>50</sub> (nM)
實施例 1	17.6
實施例 2	13.4
實施例 7	4.12
實施例 13	2.70
實施例 14	23.3
實施例 15	12.6
實施例 20	59.7
實施例 27	5.95
實施例 29	40.2
實施例 30	19.1
實施例 31	36.4
實施例 32	11.1
實施例 41	20.2

〔 產業上之可利用性 〕

本發明化合物對第 II 型 mGlu 受體具有拮抗作用，可利用作為第 II 型 mGlu 受體相關疾病之預防藥及治療藥，具體而言，可利用作為情緒障礙（憂鬱症、躁鬱症等）、焦慮症（廣泛性焦慮症、恐慌症、強迫症、社交焦慮症、創傷後壓力障礙、特定之畏懼症、急性壓力障礙等）、精神分裂症、阿茲海默症、認知功能障礙、失智症、藥物依賴、痙攣、震顫、疼痛、及睡眠障礙等之預防藥或治療藥。

# 發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101102684

※申請日：101年01月20日

※IPC分類：

C07D 413/04 (2006.01)  
 C07D 413/14 (2006.01)  
 C07D 491/107 (2006.01)  
 A61K 31/4245 (2006.01)  
 A61K 31/4439 (2006.01)  
 A61K 31/496 (2006.01)  
 A61P 25/700 (2006.01)

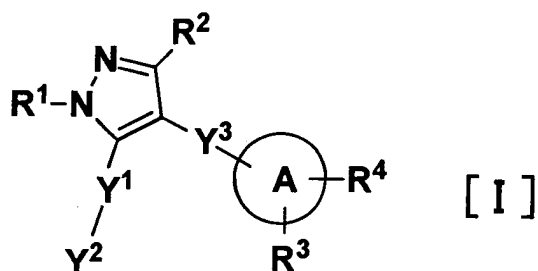
一、發明名稱：(中文/英文)

吡唑衍生物

Pyrazole derivatives

二、中文發明摘要：

一種以式〔I〕表示之化合物或其醫藥上容許之鹽；



〔式〔I〕中，R<sup>1</sup>表示烷基等、R<sup>2</sup>表示氫原子等、環A表示苯基等、R<sup>3</sup>表示氫原子等、R<sup>4</sup>表示-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>等、R<sup>a</sup>及R<sup>b</sup>表示氫原子等、Y<sup>1</sup>表示-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、n表示1至6之整數、m表示0至6之整數、Y<sup>2</sup>表示雜芳基等、Y<sup>3</sup>表示5員雜伸芳基〕，其係對第II型代謝型麩胺酸(mGlu)受體具有拮抗作用之新穎化合物或其醫藥上容許之鹽，且適合於含有該等作為有效成分之情緒障礙(憂鬱症、躁鬱症等)、焦慮症(廣泛性焦慮症、恐



慌症、強迫症、社交焦慮症、創傷後壓力障礙、特定之畏懼症、急性壓力障礙等)、精神分裂症、阿茲海默症、認知功能障礙、失智症、藥物依賴、痙攣、震顫、疼痛、及睡眠障礙等之疾病的預防或治療劑。

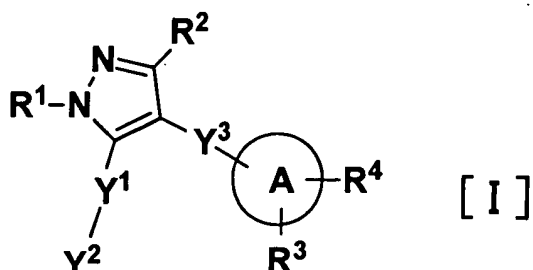
201245187

三、英文發明摘要：

## 七、申請專利範圍：

1. 一種以式〔I〕表示之化合物或其醫藥上容許之鹽；

【化1】



〔式〔I〕中，

$R^1$  表示氫原子或  $C_{1-6}$  烷基（此處該  $C_{1-6}$  烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代），

$R^2$  表示氫原子或  $C_{1-6}$  烷基（此處該  $C_{1-6}$  烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代），

