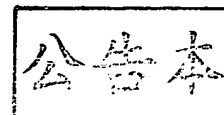


發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：P513P861

C07D 413/14 (2006.01)

※ 申請日期：95.10.27

※IPC 分類：C07D 261/08 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

AB1K 31/415 (2006.01)

經雜環取代之吡啉衍生物及含有彼之抗真菌劑

HETEROCYCLIC SUBSTITUTED PYRIDINE DERIVATIVES AND
ANTIFUNGAL AGENT CONTAINING SAME

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商衛材R&D企管股份有限公司

EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

吉松 賢太郎

YOSHIMATSU, KENTARO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都文京區小石川四丁目6番10號

6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME, BUNKYO-KU, TOKYO 112-8088,
JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 JAPAN

三、發明人：(共 7 人)

姓名：(中文/英文)

1. 田中 圭悟
TANAKA, KEIGO
2. 井上 諭
INOUE, SATOSHI
3. 井上 則夫
MURAI, NORIO
4. 松倉 正幸
MATSUKURA, MASAYUKI
5. 中本 和孝
NAKAMOTO, KAZUTAKA
6. 白鳥 修司
SHIROTORI, SHUJI
7. 阿部 信也
ABE, SHINYA

國籍：(中文/英文)

1. 日本 JAPAN
2. 日本 JAPAN
3. 日本 JAPAN
4. 日本 JAPAN
5. 日本 JAPAN
6. 日本 JAPAN
7. 日本 JAPAN

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年10月31日；60/731,267
2. 日本；2005年10月31日；特願2005-317680
3. 美國；2005年12月27日；60/753,391
4. 日本；2005年12月27日；特願2005-374395

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經雜環取代之吡啶衍生物及包含彼之抗真菌劑。

【先前技術】

近年來，由於老年人及因先進化學療法或其類似療法而引起的免疫功能不全之患者數量的增加，對於機會性感染之管理較之以前已變得愈來愈重要。如機會性感染係因不同的無毒病原體而接連發生之事實所證實，已顯示只要經歷減弱患者免疫功能之疾病，則傳染病之問題將不會終止。因此，關於傳染病控制(包括耐藥病原體之問題)之新戰略將成為即將到來之老齡化社會的重要問題之一。

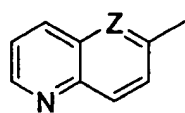
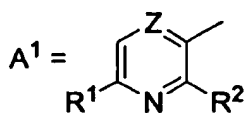
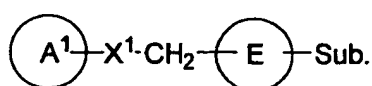
迄今，在抗真菌劑領域中，舉例而言，已開發出基於多烯骨架之雙性黴素B(amphotericine B)、基於唑骨架之氟康唑(fluconazole)、依曲康唑(itraconazole)及伏立康唑(voriconazole)或其類似物以用於治療深部黴菌病(deep seated mycoses)。大部分市面有售之預先存在之藥物具有類似作用機制，且目前耐唑類藥物之真菌或其類似病菌之出現已成為問題。

近年來，已開發出衍生自天然存在之化合物的環六肽卡泊芬淨(caspofungin)及米卡芬淨(micafungin)或其類似物以作為具有新穎機制之1,3- β -葡聚糖合成酶抑制劑；然而，歸因於該等藥劑僅以可注射形式存在之事實，其在實務上尚不足以用作抗真菌劑。

由於已存在預先存在之抗真菌劑不足以用於治療深部黴菌病的情況，故要求且需要開發出基於新穎機制且具有高度安全性之藥劑。

作為與基於此類新穎機制之抗真菌劑有關的先前技術，專利文獻1及2描述吡啶衍生物，其證實藉由抑制細胞壁蛋白質表現、抑制細胞壁組裝亦及與細胞之黏附及防止病原體顯示病原性以及防止將GPI(糖基磷脂醯肌醇)錨定蛋白轉運至待抑制之細胞壁中的過程來對抗感染開始、進行及持續的效應。

然而，專利文獻1中所揭示之化合物群組具有作為共同結構之2-苯甲基吡啶部分，其在結構上與本發明之化合物完全不同。此外，專利文獻1中所揭示之化合物群組的問題在於，儘管該等化合物在活體外證實活性，但其易於在體內代謝。專利文獻2中所揭示之化合物群組呈現優良的抗真菌活性，但其具有由下式所表示之結構：



Z = CH, N
R¹ = 甲氧基甲基、胺基等
R² = H、胺基等

X¹ = -CO-NH; E = 咪喃基、噻吩基、苯基、吡啶基等(單環)

僅參看彼等具有吡啶環骨架之基團，該基團與本發明之化合物在結構上的不同之處在於，共同結構在吡啶環3位處具有經由醯胺基亞甲基連接基團結合之單環。

專利文獻3至5亦提供與本發明之化合物具有相似結構的

先前技術之實例。專利文獻3及4描述用作甘胺酸轉運體抑制劑或5-HT受體配位基的經吡啶環取代之吡啶衍生物，而專利文獻5描述用作AGE破裂劑及抑制劑之經5員雜環取代之吡啶衍生物。

然而，專利文獻3至5並未揭示本發明之化合物，且亦未揭示專利文獻3至5中所揭示之化合物對抗人類真菌疾病中之常見真菌念珠菌(*Candida*)、麴菌(*Aspergillus*)、隱球菌(*Cryptococcus*)及其類似真菌的抗真菌效應。

[專利文獻1]國際公開案 WO 02/04626 小冊子

[專利文獻2]國際公開案 WO 05/033079 小冊子

[專利文獻3]國際公開案 WO 03/031435 小冊子

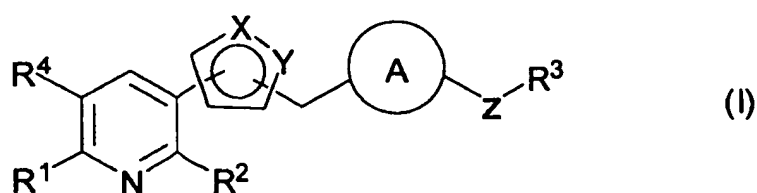
[專利文獻4]國際公開案 WO 04/089931 小冊子

[專利文獻5]國際公開案 WO 02/085897 小冊子

【發明內容】

本發明之一目的係提供一種抗真菌劑，其具有未見於先前技術之抗真菌劑中之優良抗真菌作用且其特性、安全性及代謝穩定性亦極為優良。

作為鑒於上述情形所進行之詳盡研究的結果，本發明之發明者已成功合成新穎吡啶衍生物(下文之本發明之化合物)，其係由下式(I)表示：

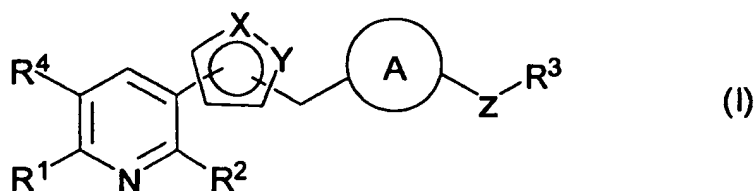


且具有其中吡啶環及5員或6員雜芳基環或苯環係與作為連

接基團之5員雜芳基環連接的化學結構，且發現該等化合物具有優良的抗真菌作用後使本發明更趨完善。

亦即，本發明提供：

[1] 一種由下式(I)表示之化合物或其鹽：



其中 R^1 表示氫原子、鹵素原子、胺基、 R^{11} -NH-(其中 R^{11} 表示 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基)、 R^{12} -(CO)-NH-(其中 R^{12} 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基)、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；

R^2 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、胺基或二 C_{1-6} 烷基胺基；

X及Y之一者為氮原子，而另一者為氮原子或氧原子；

環A表示可具有鹵素原子或1或2個 C_{1-6} 烷基之5員或6員雜芳基環或苯環；

Z表示一單鍵、亞甲基、伸乙基、氧原子、硫原子、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 或 $-SCH_2-$ ；

R^3 表示氫原子、鹵素原子、可具有1或2個選自取代基群組 α 之取代基之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5員或6員雜芳基或5員或6員非芳族雜環基：

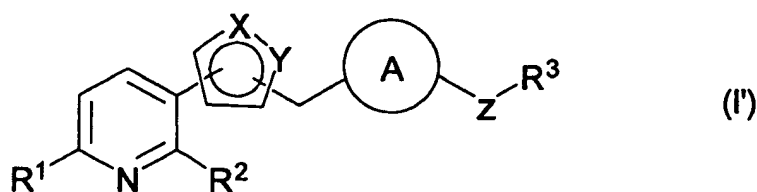
[取代基群組 α]

取代基群組 α 表示由鹵素原子、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基組成之群；且

R^4 表示氫原子或鹵素原子；

當Z表示單鍵且 R^3 表示氫原子時 R^1 、 R^2 及 R^4 均同時表示氫原子的化合物除外；

[2] 一種由下式(I')表示之化合物或其鹽：



其中 R^1 表示氫原子、鹵素原子、胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；

R^2 表示氫原子或胺基；

X及Y之一者為氮原子，而另一者為氮原子或氧原子；

環A表示5員或6員雜芳基環或苯環；

Z表示亞甲基、氧原子、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 或 $-CH_2NH-$ ；

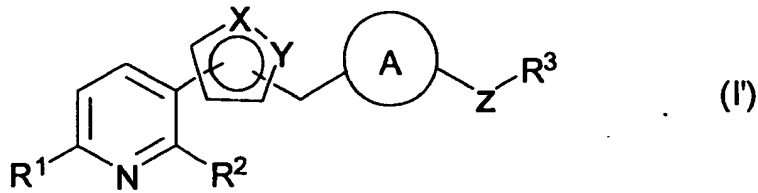
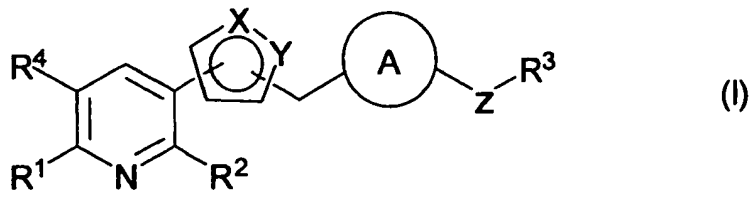
且 R^3 表示可具有1或2個選自取代基群組 α 之取代基之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基或5員或6員雜芳基；

[取代基群組 α]

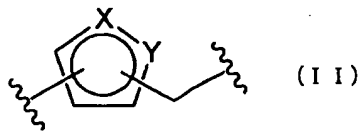
取代基群組 α 表示由鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基組成之群；

[3] 根據第[1]或[2]項之化合物或其鹽，其中，在由式(I)

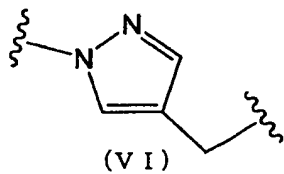
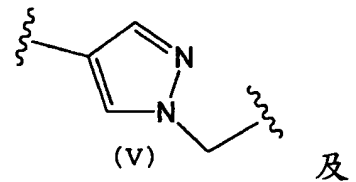
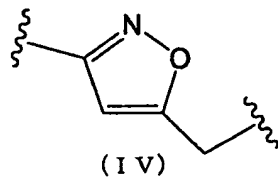
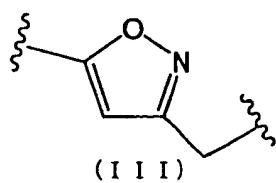
或式(I')表示之化合物中



由式(II)表示之部分結構

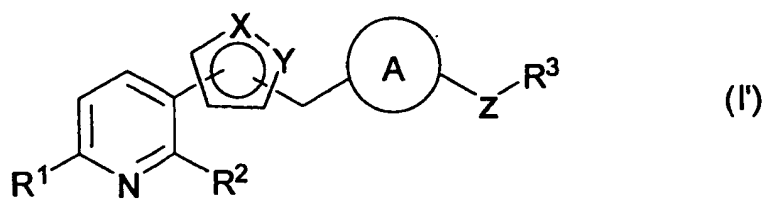
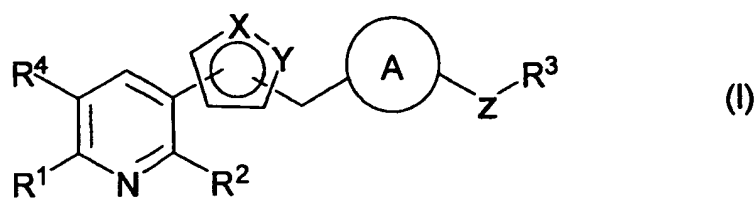


為選自由下列各結構組成之群之部分結構：



[4] 據第[1]或[2]項之化合物或其鹽，其中X及Y之一者為氮原子且另一者為氧原子；

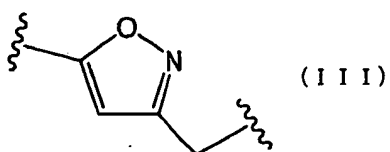
[5] 根據第[4]項之化合物或其鹽，其中，在由式(I)或式(I')表示之化合物中



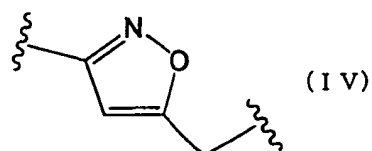
由式(II)表示之部分結構



為由下式(III)表示之部分結構：

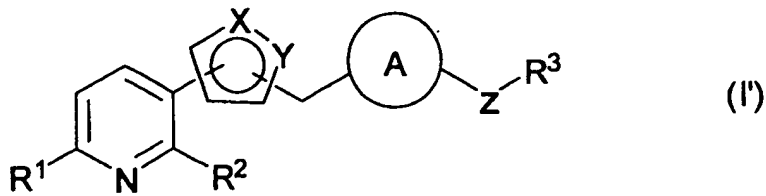
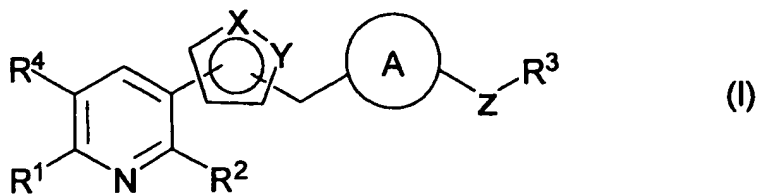


或由下式(IV)表示之部分結構：

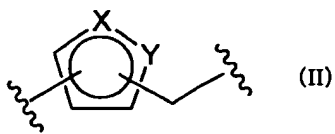


[6] 根據第[1]或[2]項之化合物或其鹽，其中X及Y均為氮原子；

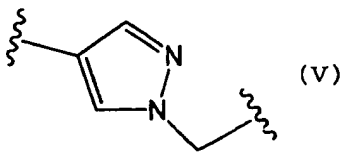
[7] 根據第[6]項之化合物或其鹽，其中，在由式(I)或式(I')表示之化合物中



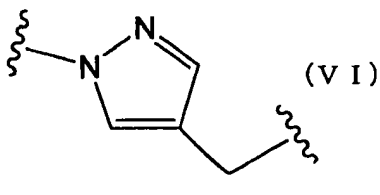
由式(II)表示之部分結構



為由下式(V)表示之部分結構：



或由下式(VI)表示之部分結構：



[8] 根據第[1]至[7]項中任一項之化合物或其鹽，其中R²表示胺基；

[9] 根據第[8]項之化合物或其鹽，其中R¹表示氫原子、胺基或C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基；

[10] 根據第[1]至[7]項中任一項之化合物或其鹽，其中R¹表示胺基且R²表示氫原子；

[11] 根據第[1]至[10]項中任一項之化合物或其鹽，其中環

A表示吡啶環、苯環、咪喃環、噻吩環或吡咯環；

[12] 根據第[11]項之化合物或其鹽，其中環A表示吡啶環或苯環；

[13] 根據第[1]至[12]項中任一項之化合物或其鹽，其中Z表示氧原子、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 或 $-\text{OCH}_2-$ ；