環 A 表示苯基、雜芳基、吡啶啉-2-酮-5-基、異吡啶啉-1-酮-5-基、異吡啶啉-1-酮-6-基、苯并〔d〕咪唑-2-酮-5-基或吡啶酮基，

環 A 為吡啶啉-2-酮-5-基、異吡啶啉-1-酮-5-基、異吡啶啉-1-酮-6-基或苯并〔d〕咪唑-2-酮-5-基時，

$R^3$  及  $R^4$  係相同或相異地表示氫原子、鹵素原子或  $C_{1-6}$  烷基，

環 A 為苯基、雜芳基或吡啶酮基時，

$R^3$  表示氫原子、鹵素原子、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  烷基（此處該  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代），

$R^4$  表示  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基（此處該  $C_{1-6}$  烷基或

C<sub>1-6</sub> 烷氧基係經 -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-COR<sup>c</sup>、氰基或羥基取代)、-  
 CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-O-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a1</sup>R<sup>b1</sup>、-COR<sup>c</sup>、氰基、-  
 NR<sup>d</sup>COR<sup>e</sup> 或 -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>，

R<sup>a</sup> 及 R<sup>b</sup> 係相同或相異地表示氫原子、C<sub>1-6</sub> 烷基

{ 此處該 C<sub>1-6</sub> 烷基可經由

羥基、

鹵素原子、

C<sub>1-6</sub> 烷氧基

( 此處該 C<sub>1-6</sub> 烷氧基可經 1 至 2 個羥基取代 )、

-CONR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、

胺基、

單 -C<sub>1-6</sub> 烷基胺基、

二 -C<sub>1-6</sub> 烷基胺基、

嗎啉基、

哌啶基 ( piperidino )、

吡咯啶基 ( pyrrolidino )、

氮雜環丁烷基 ( azetidino )、

1,3-二噁茂烷 -2-基、

1,3-二噁烷 -2-基、

2-氧雜 -6-氮雜螺 [ 3.3 ] 庚烷 -6-基及

5,7-二氧雜螺 [ 2.5 ] 辛烷 -6-基

( 此處該嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、氮雜環丁烷基  
 、1,3-二噁茂烷 -2-基、1,3-二噁烷 -2-基、2-氧雜 -6-氮雜螺  
 [ 3.3 ] 庚烷 -6-基及 5,7-二氧雜螺 [ 2.5 ] 辛烷 -6-基可經 1

至 2 個鹵素原子取代 )

所構成群組中選擇之 1 至 3 個取代基取代 ) 、

C<sub>1-6</sub> 烷醯基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃甲基或四氫吡喃基，

或者，R<sup>a</sup> 及 R<sup>b</sup> 可與所鍵結之氮原子成爲一起而形成，進一步形成可含有 1 個以上之氮原子、氧原子或硫原子的飽和或不飽和之 4 至 6 員環（此處該飽和或不飽和之 4 至 6 員環，可經由 C<sub>1-6</sub> 烷基、側氧基及羥基所構成群組中選擇之 1 至 2 個取代基取代）

R<sup>a1</sup> 及 R<sup>b1</sup> 係與所鍵結之氮原子成爲一起而形成，進一步形成可含有 1 個以上之氮原子、氧原子或硫原子的飽和或不飽和之 4 至 6 員環（此處該飽和或不飽和之 4 至 6 員環，可經由 C<sub>1-6</sub> 烷基、側氧基及羥基所構成群組中選擇之 1 至 2 個取代基取代），

R<sup>c</sup> 表示 C<sub>1-6</sub> 烷基、羥基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基，

R<sup>d</sup> 表示氫原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基，

R<sup>e</sup> 表示 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、胺基、單-C<sub>1-6</sub> 烷胺基或二-C<sub>1-6</sub> 烷胺基，

R<sup>f</sup> 及 R<sup>g</sup> 係相同或相異地表示氫原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基，

Y<sup>1</sup> 表示 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- 或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-，

n 表示 1 至 6 之整數，

m 表示 0 至 6 之整數，

Y<sup>2</sup> 表示芳基或雜芳基（此處該芳基或雜芳基可經由 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基（此處該 C<sub>1-6</sub> 烷基、

C<sub>3-6</sub> 環烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基可經 1 至 3 個鹵素原子取代 ) 、  
 氰基及鹵素原子所構成群組中選擇之 1 至 3 個取代基取代  
 } ,