[14] 一種醫藥組合物，其包含根據第[1]至[13]項中任一項之化合物或其鹽；

[15] 一種藥物，其包含根據第[1]至[13]項中任一項之化合物或其鹽；

[16] 一種抗真菌劑，其包含作為活性成份之根據第[1]至[13]項中任一項之化合物或其鹽；

[17] 一種用於預防及/或治療真菌感染之方法，其包含投與藥理學上有效劑量之根據第[1]至[13]項中任一項之化合物或其鹽；

[18] 一種根據第[1]至[13]項中任一項之化合物或其鹽用於製造抗真菌劑之用途。

本發明之有益效應

本發明之化合物(I)或其鹽1)藉由抑制真菌GPI生物合成，藉此抑制細胞壁蛋白質之表現並阻斷細胞壁組裝，同時防止真菌附著至細胞從而使病原體無法致病而起到抗感染開始、發展及持續的作用；及2)具有極為優良的物理特性、安全性及代謝穩定性，且尤其可用作真菌感染之預防劑或治療劑。

【實施方式】

下文參考待定義之本文所使用之符號及術語及下列實例更詳細地解釋本發明。

在本文中，為描述之簡便，化合物之結構式有時表示某種異構體。然而，本發明之化合物可包括所有可能之異構體，諸如結構上可能之幾何異構體、由於存在不對稱碳而產生之光學異構體、立體異構體、互變異構體及異構體之混合物，且不限於出於描述之簡便而使用的式，且其可為兩種異構體中之一者或兩種異構體之混合物。因此，本發明之化合物可為在其分子中具有不對稱碳原子之光學活性化合物或其外消旋物，且不限於其中任一併包括二者。此外，本發明之化合物可呈現結晶多態現象，但同樣不限於其中任一，且可為該等結晶形式中之任一種或以兩種或兩種以上結晶形式之混合物存在。本發明之化合物亦包括無水形式及溶劑合物(諸如水合形式)。

本說明書中所使用之術語" C_{1-6} 烷基"係指具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基，其為藉由自具有1至6個碳原子之脂族烴移除任一氫原子而誘導產生之單價基團。詳言之，" C_{1-6} 烷基"之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、第二戊基、新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正己基、異己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2,-三

甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基或其類似物，較佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基或其類似物。

本說明書中所使用之術語" C_{2-6} 烯基"係指可含有1或2個雙鍵之具有2至6個碳原子之直鏈或支鏈烯基。詳言之，" C_{2-6} 烯基"之實例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、己烯基、己二烯基或其類似物，較佳為乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基或其類似物。

本說明書中所使用之術語" C_{2-6} 炔基"係指可含有1或2個參鍵之具有2至6個碳原子之直鏈或支鏈炔基鏈。詳言之，" C_{2-6} 炔基"之實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、戊炔基、己炔基、己二炔基或其類似物，較佳為乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基或其類似物。

本說明書中所使用之術語" C_{3-8} 環烷基"係指具有3至8個碳原子之環脂族烴基。詳言之，" C_{3-8} 環烷基"之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或其類似物，較佳為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或其類似物。

本說明書中所使用之術語" C_{1-6} 烷氧基"係指其中氧原子鍵結至上文所定義之" C_{1-6} 烷基"之末端的基團。詳言之，

"C₁₋₆烷氧基"之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第二戊氧基、新戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、正己氧基、異己氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基或其類似物，較佳為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基或其類似物。

本說明書中所使用之術語"羥基C₁₋₆烷基"係指其中如上文所定義之"C₁₋₆烷基"中之任何氫原子已經羥基置換的基團。詳言之，"羥基C₁₋₆烷基"之實例包括羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、1-羥基-正丙基、2-羥基-正丙基、3-羥基-正丙基、1-羥基-異丙基、2-羥基-異丙基、3-羥基-異丙基、1-羥基-第三丁基或其類似物，較佳為羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基或其類似物。

本說明書中所使用之術語"C₁₋₆烷氧羰基"係指其中羰基鍵結至上文所定義之"C₁₋₆烷氧基"之末端的基團。詳言之，"C₁₋₆烷氧羰基"之實例包括甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基或其類似物。

本說明書中所使用之術語"C₁₋₆烷氧羰基C₁₋₆烷基"係指其

中上文所定義之" C_{1-6} 烷基"鍵結至上文所定義之" C_{1-6} 烷氧羰基"之末端的基團。詳言之，" C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基"之實例包括甲氧羰基甲基、甲氧羰基乙基、乙氧羰基甲基、乙氧羰基乙基或其類似物。

本說明書中所使用之術語" C_{6-10} 芳基"係指具有6至10個碳原子之芳族烴環基團。詳言之，" C_{6-10} 芳基"之實例包括苯基、1-萘基、2-萘基、茛基、萹基、並環庚三烯基或其類似物，較佳為苯基、1-萘基、2-萘基或其類似物。

本說明書中所使用之術語" C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基"係指其中如上所定義之" C_{1-6} 烷基"中之任何氫原子已經如上文所定義之" C_{1-6} 烷氧基"置換的基團。詳言之，" C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基"之實例包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、正丙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基或其類似物。

本說明書中所使用之術語"鹵素原子"係指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

本說明書中所使用之術語"雜原子"係指氮原子、硫原子或氧原子。

本說明書中所使用之術語"5員或6員雜芳基環"係指其中組成環之原子數目為5或6且組成該環之原子中包括1個或1個以上雜原子的芳環。詳言之，"5員或6員雜芳基環"之實例包括咪喃環、噻吩環、吡咯環、吡啶環、吡嗪環、噻嗪環、嘧啶環、三唑環(1,2,3-三唑環、1,2,4-三唑環等)、四唑環(1H-四唑環、2H-四唑環等)、噻唑環、吡唑環、噁唑環、異噁唑環、異噻唑環、噁二唑環、噻二唑環或其類似

物。

本說明書中所使用之術語"5員或6員雜芳基"係指藉由自芳環之任何位置移除1個氫原子而誘導產生的單價基團，其中組成該環之原子數目為5或6且組成該環之原子中包括1個或1個以上雜原子。詳言之，"5員或6員雜芳基"之實例包括呋喃基(2-呋喃基或3-呋喃基等)、噻吩基(2-噻吩基或3-噻吩基等)、吡咯基(1-吡咯基、2-吡咯基或3-吡咯基等)、吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基等)、吡嗪基、噻嗪基(3-噻嗪基或4-噻嗪基等)、嘧啶基(2-嘧啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基等)、三唑基(1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基等)、四唑基(1H-四唑基或2H-四唑基等)、噻唑基(2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基等)、吡唑基(3-吡唑基或4-吡唑基等)、噁唑基(2-噁唑基、4-噁唑基或5-噁唑基等)、異噁唑基(3-異噁唑基、4-異噁唑基或5-異噁唑基等)、異噻唑基(3-異噻唑基、4-異噻唑基或5-異噻唑基等)、噁二唑基、噻二唑基或其類似物。

本說明書中所使用之術語"5員或6員非芳族雜環基"係指藉由自非芳環之任何位置移除1個氫原子而誘導產生的單價基團，其中組成該環之原子數目為5或6且組成該環之原子中包括1個或1個以上雜原子。詳言之，"5員或6員非芳族雜環基"之實例包括吡咯啶基、哌嗪基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基、四氫哌喃基或其類似物。

本說明書中所使用之術語"二C₁₋₆烷基胺基"係指其中胺基之2個氫原子經彼此相同或不同之上文所定義之"C₁₋₆烷

基"置換的基團。詳言之，"二C₁₋₆烷基胺基"之實例包括N,N-二甲基胺基、N,N-二乙基胺基、N,N-二正丙基胺基、N,N-二異丙基胺基、N,N-二正丁基胺基、N,N-異丁基胺基、N,N-二第二丁基胺基、N,N-二第三丁基胺基、N-乙基-N-甲基胺基、N-正丙基胺基-N-甲基胺基、N-異丙基-N-甲基胺基、N-正丁基-N-甲基胺基、N-異丁基-N-甲基胺基、N-第二丁基-N-甲基胺基、N-第三丁基-N-甲基胺基或其類似物，較佳為N,N-二甲基胺基、N,N-二乙基胺基、N-乙基-N-甲基胺基或其類似物。

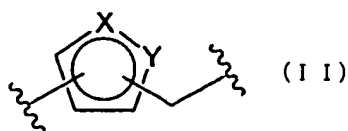
本說明書中所使用之術語"可具有1或2個取代基"意謂能夠取代之位點中可存在1或2個取代基之任何組合。

R¹較佳表示氫原子、鹵素原子、胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、羥基C₁₋₆烷基胺基或C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基，且更佳表示氫原子、胺基或C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基，且甲氧基甲基為較佳之C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基。

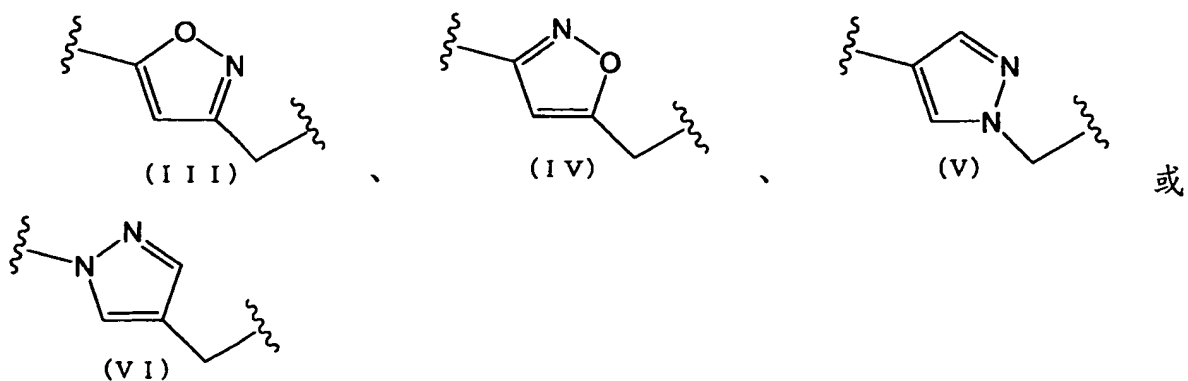
R²表示氫原子、胺基或二C₁₋₆烷基胺基，且較佳為氫原子或胺基。

X及Y之一者為氮原子，而另一者為氮原子或氧原子。

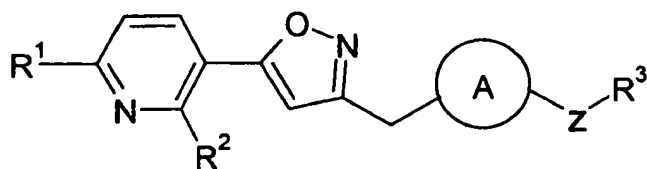
含有X及Y且以下式(II)表示之部分結構：



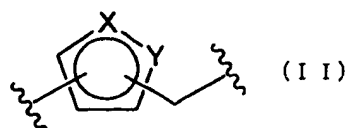
具有諸如下文所示之結構，較佳地，該結構之左側經由一單鍵連接至吡啶環之3位且右側經由亞甲基連接至A環：



在式(III)之部分結構的情形下，舉例而言，本發明之化合物的結構係由下式所示：



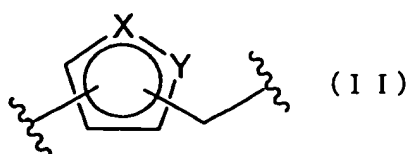
較佳 X 及 Y 之一者為氮原子且另一者為氧原子，或 X 與 Y 均為氮原子，且當 X 及 Y 之一者為氮原子，而另一者為氧原子時，含有 X 及 Y 且以下式(II)表示之部分結構：



具有諸如下式(III)或(IV)所示之結構，較佳地，該結構之左端經由一單鍵連接至吡啶環之3位且右端經由亞甲基連接至A環：



而若 X 及 Y 均為氮原子，則含有 X 及 Y 且以下式(II)表示之部分結構



具有諸如下式(V)或(VI)所示之結構，較佳地，該結構之左端經由一單鍵連接至吡啶環之3位且右端經由亞甲基連接至A環：



環A表示可具有鹵素原子或1或2個C₁₋₆烷基之5員或6員雜芳基環或苯環，且較佳表示吡啶環、苯環、呋喃環、噻吩環或吡咯環，或更佳為吡啶環、苯環或噻吩環，甚至更佳為吡啶環或苯環。

Z較佳表示一單鍵、亞甲基、伸乙基、氧原子、硫原子、-CH₂O-、-OCH₂-、-NH-、-NHCH₂-、-CH₂NH-、-CH₂-S-或-SCH₂-。其中亞甲基、氧原子、-CH₂O-或-OCH₂-較佳，且氧原子、-CH₂O-或-OCH₂-尤其較佳。

R³表示氫原子、鹵素原子、可具有1或2個各選自取代基群組α之取代基之C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₆₋₁₀芳基或5員或6員環雜芳基：

[取代基群組α]

鹵素原子、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧羰基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基。

作為R³之較佳基團的實例包括正丁基、環丙基、苯基、

氟苯基、呋喃基、氣呋喃基、甲基呋喃基、噻吩基、溴噻吩基、甲基噻吩基、吡啶基及甲基吡啶基，更佳為正丁基、環丙基、苯基、氟苯基、吡啶基或甲基吡啶基。

Z及R³可以任何組合構成環A之取代基。以R³-Z-之方式構成環A之取代基的該R³-Z-之較佳實例包括苯氧基、苯甲氧基、2-氟-苯甲氧基、3-氟-苯甲氧基、4-氟-苯甲氧基、吡啶-2-基氧基甲基、6-甲基-吡啶-2-基氧基甲基、吡啶-2-基甲氧基、6-甲基-吡啶-2-基甲氧基、4-甲基-吡啶-2-基甲氧基、丁氧基甲基及環丙基甲氧基及其類似物。

本發明之化合物的較佳實例包括下列化合物：

3-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(4-(4-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(4-(6-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-

基)-吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(4-丁氧基甲基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(4-苯氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(4-(4-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺；

6-甲氧基甲基-3-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(5-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-3-基)-吡啶-2-基胺；

3-(5-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-3-基)-吡啶-2-基胺；

3-(1-(4-苯甲氧基-苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺；

3-(1-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺；

3-(1-(4-丁氧基甲基-苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺；

3-(1-(4-苯甲氧基-苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2,6-二胺；

3-(1-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2,6-二胺；

3-(1-(4-丁氧基甲基-苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(6-苯氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(4-(4-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(6-苯氧基甲基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(6-(4-氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(4-(5-氟-咪唑-2-基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(4-苯基胺基甲基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(3-(4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-
吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(4-(5-甲基-咪喃-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-
吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(4-(4-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-
吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-
吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(6-苯氧基甲基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-
2,6-二胺；

3-(3-(4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-
吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-
吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(1-苯甲基-1H-吡咯-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-
2,6-二胺；

3-(3-(6-(4-氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-
吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(4-(5-氟-咪喃-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡
啶-2,6-二胺；

3-(3-(6-(3-氟-苯氧基)吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡
啶-2,6-二胺；

3-(3-(4-苯基胺基甲基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-
二胺；

3-(3-(6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(4-(噁唑-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺；

3-(3-(5-(4-氟-苯氧基-噁吩-2-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺；

6-甲氧基甲基-3-(3-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

6-甲基-3-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

5-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺；

3-(1-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺；及

3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶。

本說明書中所使用之術語"鹽"的實例包括與無機酸形成之鹽、與有機酸形成之鹽、與無機鹼形成之鹽、與有機鹼形成之鹽、與酸性或鹼性胺基酸形成之鹽或其類似物。在該等鹽中，較佳為本文所使用之鹽為醫藥學上可接受之鹽。

與無機酸形成之鹽的較佳實例包括與氫氟酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸或其類似物形成之鹽。與有機酸形成之鹽的較佳實例包括與乙酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯

二酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、硬脂酸、苯甲酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸或其類似物形成之鹽。

與酸性胺基酸形成之鹽的較佳實例包括與天冬胺酸、麩胺酸或其類似物形成之鹽。與鹼性胺基酸形成之鹽的較佳實例包括與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸或其類似物形成之鹽。

本說明書中所使用之術語"抗真菌劑"係指用於真菌感染之預防劑或治療劑。

本發明之化合物或其鹽或水合物可由習知方法調配成錠劑、粉劑、細粒、顆粒、包衣錠劑、膠囊(capsulate)、糖漿、口含錠、吸入劑、栓劑、注射液、軟膏、眼用軟膏、膠帶劑(tape)、滴眼液、滴鼻液、滴耳液、敷劑、洗劑或其類似物。

可根據習知方法藉由使用典型稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、著色劑、調味劑及(視需要)穩定劑、乳化劑、促吸收劑、界面活性劑、pH調節劑、防腐劑、抗氧化劑或其類似物及通常用作醫藥製劑之成份的物質來獲得此類調配物。舉例而言，可藉由使本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與稀釋劑及(若需要)黏合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、調味劑或其類似物組合且根據習知方法將該混合物調配成粉劑、細粒、顆粒、錠劑、包衣錠劑、膠囊或其類似物來製造口服製劑。

該等物質之實例包括動物油及植物油，諸如大豆油、牛脂及合成甘油酯；烴，諸如液體石蠟、鯊烷及固體石蠟；

酯油，諸如十四烷酸辛基十二烷酯及十四烷酸異丙酯；高級醇，諸如十六醇硬脂醇及二十二烷基醇；聚矽氧樹脂；矽油；界面活性劑，諸如聚氧乙烯脂肪酸酯、山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油及聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物；水溶性聚合物，諸如羥乙基纖維素、聚丙烯酸、羧乙烯聚合物、聚乙二醇、聚乙炔吡咯啉酮及甲基纖維素；低級醇，諸如乙醇及異丙醇；多元醇，諸如甘油、丙二醇、二丙二醇及山梨糖醇；糖，諸如葡萄糖及蔗糖；無機粉末，諸如無水矽酸、矽酸鋁鎂及矽酸鋁；及純水。稀釋劑之實例包括乳糖、玉米澱粉、白糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、結晶纖維素、二氧化矽或其類似物。黏合劑之實例包括聚乙炔醇、聚乙炔醚、甲基纖維素、乙基纖維素、阿拉伯膠、黃芪膠、明膠、蟲膠、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙炔吡咯啉酮、聚丙二醇-聚氧乙烯嵌段共聚物及葡甲胺或其類似物。崩解劑之實例包括澱粉、瓊脂、明膠粉末、結晶纖維素、碳酸鈣、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣、糊精、果膠、羧甲基纖維素鈣或其類似物。潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、滑石、聚乙二醇、矽石、氫化植物油或其類似物。著色劑之實例包括醫藥學上可接受之著色劑。調味劑之實例包括可可粉、薄荷醇、芳香粉、薄荷油、龍腦 (Borneo camphor)、肉桂粉或其類似物。錠劑及顆粒可經糖包覆，或若需要，則可製成適當之包衣。可根據習知方法藉由使本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與pH調節劑、增

溶劑、等滲劑或其類似物及(若需要)輔助增溶劑、穩定劑或其類似物組合來調配待投與之溶液(諸如糖漿或可注射製劑)。用於製造外用製劑之方法並未受限且該等製劑可由習知方法製造。特定言之，通常用於製造醫藥劑、准藥物、化妝品或其類似物的多種物質可用作外用調配物之基礎物質。更特定言之，待使用之基礎物質的實例包括動物油及植物油、礦物油、酯油、蠟、高級醇、脂肪酸、矽油、界面活性劑、磷脂、醇類、多元醇、水溶性聚合物、黏土礦物、純水或其類似物。此外，本發明之外用製劑可視需要含有pH調節劑、抗氧化劑、螯合劑、抗菌劑/抗真菌劑、著色劑、芳香物質或其類似物。但其並不限制用於本發明之外用製劑中的基礎物質的類型。若需要，則製劑可含有分化誘導劑、血流改良劑、抗微生物劑、抗炎劑、細胞活化劑、維生素、胺基酸、保濕劑、角質溶解劑或其類似物。上文所列之基礎物質的量係在製造典型外用製劑所使用之濃度範圍內加以調節。

當投與本發明之化合物或其鹽時，並未特別限制該等化合物之形式，且可由習知方法經口或非經腸提供該化合物。舉例而言，化合物可以諸如錠劑、粉劑、顆粒、膠囊、糖漿、口含錠、吸入劑、栓劑、注射液、軟膏、眼用軟膏、膠帶劑、滴眼液、滴鼻液、滴耳液、敷劑及洗劑之劑型投與。

可根據症狀嚴重程度、年齡、性別、體重、投與形式、鹽類型、疾病之特定類型或其類似因素適當地選擇本發明

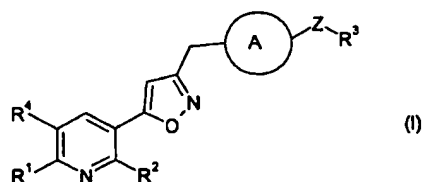
之藥物的劑量。

劑量將視患者之疾病、症狀嚴重程度、年齡及性別、藥物敏感性或其類似因素而顯著變化。本發明之口服製劑通常可以每天每位成人1至10000毫克、較佳每天每位成人10至2000毫克之劑量分一次或數次投與。本發明之注射液通常可以每天每位成人0.1至10000毫克、較佳每天每位成人1至2000毫克之劑量投與。

通用合成方法

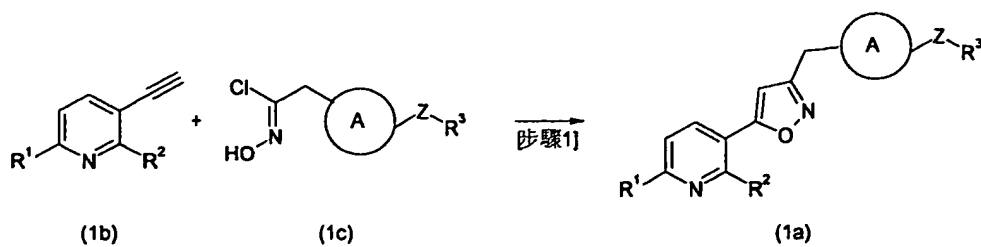
此處討論用於製造本發明之以式(I)表示之化合物(下文稱為化合物(I))的方法。本發明之化合物可由一般有機合成方法合成，但舉例而言，在化合物(I)中，以式(1a)、式(2a)、式(3a)、式(4a)、式(5a)、式(6a-1)、式(6a-3)、式(7)、式(8a)、式(9a)及式(10a)表示之化合物(下文分別稱為化合物(1a)、化合物(2a)、化合物(3a)、化合物(4a)、化合物(5a)、化合物(6a-1)、化合物(6a-3)、化合物(7a)、化合物(8a)、化合物(9a)及化合物(10a))可由下文[製造方法1]至[製造方法10]中提供之方法及其類似方法合成。

[製造方法1] 用於製造化合物(1a)之典型方法：



(其中環A、R¹、R²、R³及R⁴及Z係如上文所定義。)

[製造方法1-1] 用於製造化合物(1a)之方法：



(其中環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 Z 具有與上文所定義相同之含義。)

為市售產品之化合物 (1b) 可以原樣使用，或亦可以熟知方法自市售產品製造化合物 (1b)。此外，可由實例中之製造實例中所述或根據 [製造方法 1-2-1] 中所述之方法或其類似方法製造化合物 (1b)。

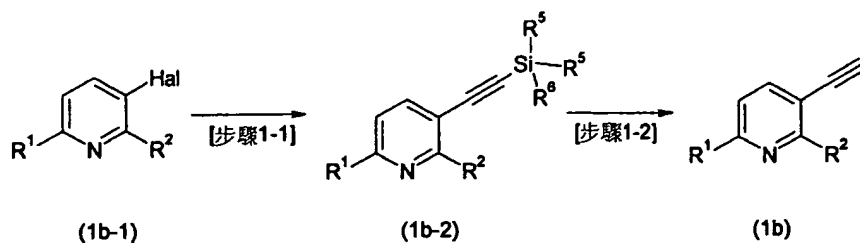
可以熟知方法自市售產品製造化合物 (1c)。亦可由實例中之製造實例中所述或根據 [製造方法 1-3-1] 中所述之方法或其類似方法製造化合物 (1c)。

[步驟 1]

此步驟為其中藉由使化合物 (1b) 與化合物 (1c) 在鹼存在下反應而獲得化合物 (1a) 的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醯胺溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯啉酮；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；及水；二氯甲烷；氯仿；乙酸乙酯；二甲亞碷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。此反應中所使用之鹼的實例包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、碳酸氫鈉、碳酸鉀及其類似物。化合物 (1c) 以化合物 (1b) 計可以 1 至 3 當量、較佳 1 至 2 當量之量使用。鹼以化合

物(1c)計可以1至3當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為10分鐘至24小時。

[製造方法1-2-1] 用於製造化合物(1b)之方法1：



(其中R¹及R²係如上文所定義，Hal表示鹵素原子且R⁵及R⁶各獨立地表示C₁₋₆烷基。)

為市售產品之化合物(1b-1)可以原樣使用，或亦可以熟知方法自市售產品製造化合物(1b-1)。

[步驟1-1]

此步驟為其中藉由使化合物(1b-1)與乙炔基矽烷衍生物反應而獲得化合物(1b-2)的步驟。可藉由使化合物(1b-1)與乙炔基矽烷衍生物在鈀催化劑、鹼及銅催化劑存在下反應而獲得化合物(1b-2)。亦可添加膦配位基以獲得良好結果。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其可在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及1,4-二噁烷；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；及乙腈；二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。乙炔基矽烷衍生物之實例包括三甲基矽烷基乙炔、三乙基矽烷基乙炔、三異丙基矽烷基乙炔、第三丁基二甲基矽烷基乙炔及其類似物。鈀催化劑之實例包括乙酸

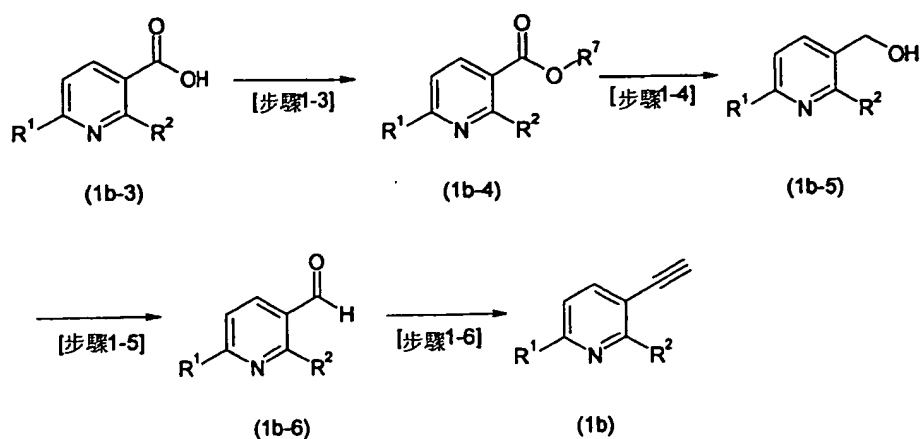
鈹(II)、肆(三苯基膦)鈹(0)、二氯雙(三苯基膦)鈹(II)、二氯雙(三鄰甲苯基膦)鈹(II)、雙(三第三丁基膦)鈹(0)或參(二亞苯甲基丙酮)二鈹(0)及其類似物。鹼之實例包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、吡啶及其類似物。膦配位基之實例包括三苯基膦、三鄰甲苯基膦、三第三丁基膦及其類似物。可將銅催化劑添加至此反應中。銅催化劑之實例包括銅、碘化銅(I)、溴化銅(I)、氯化銅(I)及其類似物。乙炔基矽烷衍生物以化合物(1b-1)計可以1至5當量之量使用。鈹催化劑以化合物(1b-1)計可以0.01至0.3當量之量使用。鹼以化合物(1b-1)計可以2至5當量之量使用。膦配位基以化合物(1b-1)計可以0.01至1.2當量之量使用。銅催化劑以化合物(1b-1)計可以0.001至0.3當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為30分鐘至24小時。

[步驟 1-2]

此步驟為其中藉由使化合物(1b-2)與鹼反應而獲得化合物(1b)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此步驟中之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；醃胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醃胺及N-甲基吡咯啉酮；及乙腈；二甲亞砷；水；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鹼之實例包括碳酸鉀、氫氧化鈉、四丁基氟化銨、氟化鉀、氟化鈹及其類似物。鹼以化合物(1b-2)計可以0.05至10當量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為5分鐘至24

小時。

[製造方法 1-2-2] 用於製造化合物 (1b) 之方法 2：



(其中 R^1 及 R^2 係如上文所定義，且 R^7 表示 C_{1-6} 烷基。)

為市售產品之化合物 (1b-3) 可以原樣使用，或亦可以熟知方法自市售產品製造化合物 (1b-3)。

[步驟 1-3]

此步驟為其中藉由在酸存在下酯化化合物 (1b-3) 而獲得化合物 (1b-4) 的步驟。此反應中所使用之溶劑較佳為醇溶劑，諸如甲醇、乙醇及其類似物。酸之實例包括硫酸、氫氟酸、氫溴酸及其類似物。酸以化合物 (1b-3) 計可以催化量至溶劑量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為 1 小時至 72 小時。

亦可以如下文替代方法 (1)、(2) 及 (3) 所述之方法由化合物 (1b-4) 獲得化合物 (1b-4)。

替代方法 (1)：可使用重氮甲烷或三甲基矽烷基重氮甲烷將化合物 (1b-4) 轉化成甲酯衍生物。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例

包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；及二氯甲烷；己烷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。重氮甲烷或三甲基矽烷基重氮甲烷以化合物(1b-3)計係以1至2當量之量使用。反應溫度為0°C至室溫，且反應時間為10分鐘至24小時。

替代方法(2)：可在鹼存在下使用烷基化劑將化合物(1b-3)轉化成化合物(1b-4)。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；及水；丙酮；乙腈；二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。亦可將諸如四丁基溴化銨之相轉移催化劑添加至此反應中。此反應中所使用之鹼的實例包括氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰、碳酸鉀、碳酸鈉、氟化鈉及其類似物。烷基化劑之實例包括碘甲烷、碘乙烷、硫酸二甲酯及其類似物。鹼以化合物(1b-3)計係以1至1.5當量之量使用。烷基化劑以化合物(1b-3)計係以1至2當量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為1小時至72小時。

替代方法(3)：可使用鹵化劑將化合物(1b-3)轉化成酸氯化物，且隨後藉由添加醇將其轉化成化合物(1b-4)。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使

用之溶劑的實例包括芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；及乙腈；二氯甲烷；1,2-二氯乙烷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。亦可將鹵化劑用作溶劑。亦可將催化量之吡啶或諸如苯甲基三乙基氯化銨之相轉移催化劑添加至此反應中。鹵化劑之實例包括亞硫醯氯、五氯化磷及其類似物。醇之實例包括甲醇、乙醇及其類似物。鹵化劑以化合物(1b-3)計係以1至20當量之量使用。醇以化合物(1b-3)計係以1至20當量之量使用。在轉化成酸氯化物期間，反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至48小時。醇反應之反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至48小時。可將醇用作此反應中之溶劑。在此情況下，可藉由將鹵化劑添加至溶劑與化合物(1b-3)之混合物中來獲得化合物(1b-4)。反應溫度為0°C至室溫，且反應時間為10分鐘至24小時。

[步驟1-4]

此步驟為其中藉由還原化合物(1b-4)而獲得化合物(1b-5)之步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可，但四氫呋喃較佳。此反應中還原劑之實例包括氫化鋁鋰、氫化鋁鋰-氯化鋁(以氫化鋁鋰計，氯化鋁之量為1至1.5當量)、硼氫化鋁及其類似物。還原劑以化合物(1b-4)計係以0.5至4當量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至48小時。

[步驟 1-5]

此步驟為其中藉由氧化化合物(1b-5)而獲得化合物(1b-6)之步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；及二氯甲烷；丙酮；己烷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。用於此反應中之氧化劑的實例包括二氧化錳、氯鉻酸吡錠、重鉻酸吡錠、二甲亞砷-活化劑、高鈦酸四丙基銨、二氯參(三苯基膦)鈦(II)、1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜環戊-3-(1H)-酮(戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin Periodinane))及其類似物。氧化劑以化合物(1b-5)計係以催化量至20當量之量使用。當用二甲亞砷-活化劑氧化時，活化劑之實例包括酸酐，諸如乙酸酐及三氯乙酸酐；酸氯化物，諸如草醯氯及亞硫醯氯；及氯、N-氯代琥珀醯亞胺及其類似物。二甲亞砷以活化劑計係以1至20當量之量使用。當使用催化量之高鈦酸四丙基銨或二氯參(三苯基膦)鈦(II)時，可同時使用諸如N-甲基嗎啉-N-氧化物或雙(三甲基矽烷基)過氧化物之氧化劑。反應溫度為-78℃至回流溫度，且反應時間為10分鐘至72小時。

[步驟 1-6]