Y<sup>3</sup> 表示 5 員雜仲芳基 ) 。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上容許之  
 鹽 , 其中式 [ I ] 中 ,

R<sup>1</sup> 表示氫原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基 ( 此處該 C<sub>1-6</sub> 烷基可經 1  
 至 3 個鹵素原子取代 ) ,

R<sup>2</sup> 表示氫原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基 ( 此處該 C<sub>1-6</sub> 烷基可經 1  
 至 3 個鹵素原子取代 ) ,

環 A 表示苯基或雜芳基 ,

R<sup>3</sup> 表示氫原子、鹵素原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基 ( 此處該 C<sub>1-6</sub>  
 烷基可經 1 至 3 個鹵素原子取代 ) ,

R<sup>4</sup> 表示 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 ( 此處該 C<sub>1-6</sub> 烷基或  
 C<sub>1-6</sub> 烷氧基係經 -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-COR<sup>c</sup> 或 氰基 取代 ) 、 -  
 CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-O-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-COR<sup>c</sup> 或 氰基 ,

R<sup>a</sup> 及 R<sup>b</sup> 係相同或相異地表示氫原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、 ( 此處該 C<sub>1-6</sub> 烷基可經由胺基、單 -C<sub>1-6</sub> 烷基胺基、二 -C<sub>1-6</sub> 烷基胺基及羥基所構成群組中選擇之 1 至 2 個取代基取代 ) 、  
 氧雜環丁烷基、四氫呋喃甲基或四氫吡喃基 ,

或者 , R<sup>a</sup> 及 R<sup>b</sup> 可與所鍵結之氮原子成爲一起而形成  
 , 進一步形成可含有 1 個以上之氮原子、氧原子或硫原子的飽和或不飽和之 5 或 6 員環 ,

R<sup>c</sup> 表示羥基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基 ,

$Y^1$  表示  $-(CH_2)_n-O-$  或  $-(CH_2)_m-$ ，

$n$  表示 1 至 6 之整數，

$m$  表示 0 至 6 之整數，

$Y^2$  表示芳基或雜芳基 { 此處該芳基或雜芳基可經由  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基 ( 此處該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基可經 1 至 3 個鹵素原子取代 )、氰基及鹵素原子所構成群組中選擇之 1 至 3 個取代基取代 }，

$Y^3$  表示 5 員雜伸芳基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其醫藥上容許之鹽，其中環 A 為苯基或 6 員雜芳基。

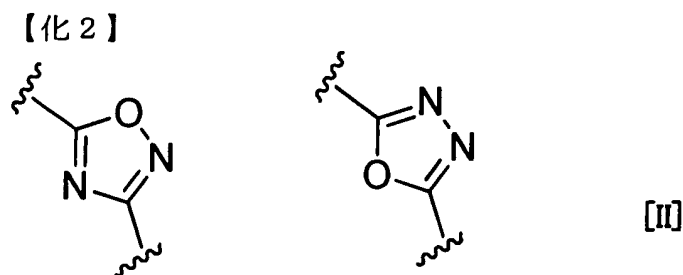
4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其醫藥上容許之鹽，其中環 A 為苯基或吡啶基。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物或其醫藥上容許之鹽，其中  $Y^1$  為  $-CH_2-O-$ 。

6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物或其醫藥上容許之鹽，其中  $Y^2$  為苯基或吡啶基 { 此處該苯基或吡啶基可經由  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基 ( 此處該  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基可經 1 至 3 個鹵素原子取代 )、氰基及鹵素原子所構成群組中選擇之 1 至 3 個取代基取代 }。

7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物或其醫藥上容許之鹽，其中  $Y^3$  為如式 [ II ] 表示構造之任一者

；



8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物或其醫藥上容許之鹽，其中  $R^3$  為氫原子或鹵素原子。

9. 一種醫藥，其係含有如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物或其醫藥上容許之鹽作為有效成分。

10. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥，其係第 II 型代謝型麩胺酸受體拮抗物質。

11. 一種情緒障礙、焦慮症、精神分裂症、阿茲海默症、認知功能障礙、失智症、藥物依賴、痙攣、震顫、疼痛、或睡眠障礙之預防或治療劑，其係以如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物或其醫藥上容許之鹽作為有效成分。



## 四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

## 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 [I]