此步驟為其中在鹼存在下使用重氮化合物由化合物(1b-6)獲得化合物(1b)的步驟。此反應中所使用之重氮化合物

的實例包括三甲基矽烷基重氮甲烷、(1-重氮基-2-側氧基丙基)-磷酸二甲酯、重氮甲基磷酸二甲酯及其類似物。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；及二氯甲烷；己烷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。當使用三甲基矽烷基重氮甲烷作為重氮化合物時，可將正丁基鋰及二異丙基醯胺鋰用作鹼。當將諸如(1-重氮基-2-側氧基丙基)-磷酸二甲酯及重氮甲基磷酸二甲酯之磷酸酯衍生物用作重氮化合物時，可將碳酸鉀、第三丁醇鉀及其類似物用作鹼。重氮化合物以化合物(1b-6)計係以1至1.5當量之量使用。鹼以化合物(1b-6)計係以1至2當量之量使用。反應溫度為 -78°C 至室溫，且反應時間為10分鐘至24小時。

亦可以如下文替代方法(1)所提供之方法由化合物(1b-6)獲得化合物(1b)。

替代方法(1)：可在鹼存在下將化合物(1b-6)轉化成二鹵代烯烴，且隨後使其與鹼反應以獲得化合物(1b)。

二鹵代烯烴之合成：此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此合成中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；己烷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。用於將化合物(1b-

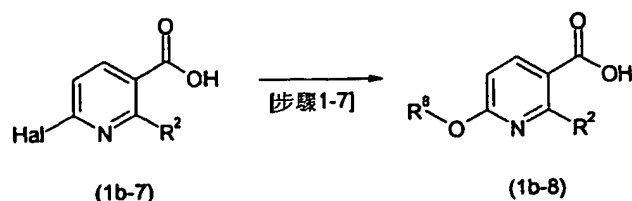
6)轉化成二鹵代烯烴之試劑的實例包括(二氯甲基)-磷酸二甲酯、二溴甲基三苯基溴化磷(*Tetrahedron Letters*, 第40卷, 第49期, 8575-8578)及其類似物。此反應中之鹼的實例包括二異丙基醯胺鋰、第三丁醇鉀及其類似物。用於轉化成二鹵代烯烴之試劑以化合物(1b-6)計係以1至1.5當量之量使用。鹼以化合物(1b-6)計係以1至2當量之量使用。反應溫度為 -78°C 至室溫, 且反應時間為10分鐘至24小時。

作為另一種二鹵代烯烴之合成方法, 可應用下列使用四溴化碳之替代方法。藉由使四溴化碳與三苯基磷反應而將化合物(1b-6)轉化成二鹵代烯烴。亦可將鋅添加至此反應中。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制, 只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此合成中所使用之溶劑的較佳實例包括四氫呋喃及二氯甲烷。四溴化碳以化合物(1b-6)計係以1至2當量之量使用。三苯基磷以化合物(1b-6)計係以2至4當量之量使用。鋅以四溴化碳計係以1當量之量使用。反應溫度為 0°C 至室溫, 且反應時間為10分鐘至12小時。

由二鹵代烯烴合成化合物(1b): 此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制, 只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此合成中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑, 諸如四氫呋喃及乙醚; 芳族烴溶劑, 諸如苯及甲苯; 己烷; 上述溶劑之混合溶劑及其類似物。此反應中所使用之鹼的實例包括正丁基鋰、第三丁基鋰、第三丁醇

鉀及其類似物。鹼以二鹵代烯烴計係以2至3當量之量使用。反應溫度為 -78°C 至室溫，且反應時間為10分鐘至24小時。

[製造方法1-2-3] 用於製造化合物(1b-3)之方法：



(其中 R^2 及Hal係如上文所定義，且 R^8 表示 C_{1-6} 烷基。)

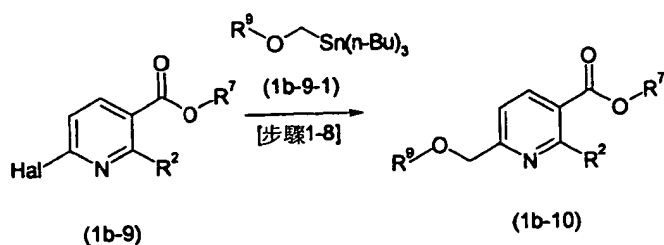
為市售產品之化合物(1b-7)可以原樣使用，或亦可以熟知方法(例如WO 2005/033079 A1，第85-86頁等)自市售產品製造化合物(1b-7)。

[步驟1-7]

此步驟為其中藉由使化合物(1b-7)與醇在鹼存在下反應而獲得化合物(1b-8)的步驟。此步驟係根據下文提供之[步驟1-39]之程序或Journal of Medicinal Chemistry，第46卷，第5期，第702-705頁中所揭示的方法或其類似方法進行。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此步驟中之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；鹼胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；及二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。此步驟中之鹼的實例包括氫化鈉、第三丁醇鉀、雙(三甲基矽烷)胺基鉀

及其類似物。可將銅催化劑添加至此反應中。銅催化劑之實例包括銅、碘化銅(I)、溴化銅(I)、氯化銅(I)及其類似物。鹼以化合物(1b-7)計可以1至20當量之量使用。醇以化合物(1b-7)計可以1至20當量之量使用。銅催化劑以化合物(1b-7)計可以0.01至0.3當量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為30分鐘至48小時。

[製造方法 1-2-4] 用於製造化合物(1b-4)之方法 1：



(其中 R^2 、 R^7 及 Hal 係如上文所定義，且 R^9 表示 C_{1-6} 烷基。)

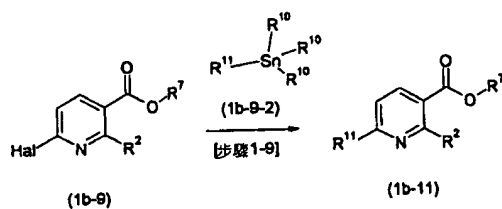
為市售產品之化合物(1b-9)可以原樣使用，或亦可以熟知方法自市售產品製造化合物(1b-9)。為市售產品之化合物(1b-9-1)可以原樣使用，或亦可以熟知方法(例如 WO 2005/033079 A1，第 85-86 頁等)自市售產品製造化合物(1b-9-1)。

[步驟 1-8]

此步驟為其中藉由使化合物(1b-9)與化合物(1b-9-1)在鈀催化劑存在下反應而獲得化合物(1b-10)的步驟。亦可添加膦配位基以獲得良好結果。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此步驟中之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如 1,4-二噁烷及四氫呋喃；芳族烴溶劑，諸如甲苯及二甲

苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；及二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鈰催化劑之實例包括乙酸鈰(II)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈰(0)、二氯雙(三苯基膦)鈰(II)、二氯雙(三鄰甲苯基膦)鈰(II)、雙(三第三丁基膦)鈰(0)、肆(三苯基膦)鈰(0)、1,1'-雙(二苯基膦基二茂鐵)二氯鈰(II)及其類似物。膦配位基之實例包括三苯基膦、三鄰甲苯基膦、三第三丁基膦、二苯基膦基二茂鐵及其類似物。化合物(1b-9-1)以化合物(1b-9)計係以1至3當量之量使用。鈰催化劑以化合物(1b-9)計可以0.01至0.3當量之量使用。膦配位基以化合物(1b-9)計可以0.01至1.2當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為10分鐘至24小時。

[製造方法1-2-5] 用於製造化合物(1b-4)之方法2：



(其中Hal、R²及R⁷係如上文所定義，且R¹⁰及R¹¹各獨立地表示C₁₋₆烷基。)

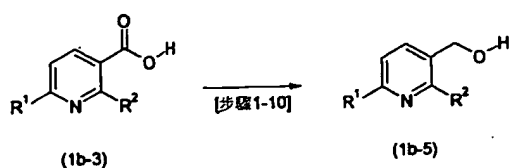
為市售產品之化合物(1b-9)及化合物(1b-9-2)可以原樣使用，或可以已知方法自市售產品獲得。

[步驟1-9]

此步驟為其中藉由在鈰催化劑存在下經由與化合物(1b-9-2)反應使化合物(1b-9)烷基化而獲得化合物(1b-11)的步驟。可根據與[步驟1-8]之方法類似之方法製造化合物(1b-

11)。

[製造方法 1-2-6] 用於製造化合物 (1b-5) 之方法：



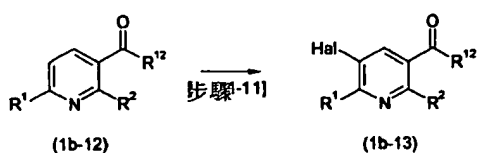
(其中 R^1 及 R^2 係如上文所定義。)

為市售產品之化合物 (1b-3) 可以原樣使用，或可以已知方法自市售產品獲得。

[步驟 1-10]

此步驟為其中藉由使化合物 (1b-3) 還原而獲得化合物 (1b-5) 的步驟。可根據與 [步驟 1-4] 之方法類似之方法製造化合物 (1b-5)。

[製造方法 1-2-7] 用於製造吡啶環之經鹵素改質之產物的方法：



(其中 R^1 、 R^2 及 Hal 係如上文所定義； R^{12} 表示氫原子、羥基或 OR^7 (R^7 係如上文所定義)。

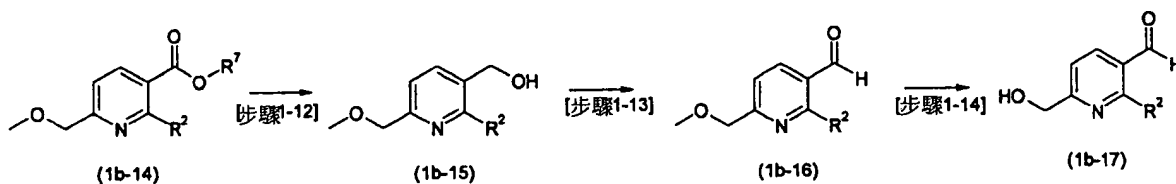
為市售產品之化合物 (1b-12) 可以原樣使用，或可以已知方法自市售產品獲得。

[步驟 1-11]

此步驟為其中藉由以鹵素原子取代化合物 (1b-12) 之吡啶環上的氫原子而獲得化合物 (1b-13) 的步驟。例如，此步驟

可根據 European Journal of Medicinal Chemistry，第 12 卷，第 6 期，531-536 或 Journal of Organic Chemistry，第 49 卷，第 26 期，5237-5243 或其類似文獻進行。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括鹵素溶劑，諸如氯仿及二氯甲烷；醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；醯胺溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯啉酮；酸溶劑，諸如乙酸及氫氯酸水溶液；二甲亞砷；乙腈；上述溶劑之混合溶劑或其類似物。鹵化試劑之實例包括 N-氯代琥珀醯亞胺、N-溴代琥珀醯亞胺、氯及溴。鹵化試劑以化合物 (1b-12) 計係以 1.0 至 1.5 當量之量使用。反應溫度為室溫至 50°C，且反應時間為 5 分鐘至 24 小時。

[製造方法 1-2-8] 用於製造化合物 (1b-6) 之方法：



(其中 R² 及 R⁷ 係如上文所定義。)

可根據與上文提供之 [製造方法 1-2-4] 中所述的方法製造化合物 (1b-14)。

[步驟 1-12]

此步驟為其中藉由使化合物 (1b-14) 還原而獲得化合物 (1b-15) 的步驟。可根據與 [步驟 1-4] 之方法類似之方法製造化合物 (1b-15)。

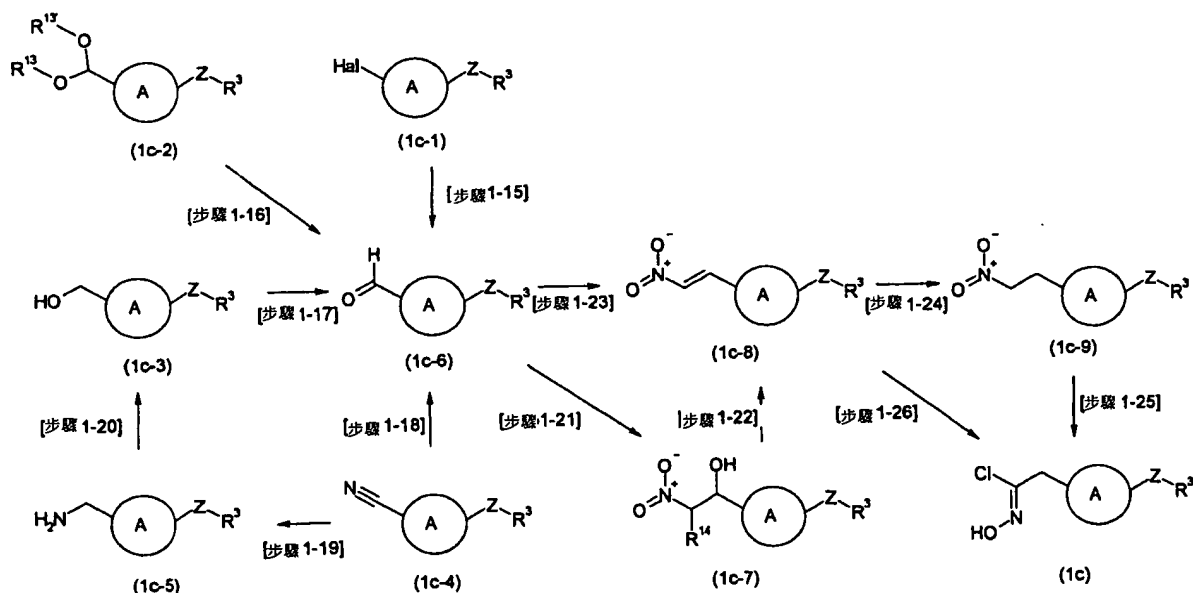
[步驟 1-13]

此步驟為其中藉由使化合物(1b-15)氧化而獲得化合物(1b-16)的步驟。可根據與[步驟1-5]之方法類似之方法製造化合物(1b-16)。

[步驟1-14]

此步驟為其中藉由使化合物(1b-16)與三溴化硼反應而獲得化合物(1b-17)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括鹵化烴溶劑，諸如二氯甲烷；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；上述溶劑之混合溶劑或其類似物。三溴化硼以化合物(1b-16)計可以1至5當量、較佳3當量之量使用。反應溫度為 -20°C 至室溫，且較佳為 0°C 。反應時間為10分鐘至24小時。

[製造方法1-3-1] 用於製造化合物(1c)之方法1：



(其中環A、R³、Z及Hal係如上文所定義，R¹³及R^{13'}表示C₁₋₆烷基或交聯-(CH₂)_n，n為2或3，且R¹⁴表示氫原子、鈉原子、鉀原子及鋰原子。)

上述反應流程中為市售產品之各化合物均可以原樣使用，或亦可以熟知方法自市售產品製造各化合物。此外，可由實例之製造實例中所述之方法及[製造方法1-3-1]至[製造方法1-3-23]中所述之方法製造各化合物。

[步驟1-15]

此步驟為其中藉由使甲醯化試劑與藉由以金屬原子取代化合物(1c-1)中之鹵素原子而獲得的有機金屬化合物反應來獲得化合物(1c-6)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的較佳實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚。有機金屬化合物之實例包括使用鹼所獲得之有機鋰化合物，諸如正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰及二異丙基醯胺鋰；或使用鹼所獲得之格林納試劑(Grignard reagent)，諸如金屬鎂、乙基溴化鎂及異丙基氯化鎂。當使用金屬鎂製備格林納試劑時，可添加催化量之碘、二溴乙烷及其類似物。用於製備有機鋰化合物之溫度為 -78°C 至室溫，較佳為 -78°C 至 -40°C ；鹼以化合物(1c-1)計係以1至1.5當量之量使用；且反應時間為30分鐘至24小時。使用金屬鎂製備格林納試劑之溫度為室溫至溶劑之回流溫度，金屬鎂以化合物(1c-1)計係以1至2當量之量使用，且反應時間為30分鐘至24小時。使用乙基溴化鎂或異丙基氯化鎂製備格林納試劑之溫度為 -60°C 至回流溫度，乙基溴化鎂或異丙基氯化鎂以化合物(1c-1)計係以1至1.6當量之量使用，且反應時間為5分鐘至12小

時。甲醯化劑之實例包括二甲基甲醯胺、N-甲醯基哌啶、N-甲醯基嗎啉、N-甲基甲醯苯胺及其類似物。甲醯化試劑以有機金屬化合物計可以1至20當量、較佳1至2當量之量使用。在有機鋰化合物之情況下，用於使有機金屬化合物與甲醯化試劑反應之溫度為-78°C至室溫，且反應時間為5分鐘至6小時，而在格林納試劑之情況下，反應溫度為-78°C至溶劑之回流溫度，且反應時間為5分鐘至24小時。

[步驟 1-16]

此步驟為其中藉由使酸與化合物(1c-2)之縮醛反應從而去保護縮醛來獲得化合物(1c-6)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啶酮；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；二甲亞碲及水；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。此反應中之酸的實例包括無機酸(諸如氫氯酸、硫酸及氫溴酸)、有機酸(諸如檸檬酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸)及其類似物。酸以化合物(1c-2)計可以催化量至過量之量使用。反應溫度為0°C至溶劑之回流溫度，且反應時間為5分鐘至24小時。

[步驟 1-17]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-3)氧化而獲得化合物(1c-6)的步驟。可根據與[步驟 1-5]之方法類似之方法製造化合物(1c-6)。

[步驟 1-18]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-4)還原而獲得化合物(1c-6)的步驟。可藉助於使用還原劑(諸如二異丁基氫化鋁、三乙氧基氫化鋁鈉、三乙氧基氫化鋁鋰及其類似物)之還原反應而獲得化合物(1c-6)。儘管未對所使用之溶劑加以特別限制，但在使用還原劑之還原反應的情況下，可使用諸如甲苯之烴及諸如四氫呋喃之醚。還原劑以化合物(1c-4)計係以1至2當量之量使用。反應溫度為 -78°C 至室溫，且反應時間為10分鐘至24小時。

[步驟 1-19]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-4)還原而獲得化合物(1c-5)的步驟。可藉由使用還原劑(諸如氫化鋁鋰或二異丁基氫化鋁)進行還原反應或藉由使用雷尼鎳(Raney nickel)、碳載鈀或其他催化劑在氫氣氛中進行催化氫化來獲得化合物(1c-5)。儘管未對所使用之溶劑加以特別限制，但在使用還原劑之還原反應的情況下，較佳可使用諸如四氫呋喃及乙醚之醚類或諸如甲苯之烴，而在催化氫化之情況下，較佳可使用諸如甲醇、乙醇、丙醇及其類似物之醇類。還原劑以化合物(1c-4)計係以1至10當量之量使用。儘管未對反應溫度加以特別限制，但在使用還原劑之還原反應的情況下，反應溫度為 -78°C 至所使用之溶劑的回流溫度，而在催化氫化之情況下，反應溫度為室溫至所使用之溶劑的回流溫度。反應時間為10分鐘至24小時。在催化氫化之情況下，氣壓為1至4個大氣壓。在催化氫化中可使用催化量至

過量之催化劑的量。

[步驟 1-20]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-5)與亞硝酸鈉及乙酸反應而將其胺基轉化成乙醯氧基隨後使用鹼水解而獲得化合物(1c-3)的步驟。

乙醯氧基化反應：此反應中所使用之溶劑的較佳實例包括乙酸與水之混合溶劑。更佳地，乙酸比水之比例為1:5至5:1。亞硝酸鈉以化合物(1c-5)計係以1至20當量之量使用。反應溫度為0°C至室溫，且反應時間為1小時至12小時。

水解反應：此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中之溶劑的實例包括醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；醚溶劑，諸如四氫呋喃；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；及水；二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鹼之實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀及其類似物。反應溫度為0°C至60°C，較佳為20°C至40°C，且反應時間為30分鐘至12小時。

亦可以如下文替代方法(1)所述之方法由化合物(1c-5)獲得化合物(1c-3)。

替代方法(1)：此步驟為其中藉由在強鹼存在下加熱化合物(1c-5)而獲得化合物(1c-3)的步驟。此步驟中之溶劑的較佳實例包括二乙二醇且鹼之較佳實例包括氫氧化鉀。氫氧化鉀以化合物(1c-5)計係以5至30當量之量使用，反應溫度

為 150°C 至 230°C，且反應時間為 1 小時至 12 小時。應注意，在反應期間，較佳替代反應容器內之不活潑氣體。

[步驟 1-21]

此步驟為其中藉由使化合物 (1c-6) 與硝基甲烷在鹼存在下反應而獲得化合物 (1c-7) 的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；及其類似物。此反應中之鹼的實例包括甲醇鈉、乙醇鈉、正丁基鋰、二異丙基醯胺鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、第三丁醇鉀或其類似物。硝基甲烷以化合物 (1c-6) 計可以 1 至 20 當量之量使用。鹼以化合物 (1c-6) 計係以 1 至 2 當量之量使用。反應溫度為 -78°C 至回流溫度，且反應時間為 5 分鐘至 48 小時。

[步驟 1-22]

此步驟為其中藉由在鹼存在下酯化化合物 (1c-7) 之羥基隨後於原位消除而獲得化合物 (1c-8) 的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；醯胺溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯啉酮；及二氯甲烷；二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。此反應中鹼之實例包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺及其類似物。酯化劑之實例包括乙酸酐、甲烷磺醯氯、對甲苯磺醯氯及其類

似物。鹼以化合物(1c-7)計係以1.0至4.0當量之量使用。酯化劑以化合物(1c-7)計係以1.0至2.0當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為30分鐘至24小時。

亦可以如下文替代方法(1)所述之方法由化合物(1c-7)獲得化合物(1c-8)。

替代方法(1)：可藉由在乙酸鹽存在下使化合物(1c-7)於乙酸溶劑中脫水而獲得化合物(1c-8)。在此反應中乙酸係用作溶劑，但亦可使用乙酸與甲醇、四氫呋喃及其類似物之混合溶劑。乙酸鹽之實例包括乙酸銨、乙二胺二乙酸鹽及其類似物。乙酸鹽以化合物(1c-7)計係以1至20當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為30分鐘至72小時。

[步驟1-23]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-6)與硝基甲烷在鹼存在下反應且隨後藉由將酸添加至反應系統中進行脫水而獲得化合物(1c-8)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括水；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。此反應中所使用之鹼的實例包括甲醇鈉、乙醇鈉、正丁基鋰、二異丙基醯胺鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、第三丁醇鉀及其類似物。此反應中所使用之酸的實例包括氫氯酸、硫酸、乙酸及其類似物。硝基甲烷以化合物(1c-6)計可以1至20當量之量使

用。鹼以化合物(1c-6)計係以1至2當量之量使用。可添加過量的酸。與硝基甲烷反應之反應溫度為 -78°C 至回流溫度，且反應時間為5分鐘至48小時。脫水反應之反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為5分鐘至48小時。

亦可以如下文替代方法(1)所提供之方法由化合物(1c-6)獲得化合物(1c-8)。

替代方法(1)：可藉由使化合物(1c-6)與硝基甲烷於乙酸鹽存在下反應而獲得化合物(1c-8)。在此反應中乙酸係用作溶劑，但亦可使用乙酸與甲醇、四氫呋喃及其類似物之混合溶劑。此反應中所使用之乙酸鹽的實例包括乙酸銨、乙二胺二乙酸鹽及其類似物。硝基甲烷以化合物(1c-6)計可以1至10當量之量使用。乙酸鹽以化合物(1c-6)計係以1至20當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為30分鐘至72小時。

[步驟 1-24]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-8)還原而獲得化合物(1c-9)的步驟。為獲得良好結果，可添加諸如乙酸或氫氯酸之酸。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；醚溶劑，諸如四氫呋喃；及二甲亞砷及其類似物。此反應中所使用之還原劑的實例包括硼氫化鈉、硼氫化鋰及其類似物。還原劑以化合物(1c-8)計係以0.5至3當量之量使用。反應溫度為 -20°C 至 80°C ，且反應時間為10分鐘至12

小時。在添加酸之情況下，酸以還原劑計可以1當量至溶劑量之量添加。

[步驟 1-25]

此步驟為其中藉由使用鹼使化合物(1c-9)中之硝基乙基部分陰離子化隨後添加氯化鈦(IV)而獲得化合物(1c)的步驟。

化合物(1c-9)之陰離子化反應：此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；醚溶劑，諸如四氫呋喃；及其類似物。此反應中所使用之鹼的實例包括甲醇鋰、甲醇鈉、第三丁醇鉀、正丁基鋰及其類似物。鹼以化合物(1c-9)計係以1至2當量之量使用。反應溫度為-78°C至室溫，且反應時間為5分鐘至1小時。

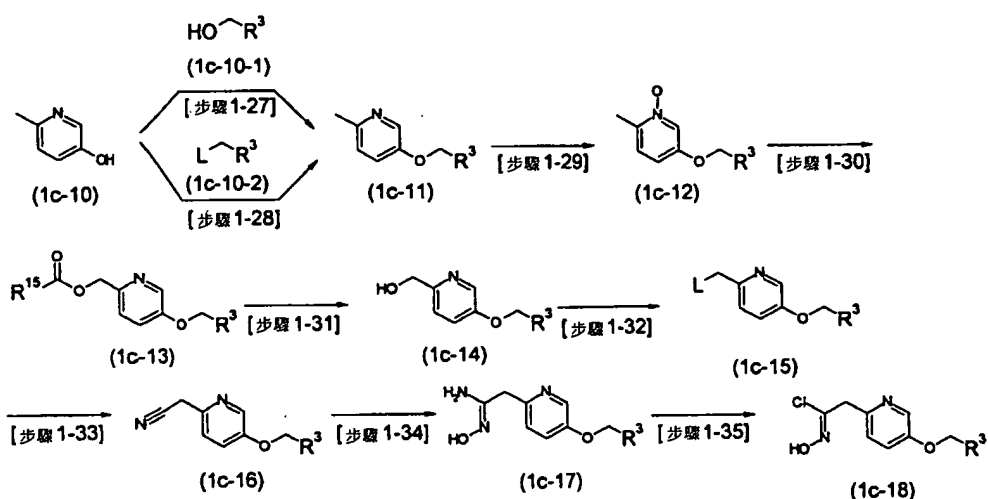
與氯化鈦(IV)反應：此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃；及二氯甲烷；1,2-二氯乙烷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。氯化鈦(IV)以化合物(1c-9)計係以1至3當量之量使用。反應溫度為-10°C至室溫，且反應時間為10分鐘至12小時。

[步驟 1-26]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-8)與氯化鈦(IV)在三乙基矽烷存在下反應而獲得化合物(1c)的步驟。此反應中所

使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃；及二氯甲烷；1,2-二氯乙烷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。三乙基矽烷以化合物(1c-8)計係以1至3當量之量使用。氯化鈦(IV)以化合物(1c-8)計係以1至3當量之量使用。反應溫度為 -20°C 至室溫，且反應時間為10分鐘至12小時。

[製造方法1-3-2] 用於製造化合物(1c)之方法2：



(其中 R^3 係如上文所定義；在式中， R^{15} 表示可經鹵素或其類似物取代之 C_{1-6} 烷基；L表示諸如鹵素原子、對甲苯磺醯基及三氟甲烷磺醯基之離去基。)

為市售產品之化合物(1c-10)、化合物(1c-10-1)及化合物(1c-10-2)可以原樣使用，或其亦可以已知方法自市售產品製造。

[步驟1-27]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-10)與有機磷化合物、偶氮試劑及化合物(1c-10-1)反應而獲得化合物(1c-11)的步

驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；乙酸乙酯；乙腈；二氯甲烷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。有機磷化合物之實例包括三苯基磷、三正丁基磷及其類似物。偶氮化合物之實例包括酯衍生物，諸如偶氮二羧酸二乙酯及偶氮二羧酸二異丙酯；及醯胺衍生物，諸如1,1'-(偶氮二羰基)二哌啉。化合物(1c-10-1)以化合物(1c-10)計係以1至1.5當量之量使用。有機磷化合物以化合物(1c-10)計係以1至3當量之量使用。偶氮試劑以化合物(1c-10)計係以1至3當量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為5分鐘至24小時。

[步驟 1-28]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-10)與化合物(1c-10-2)在鹼存在下反應而獲得化合物(1c-11)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃、乙醚或其類似物；芳族烴溶劑，諸如苯、甲苯或其類似物；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮或其類似物；醇溶劑，諸如甲醇、乙醇或其類似物；二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鹼之實例包括氫化鈉、第三丁醇

鉀、乙醇鈉、甲醇鈉、N,N-二異丙基乙胺、三乙胺、氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸鉀、碳酸鈉及其類似物。鹼以化合物(1c-10-2)計係以1至5當量之量使用。化合物(1c-10-2)以化合物(1c-10)計係以1至20當量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為5分鐘至6小時。

[步驟 1-29]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-11)與過氧化物反應而獲得化合物(1c-12)的步驟。此反應中所使用之过氧化物的實例包括間氯過苯甲酸、过氧化氫水溶液、二甲基雙環氧乙烷、过氧化苯甲醯、過氧乙酸或其類似物。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括鹵素溶劑，諸如氯仿及二氯甲烷；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；乙醚；丙酮；乙腈；乙酸；水或其類似物。過氧化物以化合物(1c-11)計係以1至5當量之量使用。反應溫度為-40°C至回流溫度，且反應時間為1分鐘至48小時。

[步驟 1-30]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-12)與酸酐反應而獲得化合物(1c-13)的步驟。此反應中所使用之酸酐的實例包括乙酸酐、三氯乙酸酐或其類似物。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括鹵素溶劑，諸如氯

仿及二氯甲烷；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；乙酸、三氟乙酸或其類似物。亦可將酸酐用作溶劑。酸酐以化合物(1c-12)計係以1當量至過量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至24小時。

[步驟1-31]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-13)水解而獲得化合物(1c-14)的步驟。可藉由例如在酸(諸如硫酸)存在下或例如在鹼(諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、甲醇鈉、碳酸鉀或碳酸鈉)存在下使化合物(1c-13)水解來獲得化合物(1c-14)。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；鹵素溶劑，諸如二氯甲烷及氯仿；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；二甲亞砷；乙腈；水；上述溶劑之混合溶劑或其類似物。酸或鹼以化合物(1c-13)計係以1當量至過量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至24小時。

[步驟1-32]

此步驟為其中藉由將化合物(1c-14)之羥基轉化成離去基而獲得化合物(1c-15)的步驟。

當L為甲烷磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基或其他硫酸酯時，可藉由使化合物(1c-14)與磺醯氯在鹼性條件下反應而獲得化合物(1c-15)。此反應中所使用之溶劑並未加以特別

限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；及二甲亞砷；二氯甲烷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鹼之實例包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺及其類似物。磺醯氯之實例包括甲烷磺醯氯、對甲苯磺醯氯及其類似物。鹼以化合物(1c-14)計係以1至3當量之量使用。磺醯氯以化合物(1c-14)計係以1至2當量之量使用。反應溫度為0°C至室溫，且反應時間為10分鐘至24小時。

當L為氯原子或溴原子時，可藉由在三苯基膦存在下用四氯甲烷或四溴甲烷使化合物(1c-14)鹵化而獲得化合物(1c-15)。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；及二氯甲烷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。亦可將四氯甲烷或四溴甲烷用作溶劑。三苯基膦以化合物(1c-14)計係以1至2當量之量使用。四氯甲烷或四溴甲烷以化合物(1c-14)計係以1當量至溶劑量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至12小時。

亦可根據如下文替代方法(1)、(2)及(3)所述之方法由化合物(1c-14)獲得化合物(1c-15)。

替代方法(1)：可在酸性條件下將化合物(1c-14)轉化成化

合物(1c-15)。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括諸如乙醚之醚溶劑、水、乙酸乙酯、上述溶劑之混合溶劑及其類似物。在此反應中，諸如四丁基溴化銨之相轉移劑以化合物(1c-14)計可以0.01至2當量之量使用。酸之實例包括氫氟酸、氫溴酸及其類似物。亦可添加硫酸以獲得良好結果。反應溫度為0°C至室溫，且反應時間為10分鐘至12小時。

替代方法(2)：可藉由使化合物(1c-14)與亞硫醯氯反應而獲得化合物(1c-15)。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括芳族烴溶劑(諸如苯及甲苯)及乙腈、氯仿、二氯甲烷及其類似物，且亦可將亞硫醯氯用作溶劑。亦可將催化量之吡啶添加至反應中以改良產率。亞硫醯氯以化合物(1c-14)計係以1當量至溶劑量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至12小時。

替代方法(3)：可藉由使化合物(1c-14)與鹵化磷反應而獲得化合物(1c-15)。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括諸如乙醚之醚溶劑、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、氯仿及其類似物。鹵化磷之實例包括磷醯氯、三氯化磷、三溴化磷及其類似物。鹵化磷以化合物(1c-14)計係以0.33至3當量之量使用。反應溫度為0°C至回

流溫度，且反應時間為10分鐘至12小時。

[步驟 1-33]

此步驟為其中藉由將化合物(1c-15)之離去基轉化成氰基而獲得化合物(1c-16)的步驟。為獲得良好結果，亦可添加以化合物(1c-15)計1至2當量之量的無機鹽，諸如碘化鈉或其類似物。此反應中所使用之氰化劑的實例包括氰化鈉、氰化鉀、氰化鋰或其類似物。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；二甲亞砷；乙腈；丙酮；水；上述溶劑之混合溶劑或其類似物。氰化劑以化合物(1c-15)計係以1至5當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為30分鐘至48小時。

[步驟 1-34]

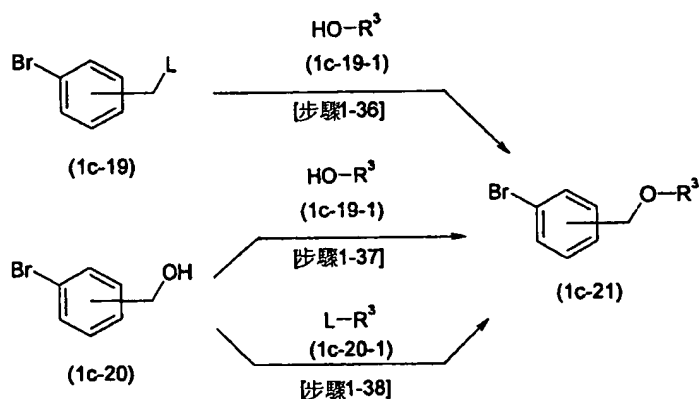
此步驟為其中藉由使化合物(1c-16)與氯化銦反應而獲得化合物(1c-17)的步驟。此反應中所使用之鹼的實例包括吡啶、乙酸鈉、乙酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀或其類似物。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括鹵化烴，諸如二氯甲烷及氯仿；亞砷類，諸如二甲亞砷；醚類，諸如四氫呋喃及1,4-二噁烷；醇類，諸如甲醇及乙醇；醯胺類，諸如N-甲基吡咯啉酮、N,N-二甲基甲醯胺及N,N-二甲基乙醯胺；吡啶；

水；上述溶劑之混合溶劑或其類似物。氯化銦銨以化合物(1c-16)計係以1至5當量之量使用。鹼以化合物(1c-16)計係以1當量至過量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至48小時。

[步驟1-35]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-17)與亞硝酸鈉及氯源反應而獲得化合物(1c-18)的步驟。此反應中所使用之氯源的實例包括氫氯酸、氯化銅或其類似物。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；醃胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醃胺及N-甲基吡咯啉酮；二甲亞砷；乙腈；丙酮；氫氯酸水溶液；水；上述溶劑之混合溶劑或其類似物。亞硝酸鈉以化合物(1c-17)計係以1至10當量之量使用。氯源以化合物(1c-17)計係以1當量至過量之量使用。反應溫度為-40°C至回流溫度，且反應時間為1分鐘至24小時。

[製造方法1-3-3] 用於製造化合物(1c-1)之方法1：



(其中R³及L係如上文所定義。)

為市售產品之化合物(1c-19)、化合物(1c-20)、化合物(1c-19-1)及化合物(1c-20-1)可以原樣使用，或其亦可以熟知方法自市售產品獲得。

[步驟 1-36]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-19)與化合物(1c-19-1)在鹼存在下反應而獲得化合物(1c-21)的步驟。可根據與[步驟 1-28]之方法類似之方法製造化合物(1c-21)。

[步驟 1-37]

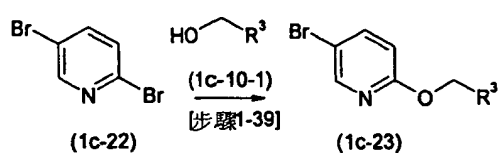
此步驟為其中藉由使化合物(1c-20)與有機磷化合物、偶氮試劑及化合物(1c-19-1)反應而獲得化合物(1c-21)的步驟。可根據與[步驟 1-27]之方法類似之方法製造化合物(1c-21)。

[步驟 1-38]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-20)與化合物(1c-20-1)在鹼存在下反應而獲得化合物(1c-21)的步驟。可添加催化量之碘化鈉、碘化鉀或四丁基碘化銨以獲得良好結果，且亦可添加銅催化劑以獲得良好結果。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醃胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醃胺及N-甲基吡咯啉酮；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；及二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鹼之實例包括氫化鈉、第三丁醇鉀、乙醇鈉、甲醇鈉、N,N-二異丙基乙胺、三乙胺、氫氧

化鉀、氫氧化鈉、碳酸鉀、碳酸鈉及其類似物。銅催化劑之實例包括銅、碘化銅(I)、溴化銅(I)、氯化銅(I)及其類似物。化合物(1c-20-1)以化合物(1c-20)計係以1至5當量之量使用。鹼以化合物(1c-20)計係以1至5當量之量使用。銅催化劑以化合物(1b-20)計可以0.01至0.3當量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為5分鐘至48小時。

[製造方法 1-3-4] 用於製造化合物(1c-1)之方法 2：



(其中 R³ 係如上文所定義。)

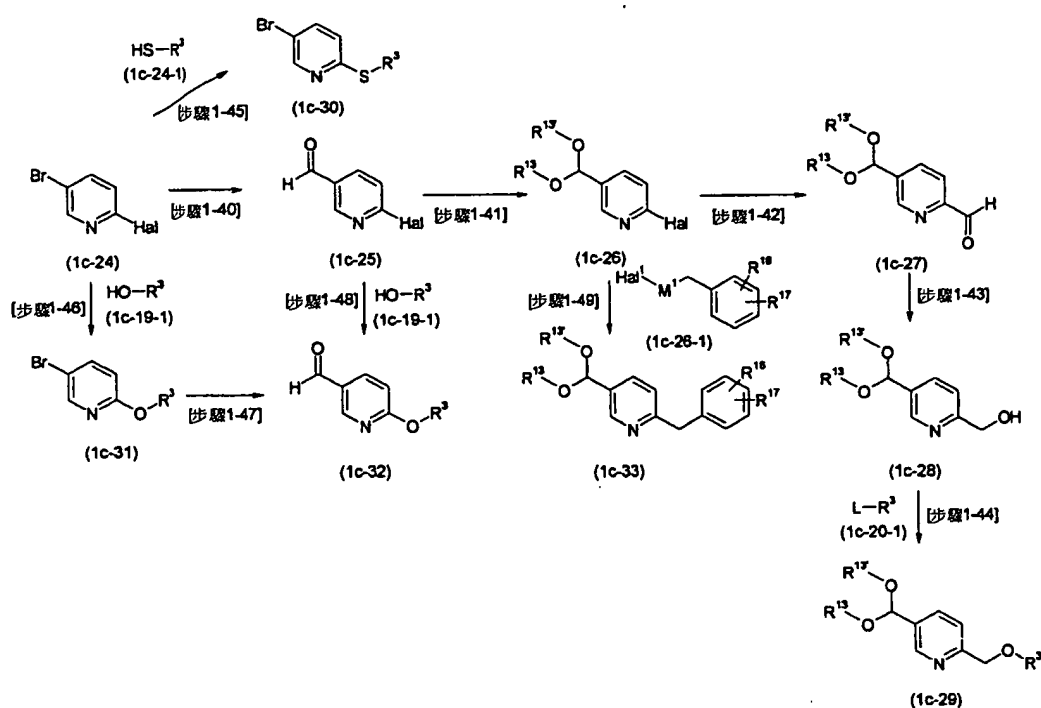
化合物(1c-22)及化合物(1c-10-1)可為市售產品或亦可以熟知方法自市售產品製造。

[步驟 1-39]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-22)與化合物(1c-10-1)在鹼存在下反應而獲得化合物(1c-23)的步驟。亦可將銅催化劑添加至此反應中。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醯胺溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯啉酮；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；及二甲亞砜；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鹼之實例包括氫化鈉、第三丁醇鉀、乙醇鈉、甲醇鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈉及其類似物。銅催化劑之實例

包括銅、碘化銅(I)、溴化銅(I)、氯化銅(I)及其類似物。鹼以化合物(1c-10-1)計係以1至5當量之量使用。化合物(1c-10-1)以化合物(1c-22)計係以1.0至3.0當量之量使用。銅催化劑以化合物(1c-10-1)計可以0.01至1當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為10分鐘至48小時。

[製造方法1-3-5] 用於製造化合物(1c-1)、(1c-2)及(1c-6)之方法3：



(其中 Hal、L、R³、R¹³及R^{13'}係如上文所定義；此外，R¹⁶及R¹⁷表示鹵素基團、C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基；Hal¹表示氯原子及溴原子；M¹表示鎂原子及鋅原子。)

為市售產品之化合物(1c-24)、化合物(1c-25)、化合物(1c-19-1)、化合物(1c-20-1)、化合物(1c-24-1)及化合物(1c-26-1)可以原樣使用，或其可以已知方法自市售產品製

造。

[步驟 1-40]

此為藉由以金屬原子取代化合物(1c-24)中之鹵素原子而將化合物(1c-24)轉化成有機金屬化合物且隨後應用甲醯化試劑來獲得化合物(1c-25)的步驟。此步驟中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可，但乙醚係合乎需要的。有機金屬化合物之實例包括藉由應用鹼(諸如正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰或其類似物)而獲得之有機鋰化合物。製備有機鋰化合物之溫度為 -100°C 至室溫，且較佳為 -78°C 至 -40°C 。鹼以化合物(1c-24)計可以1至1.2當量之量使用，且反應時間為10分鐘至24小時。甲醯化試劑之實例包括N,N-二甲基甲醯胺、N-甲醯基哌啶、N-甲醯基嗎啉、N-甲基甲醯苯胺或其類似物。甲醯化試劑以化合物(1c-24)計可以1至20當量且較佳為1至2當量之量使用。使有機金屬化合物與甲醯化試劑反應之溫度為 -78°C 至室溫，且反應時間為5分鐘至24小時。

[步驟 1-41]

此步驟為其中藉由在醇及酸催化劑存在下用縮醛保護化合物(1c-25)之甲醯基而獲得化合物(1c-26)的步驟。此反應中所使用之醇的較佳實例包括甲醇、乙醇、乙二醇、丙二醇或其類似物。酸催化劑之實例包括氫氯酸、硫酸、對甲苯磺酸、乙酸、氯化銨或其類似物。此步驟中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質

而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醇溶劑，諸如甲醇、乙醇及乙二醇；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；鹵化烴溶劑，諸如二氯甲烷及氯仿；或其類似物。醇以化合物(1c-25)計係以1當量至溶劑量之量使用。酸催化劑以化合物(1c-25)計係以0.05當量至過量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為10分鐘至24小時。

[步驟 1-42]

此步驟為其中藉由以金屬原子取代化合物(1c-26)中之鹵素原子而將化合物(1c-26)轉化成有機金屬化合物且隨後應用甲醯化試劑來獲得化合物(1c-27)的步驟。可根據與[步驟 1-15]之方法類似之方法製造化合物(1c-27)。

[步驟 1-43]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-27)還原而獲得化合物(1c-28)的步驟。此反應中所使用之還原劑的實例包括硼氫化鈉、硼氫化鋰、氫化鋁鋰或其類似物。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；醚溶劑，諸如乙醚及四氫呋喃；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；鹵化烴溶劑，諸如二氯甲烷及氯仿；水；上述溶劑之混合溶劑或其類似物。當使用諸如硼氫化鈉之還原劑時，較佳需要醇溶劑；當使用諸如氫化鋁鋰之還原劑時，需要醚溶劑。還原劑以化合物(1c-27)計係以0.25至4當量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為5分鐘至24小時。

[步驟 1-44]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-28)與化合物(1c-20-1)在鹼存在下反應而獲得化合物(1c-29)的步驟。可根據與[步驟 1-38]之方法類似之方法獲得化合物(1c-29)。

[步驟 1-45]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-24)與化合物(1c-24-1)在鹼存在下反應而獲得化合物(1c-30)的步驟。可根據與[步驟 1-39]之方法類似之方法製造化合物(1c-30)。

[步驟 1-46]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-24)與化合物(1c-19-1)在鹼存在下反應而獲得化合物(1c-31)的步驟。可根據與[步驟 1-39]之方法類似之方法製造化合物(1c-31)。

[步驟 1-47]

此步驟為其中藉由以金屬原子取代化合物(1c-31)中之鹵素原子而將化合物(1c-31)轉化成有機金屬化合物且隨後與甲醯化劑反應來獲得化合物(1c-32)的步驟。可根據與[步驟 1-15]之方法類似之方法製造化合物(1c-32)。

[步驟 1-48]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-25)與化合物(1c-19-1)在鹼存在下反應而獲得化合物(1c-32)的步驟。可根據與[步驟 1-39]之方法類似之方法製造化合物(1c-32)。

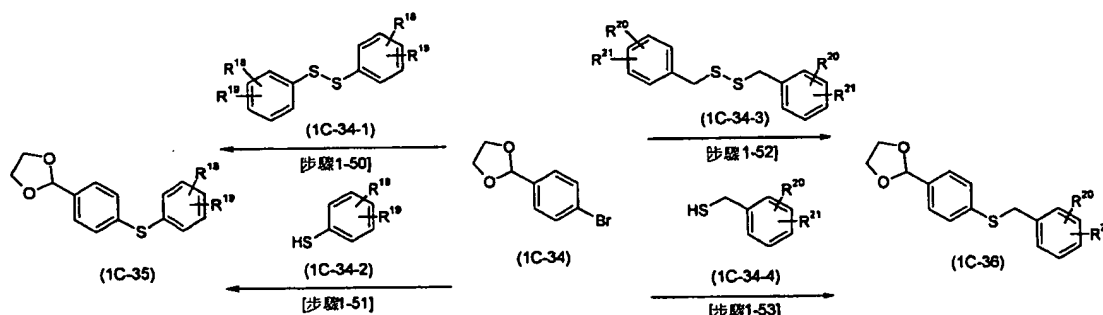
[步驟 1-49]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-26)與化合物(1c-26-1)在鎳催化劑存在下反應而獲得化合物(1c-33)的步驟。此反應

中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之較佳實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃、二噁烷及乙醚。鎳催化劑之實例包括 1,3-雙(二苯基膦基)丙烷氯化鎳(II)、雙(三苯基膦)氯化鎳(II)、1,2-雙(二苯基膦基)乙烷氯化鎳(II)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵氯化鎳(II)或其類似物。化合物(1c-26-1)以化合物(1c-26)計係以 1 至 2 當量之量使用，且鎳催化劑以化合物(1c-26)計係以 0.02 至 0.2 當量之量使用。反應溫度為 -10°C 至 80°C ，且反應時間為 30 分鐘至 12 小時。

此外，如下文所述，當 M^1 為鋅原子時，可於原位製備化合物(1c-26-1)並用於反應中。[步驟 1-49]中之反應可藉由使用苯甲基鹵化物及活性鋅於原位合成化合物(1c-26-1)來進行。在此情況下，活性鋅以苯甲基鹵化物計係以 1 至 1.3 當量之量使用。用於獲得化合物(1c-26-1)之反應溫度為 -10°C 至室溫，較佳為 -5°C 至 10°C ，且反應時間為 1 小時至 10 小時。

[製造方法 1-3-6] 用於製造化合物(1c-2)之方法 1：



(其中 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 及 R^{21} 表示鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基。)

為市售產品之化合物(1c-34)、化合物(1c-34-1)、化合物(1c-34-2)、化合物(1c-34-3)及化合物(1c-34-4)可以原樣使用，或其亦可以已知方法自市售產品製造。

[步驟 1-50]

此步驟為其中藉由以金屬原子取代化合物(1c-34)中之鹵素原子而將化合物(1c-34)轉化成有機金屬化合物且隨後與化合物(1c-34-1)反應來獲得化合物(1c-35)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之較佳實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚。有機金屬化合物之實例包括藉由應用鹼(諸如正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰、二異丙基鋰或其類似物)而獲得之有機鋰化合物。製備有機鋰化合物之溫度為 -78°C 至室溫，較佳為 -78°C 至 -40°C 。鹼以化合物(1c-34)計係以1至1.5當量之量使用。反應時間為30分鐘至24小時。化合物(1c-34-1)以化合物(1c-34)計係以1至2當量之量使用。使有機金屬化合物與化合物(1c-34-1)反應之溫度為 -78°C 至室溫，且反應時間為5分鐘至12小時。

[步驟 1-51]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-34)與化合物(1c-34-2)在鹼存在下反應而獲得化合物(1c-35)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；

醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；二甲亞碸；上述溶劑之混合溶劑或其類似物。鹼之實例包括氫化鈉、第三丁醇鉀、乙醇鈉、甲醇鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈉或其類似物。鹼以化合物(1c-34)計係以1至5當量之量使用。化合物(1c-34-2)以化合物(1c-34)計係以1至2當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為5分鐘至24小時。

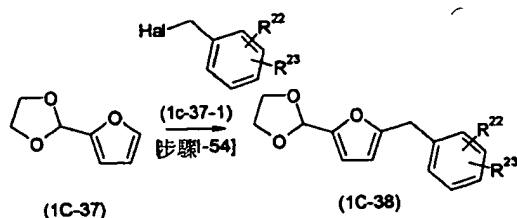
[步驟 1-52]

此步驟為其中藉由以金屬原子取代化合物(1c-34)中之鹵素原子而將化合物(1c-34)轉化成有機金屬化合物且隨後與化合物(1c-34-3)反應來獲得化合物(1c-36)的步驟。可根據與[步驟 1-50]之方法類似之方法製造化合物(1c-36)。

[步驟 1-53]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-34)與化合物(1c-34-4)在鹼存在下反應而獲得化合物(1c-36)的步驟。可根據與[步驟 1-51]之方法類似之方法製造化合物(1c-36)。

[製造方法 1-3-7] 用於製造化合物(1c-2)之方法 2：



(其中 Hal 係如上文所定義； R^{22} 及 R^{23} 表示鹵素原子、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基。)

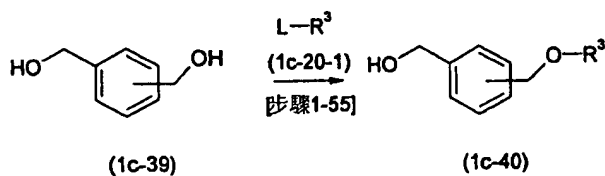
為市售產品之化合物(1c-37)及化合物(1c-37-1)可以原樣

使用，或其可以已知方法自市售產品製造。

[步驟 1-54]

此步驟為其中藉由以金屬原子取代化合物(1c-37)中之5位氫原子而將化合物(1c-37)轉化成有機金屬化合物且隨後與化合物(1c-37-1)反應來獲得化合物(1c-38)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之較佳實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚。有機金屬化合物之實例包括藉由應用鹼(諸如正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰、二異丙基鋰或其類似物)而獲得之有機鋰化合物。製備有機鋰化合物之溫度為 -78°C 至室溫，較佳為 -78°C 至 -40°C 。鹼以化合物(1c-37)計係以1至1.5當量之量使用。反應時間為30分鐘至24小時。化合物(1c-37-1)以化合物(1c-37)計係以1至2當量之量使用。使有機金屬化合物與化合物(1c-37-1)反應之溫度為 -78°C 至室溫。反應時間為5分鐘至12小時。

[製造方法 1-3-8] 用於製造化合物(1c-3)之方法 1：



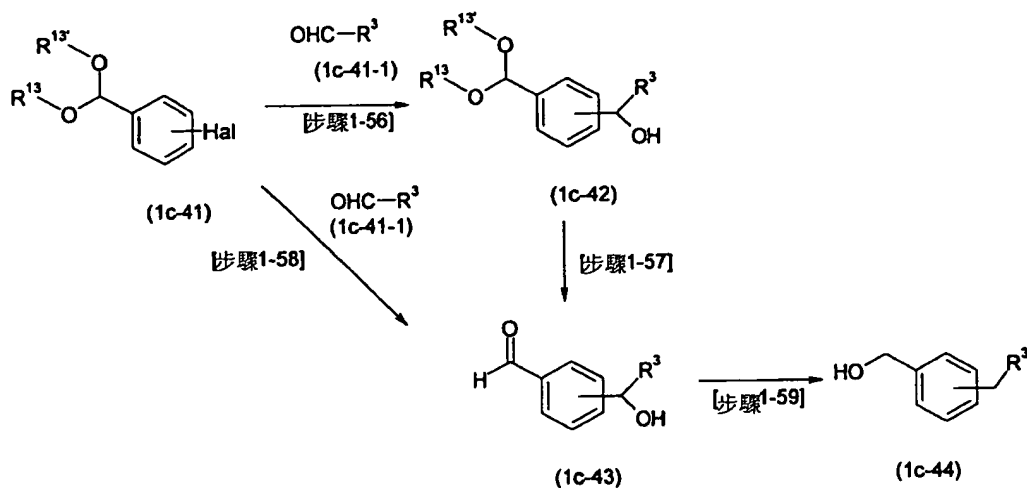
(其中 R^3 及 L 係如上文所定義。)

化合物(1c-39)及化合物(1c-20-1)可為市售產品或亦可以熟知方法自市售產品製造。

[步驟 1-55]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-39)與化合物(1c-20-1)反應而獲得化合物(1c-40)的步驟。化合物(1c-20-1)以化合物(1c-39)計係以0.2至1.0當量之量使用。可根據與[步驟1-38]之方法類似之方法製造化合物(1c-40)。

[製造方法1-3-9] 用於製造化合物(1c-3)之方法2：



(其中R³、R¹³、R^{13'}及Hal係如上文所定義。)

化合物(1c-41)及化合物(1c-41-1)可為市售產品或亦可以熟知方法自市售產品製造。

[步驟1-56]

此步驟為其中用金屬原子置換化合物(1c-41)中之鹵素原子以獲得有機金屬化合物，隨後使該化合物與化合物(1c-41-1)反應以獲得化合物(1c-42)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。用於將化合物(1c-41)轉化成有機金屬化合物之試劑的實例包括正丁

基鋰、第二丁基鋰、乙基溴化鎂、乙基氯化鎂、異丙基氯化鎂、鎂、鋅及其類似物。用於將化合物(1c-41)轉化成有機金屬化合物之試劑以化合物(1c-41)計係以1至3當量之量使用。化合物(1c-41-1)以化合物(1c-41)計係以1至2當量之量使用。用於將化合物(1c-41)轉化成有機金屬化合物之反應的反應溫度為 -78°C 至回流溫度，且反應時間為10分鐘至12小時。添加化合物(1c-41-1)之反應的反應溫度為 -78°C 至室溫，且反應時間為10分鐘至6小時。

[步驟 1-57]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-42)之縮醛去保護而獲得化合物(1c-43)的步驟。化合物(1c-43)係根據與[步驟 1-16]之方法類似之方法製造。

[步驟 1-58]

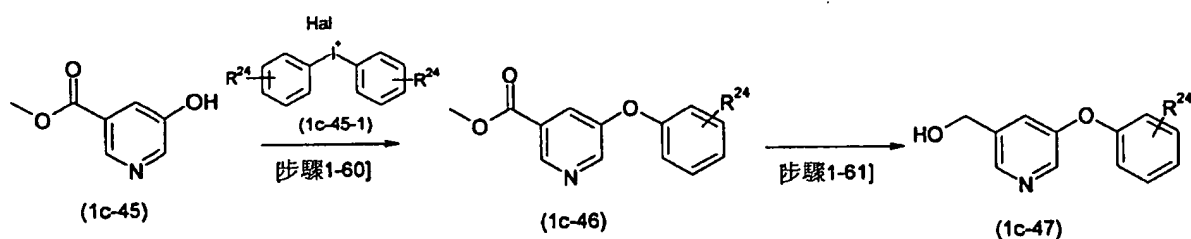
此步驟為其中藉由使化合物(1c-41)與化合物(1c-41-1)反應而獲得化合物(1c-43)的步驟。在此步驟中，化合物(1c-42)係根據與[步驟 1-56]之方法類似之方法獲得，此後在反應系統中或在反應逐漸完成階段添加酸以獲得化合物(1c-43)。此反應中所使用之酸的實例包括無機酸，諸如氫氟酸、硫酸及氫溴酸；有機酸，諸如檸檬酸、三氟乙酸及對甲苯磺酸；酸性矽膠及其類似物。酸以化合物(1c-41)計可以催化量至溶劑量之量使用。反應溫度為 0°C 至溶劑之回流溫度，且反應時間為5分鐘至24小時。

[步驟 1-59]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-43)還原而獲得化合物

(1c-44)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；及其類似物。還原劑之實例包括氫化鋁鋰-氯化鋁及其類似物。氫化鋁鋰以化合物(1c-43)計係以2至6當量之量使用。氯化鋁以化合物(1c-43)計係以2至9當量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至48小時。

[製造方法1-3-10] 用於製造化合物(1c-3)之方法3：



(其中 Hal 係如上文所定義；R²⁴ 表示氫原子、鹵素、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基或其類似物。)

為市售產品之化合物(1c-45)及化合物(1c-45-1)可以原樣使用，或其亦可以已知方法自市售產品製造。

[步驟1-60]

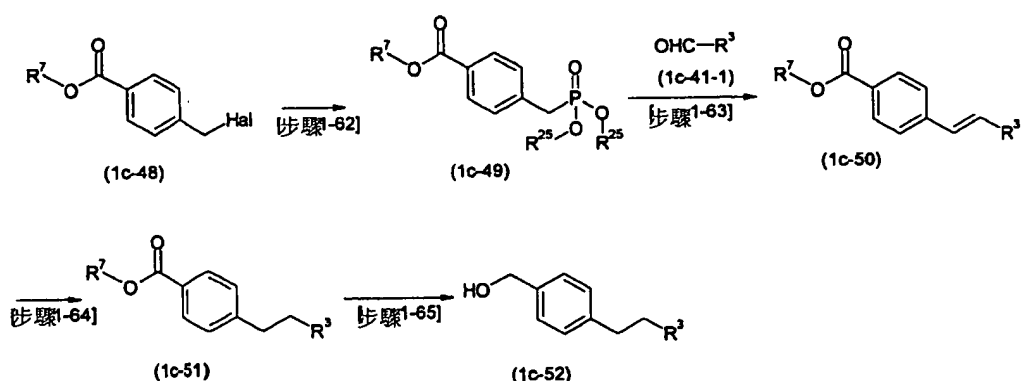
此步驟為其中藉由使化合物(1c-45)與化合物(1c-45-1)反應而獲得化合物(1c-46)的步驟。可藉由例如在鹼(諸如第三丁醇鉀)存在下使化合物(1c-45)與化合物(1c-45-1)例如於溶劑(諸如四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺或二甲亞砜)中反應來獲得化合物(1c-46)。化合物(1c-45-1)以化合物(1c-45)計係以1至1.5當量之量使用。鹼以化合物(1c-45)計係以

1至1.5當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度。反應時間為30分鐘至24小時。

[步驟1-61]

此步驟為其中藉由還原化合物(1c-46)而獲得化合物(1c-47)的步驟。可根據與[步驟1-4]之方法類似之方法製造化合物(1c-47)。

[製造方法1-3-11] 用於製造化合物(1c-3)之方法4：



(其中 R^3 、 R^7 及Hal係如上文所定義；此外， R^{25} 表示 C_{1-6} 烷基。)

為市售產品之化合物(1c-48)及化合物(1c-41-1)可以原樣使用，或其可以已知方法自市售產品製造。

[步驟1-62]

此步驟為其中藉由以磷原子取代化合物(1c-48)之鹵素原子而獲得化合物(1c-49)的步驟。此反應係藉由使化合物(1c-48)及亞磷酸三烷酯在溶劑中或在不存在溶劑之情況下混合併加熱來進行。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括芳族烴溶劑，諸如甲苯及二甲

苯或上述溶劑之混合溶劑。亞磷酸三烷酯以化合物(1c-48)計可以1至1.2當量之量使用。反應溫度為100°C至150°C，且反應時間為30分鐘至2小時。

[步驟1-63]

此步驟為其中藉由將鹼添加至化合物(1c-49)中且隨後與化合物(1c-41-1)反應而獲得化合物(1c-50)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及1,4-二噁烷；醯胺溶劑，諸如二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；或上述溶劑之混合溶劑。鹼之實例包括金屬氫化物，諸如氫化鈉及氫化鉀；金屬醇化物，諸如甲醇鈉及第三丁醇鉀。化合物(1c-41-1)以化合物(1c-49)計係以1至2當量之量添加。反應溫度為室溫至80°C，且反應時間為30分鐘至12小時。

[步驟1-64]

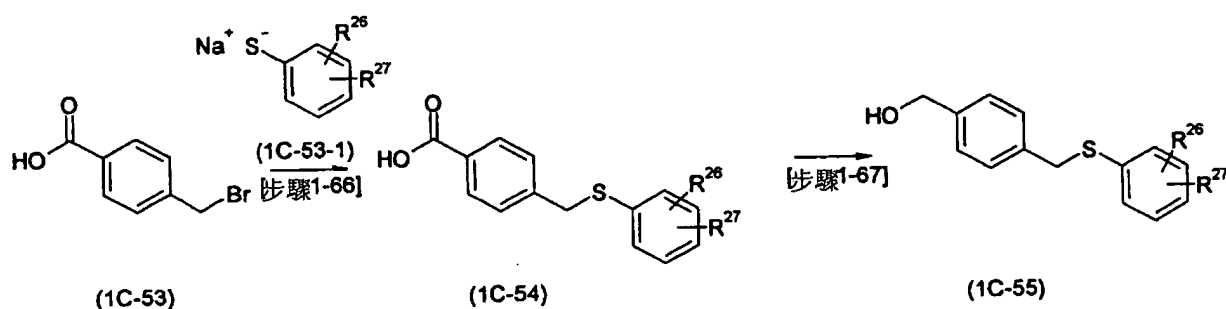
此步驟為其中使化合物(1c-50)之雙鍵氫化以產生化合物(1c-51)的步驟。此步驟為在氫氣氛下且使用金屬催化劑使化合物(1c-50)在溶劑中進行氫加成的反應。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及1,4-二噁烷；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；酯溶劑，諸如乙酸乙酯；或上述溶劑之混合溶劑。金屬催化劑之實例包括氧化鈮(II)、氫氧化鈮、氧化鈷(IV)、雷尼鎳或其類似物。金屬催化劑以化合物(1c-50)計係以催

化量至過量之量使用。反應溫度為室溫至80°C，且反應時間為5分鐘至24小時。反應壓力為1個大氣壓至4個大氣壓。

[步驟1-65]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-51)之酯基還原而獲得醇產物(1c-52)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如乙醚及四氫呋喃；芳族烴溶劑，諸如甲苯及二甲苯；或上述溶劑之混合溶劑。還原劑之實例包括硼氫化鈉、氫化鋁鋰、二異丁基氫化鋁或其類似物。還原劑以化合物(1c-51)計可以0.5至2當量之量添加。反應溫度為-20°C至溶劑之回流溫度，且反應時間為10分鐘至24小時。

[製造方法1-3-12] 用於製造化合物(1c-3)之方法5：



(其中R²⁶及R²⁷表示鹵素原子、C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基。)

為市售產品之化合物(1c-53)及化合物(1c-53-1)可以原樣使用，或其可以已知方法自市售產品製造。

[步驟1-66]

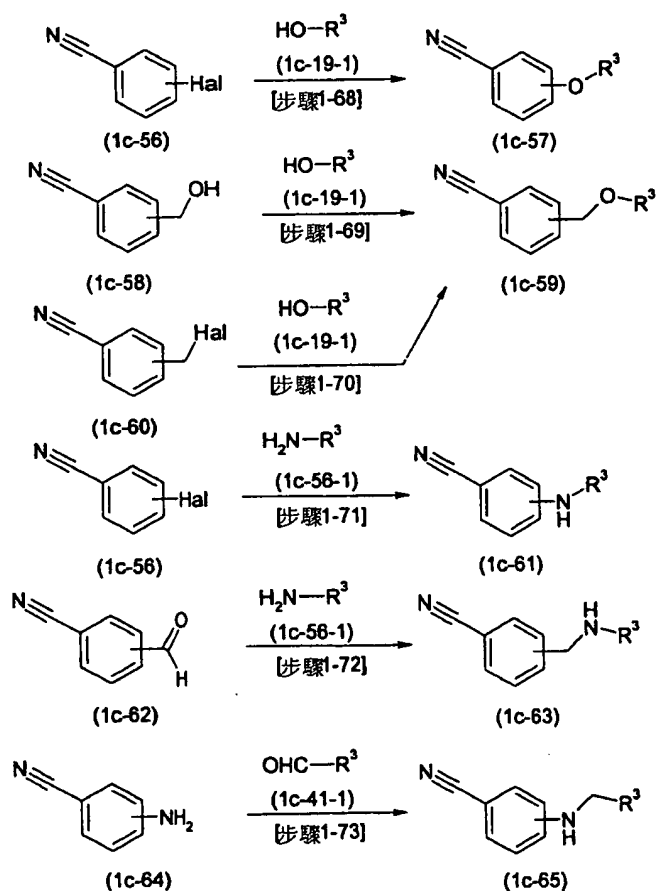
此步驟為其中藉由使化合物(1c-53)與化合物(1c-53-1)反

應而獲得化合物(1c-54)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醇溶劑，諸如乙醇及甲醇，或其類似物。化合物(1c-53-1)以化合物(1c-53)計係以1至2當量之量使用。反應溫度為回流溫度，且反應時間為30分鐘至12小時。

[步驟1-67]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-54)還原而獲得化合物(1c-55)的步驟。可根據與[步驟1-4]之方法類似之方法製造化合物(1c-55)。

[製造方法1-3-13] 用於製造化合物(1c-4)之方法1：



(其中 R³ 及 Hal 係如上文所定義。)

為市售產品之化合物(1c-56)、化合物(1c-58)、化合物(1c-60)、化合物(1c-62)、化合物(1c-64)、化合物(1c-19-1)、化合物(1c-41-1)及化合物(1c-56-1)可以原樣使用，或其亦可以熟知方法自市售產品製造。

[步驟 1-68]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-56)與化合物(1c-19-1)在鹼存在下反應而獲得化合物(1c-57)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中所使用之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃；醃胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醃胺及N-甲基吡咯啉酮；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；及二甲亞碸；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鹼之實例包括氫化鈉、第三丁醇鉀、乙醇鈉、甲醇鈉、N,N-二異丙基乙胺、三乙胺、氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸鉀、碳酸鈉及其類似物。鹼以化合物(1c-19-1)計係以1至5當量之量使用。化合物(1c-19-1)以化合物(1c-56)計係以1當量至溶劑量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為30分鐘至48小時。

[步驟 1-69]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-58)與化合物(1c-19-1)反應而獲得化合物(1c-59)的步驟。可根據與[步驟 1-37]之方法類似之方法製造化合物(1c-59)。

[步驟 1-70]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-60)與化合物(1c-19-1)反

應而獲得化合物(1c-59)的步驟。可根據與[步驟1-36]之方法類似之方法獲得化合物(1c-59)。

[步驟1-71]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-56)與化合物(1c-56-1)在鈹催化劑存在下反應而獲得化合物(1c-61)的步驟。亦可將膦配位基添加至反應系統中以獲得良好結果。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；芳族烴溶劑，諸如甲苯及二甲苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；及二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鈹催化劑之實例包括乙酸鈹(II)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈹(0)、二氯雙(三苯基膦)鈹(II)、二氯雙(三鄰甲苯基膦)鈹(II)、雙(三第三丁基膦)鈹(0)、肆(三苯基膦)鈹(0)、戊二烯酮鈹(0)及其類似物。膦配位基之實例包括三苯基膦、三鄰甲苯基膦、三第三丁基膦、二苯基膦基二茂鐵、2-二環己基膦基聯苯、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(BINAP)及其類似物。鹼之實例包括第三丁醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、磷酸鉀及其類似物。化合物(1c-56-1)以化合物(1c-56)計係以1當量至過量之量使用。鈹催化劑以化合物(1c-56)計係以0.01至0.3當量之量使用。膦配位基以化合物(1c-56)計係以0.01至1.2當量之量使用。鹼以化合物(1c-56)計係以1至4當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫

度，且反應時間為30分鐘至72小時。

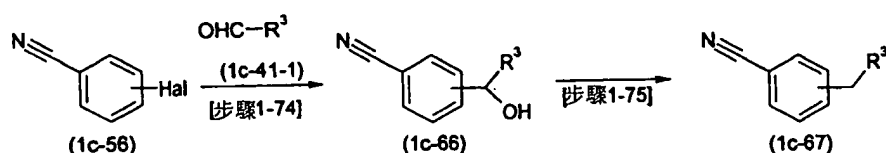
[步驟1-72]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-62)與化合物(1c-56-1)反應的還原胺化而獲得化合物(1c-63)的步驟。亦可添加乙酸以促進反應。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。此反應中之溶劑的實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；及二氯甲烷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。還原劑之實例包括氫化鋁鋰、硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉、2-甲基吡啶硼烷及其類似物。化合物(1c-56-1)以化合物(1c-62)計係以1至2當量之量使用。還原劑以化合物(1c-62)計係以0.5至2當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為10分鐘至24小時。

[步驟1-73]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-64)與化合物(1c-41-1)反應之還原胺化來獲得化合物(1c-65)的步驟。可根據與[步驟1-72]之方法類似之方法製造化合物(1c-65)。

[製造方法1-3-14] 用於製造化合物(1c-4)之方法2：



(其中R³及Hal係如上文所定義。)

為市售產品之化合物(1c-56)及化合物(1c-41-1)可以原樣

使用，或化合物(1c-56)及化合物(1c-41-1)亦可以熟知方法自市售產品製造。

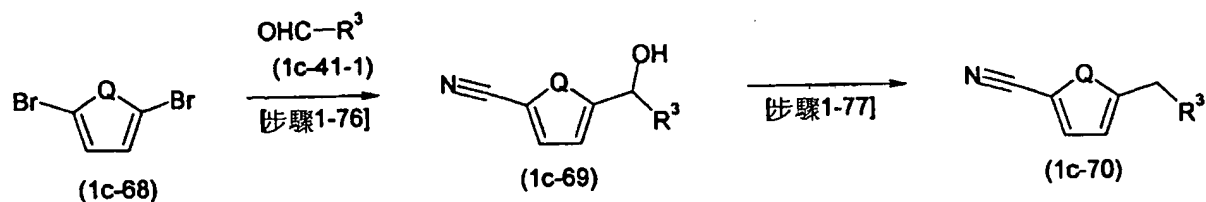
[步驟 1-74]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-56)與化合物(1c-41-1)反應而獲得化合物(1c-66)的步驟。可根據與[步驟 1-56]之方法類似之方法製造化合物(1c-66)。

[步驟 1-75]

此步驟為其中藉由用碘代三甲基矽烷還原化合物(1c-66)而獲得化合物(1c-67)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑(諸如四氫呋喃)及乙腈、二氯甲烷及其類似物，較佳為二氯甲烷及乙腈。碘代三甲基矽烷以化合物(1c-66)計係以2至10當量之量使用，反應溫度為0°C至60°C，且反應時間為5分鐘至6小時。該反應中所使用之碘代三甲基矽烷可為市售產品，或可在使用時藉由在室溫下使碘化鈉與氯代三甲基矽烷於乙腈中反應來製備。

[製造方法 1-3-15] 用於製造化合物(1c-4)之方法 3：



(其中 R³ 係如上文所定義，且 Q 表示硫原子及氧原子。)

為市售產品之化合物(1c-68)及化合物(1c-41-1)可以原樣

使用，或其亦可以熟知方法自市售產品製造。

[步驟 1-76]

此步驟以下步驟：其中使用有機金屬試劑使化合物(1c-68)中之一個溴原子陰離子化，使其與化合物(1c-41-1)反應，隨後藉由在同一容器中添加另一有機金屬試劑使化合物(1c-68)中之另一溴原子陰離子化，隨後使其與氰化試劑反應以獲得化合物(1c-69)。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。有機金屬試劑之實例包括正丁基鋰、第二丁基鋰及其類似物。氰化試劑之較佳實例包括對甲苯磺醯氰。有機金屬試劑以化合物(1c-68)計係以2至3當量之總量使用。化合物(1c-41-1)以化合物(1c-68)計係以1至1.5當量之量使用。氰化試劑以化合物(1c-68)計係以1至1.5當量之量使用。反應溫度為-78°C至室溫，且反應時間為10分鐘至24小時。

[步驟 1-77]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-69)還原而獲得化合物(1c-70)的步驟。可根據與[步驟 1-75]之方法類似之方法製造化合物(1c-70)。

[製造方法 1-3-16] 用於製造化合物(1c-5)之方法 1：



(其中 R^3 係如上文所定義。)

化合物(1c-66)可以熟知方法自市售產品製造，或可根據與[步驟1-74]之方法類似之方法製造化合物(1c-66)。

[步驟1-78]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-66)還原而獲得化合物(1c-71)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；及其類似物。還原劑之實例包括氫化鋁鋰-氯化鋁。氫化鋁鋰以化合物(1c-66)計係以3至8當量之量使用。氯化鋁以化合物(1c-66)計係以3至10當量之量使用。反應溫度為 0°C 至回流溫度，且反應時間為10分鐘至48小時。

[製造方法1-3-17] 製造化合物(1c-5)之方法2：



(其中 R^3 及 Q 係如上文所定義。)

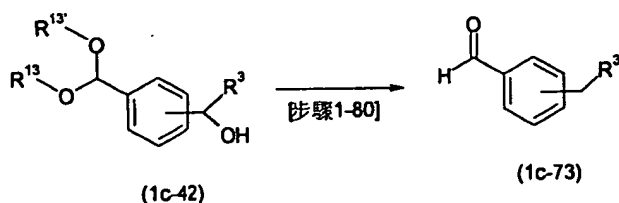
化合物(1c-69)可以熟知方法自市售產品製造，或可根據與[步驟1-76]之方法類似之方法製造化合物(1c-69)。

[步驟1-79]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-69)還原而獲得化合物

(1c-72)的步驟。可根據與[步驟1-78]之方法類似之方法製造化合物(1c-72)。

[製造方法1-3-18] 用於製造化合物(1c-6)之方法1：



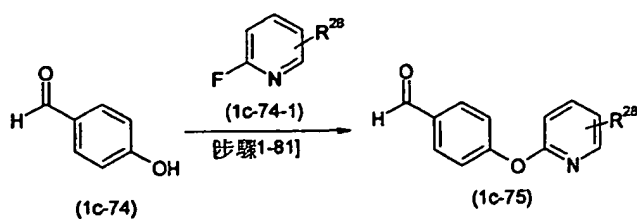
(其中 R^3 、 R^{13} 及 $R^{13'}$ 係如上文所定義。)

化合物(1c-42)可以熟知方法自市售產品製造，或可根據與[步驟1-56]之方法類似之方法製造化合物(1c-42)。

[步驟1-80]

此步驟為其中藉由使用碘代三甲基矽烷同時還原並去保護化合物(1c-42)之縮醛而獲得化合物(1c-73)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑(諸如四氫呋喃)、乙腈、二氯甲烷及其類似物，且較佳為二氯甲烷或乙腈。碘代三甲基矽烷以化合物(1c-42)計可以2至10當量之量使用。反應溫度為 0°C 至 60°C ，且反應時間為5分鐘至6小時。該反應中所使用之碘代三甲基矽烷可為市售產品，或可在使用時藉由在室溫下使碘化鈉與氯代三甲基矽烷於乙腈中反應來製備。

[製造方法1-3-19] 用於製造化合物(1c-6)之方法2：



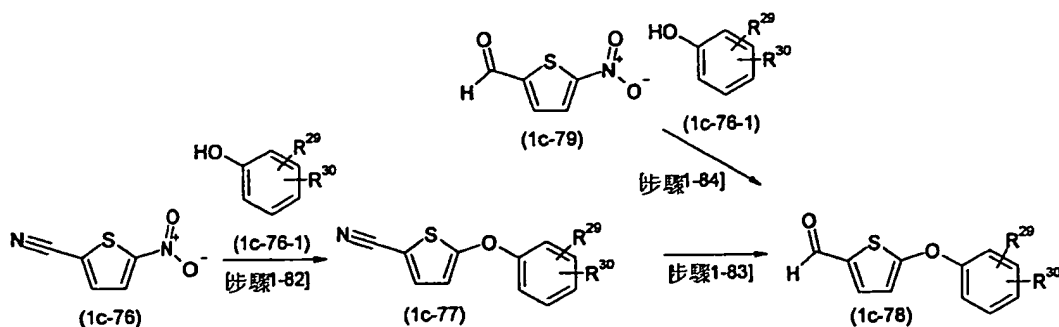
(其中 R^{28} 表示鹵素或 C_{1-6} 烷基。)

為市售產品之化合物(1c-74)及化合物(1c-74-1)可以原樣使用，或其可以已知方法自市售產品製造。

[步驟 1-81]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-74)與化合物(1c-74-1)在鹼存在下反應而獲得化合物(1c-75)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及1,4-二噁烷；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醃胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醃胺及N-甲基吡咯啉酮；二甲亞砜；上述溶劑之混合溶劑或其類似物。鹼之實例包括氫化鈉、第三丁醇鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸氫鈉、碳酸鉀或其類似物。化合物(1c-74)以化合物(1c-74-1)計係以0.5至2當量之量使用。鹼以化合物(1c-74-1)計係以0.5至5當量之量使用。反應溫度為 100°C 至 170°C ，且反應時間為30分鐘至12小時。

[製造方法 1-3-20] 用於製造化合物(1c-6)之方法 3：



(其中 R²⁹ 及 R³⁰ 表示鹵素、C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基。)

為市售產品之化合物 (1c-76)、化合物 (1c-79) 及化合物 (1c-76-1) 可以原樣使用，或其可以已知方法自市售產品製造。

[步驟 1-82]

此步驟為其中藉由使化合物 (1c-76) 與化合物 (1c-76-1) 在鹼存在下反應而獲得化合物 (1c-77) 的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及 1,4-二噁烷；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醃胺溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醃胺及 N-甲基吡咯啉酮；二甲亞碸；上述溶劑之混合溶劑或其類似物。鹼之實例包括氫化鈉、第三丁醇鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸氫鈉、碳酸鉀或其類似物。化合物 (1c-76-1) 以化合物 (1c-76) 計係以 1 至 2 當量之量使用。鹼以化合物 (1c-76) 計係以 2 至 3 當量之量使用。反應溫度為室溫至 80°C，且反應時間為 30 分鐘至 72 小時。

[步驟 1-83]

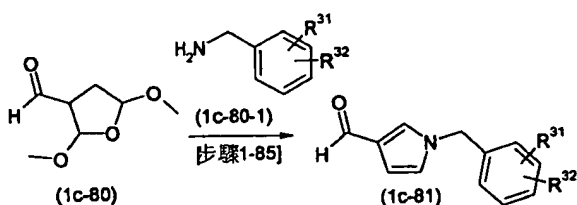
此步驟為其中藉由使化合物 (1c-77) 之氰基還原而獲得化

合物(1c-78)的步驟。可根據與[步驟1-18]之方法類似之方法製造化合物(1c-78)。

[步驟1-84]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-79)與化合物(1c-76-1)在鹼存在下反應而獲得化合物(1c-78)的步驟。可根據與[步驟1-82]之方法類似之方法獲得化合物(1c-78)。

[製造方法1-3-21] 用於製造化合物(1c-6)之方法4：



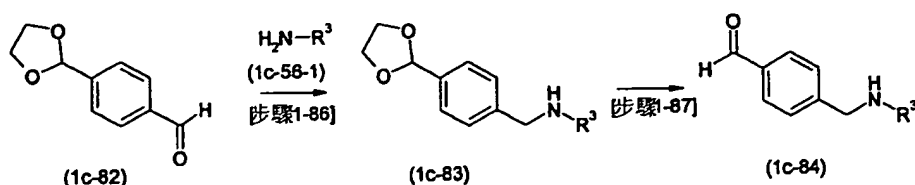
(其中 R^{31} 及 R^{32} 表示鹵素、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基。)

為市售產品之化合物(1c-80)及化合物(1c-80-1)可以原樣使用，或其可以已知方法自市售產品製造。

[步驟1-85]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-80)與化合物(1c-80-1)反應而獲得化合物(1c-81)的步驟。溶劑之實例包括乙酸或其類似物。化合物(1c-80-1)以化合物(1c-80)計係以1當量之量使用。反應溫度為 50°C 至 110°C ，且反應時間為5分鐘至1小時。

[製造方法1-3-22] 用於製造化合物(1c-6)之方法5：



(其中 R^3 係如上文所定義。)

為市售產品之化合物 (1c-82) 及化合物 (1c-56-1) 可以原樣使用，或其可以已知方法自市售產品製造。

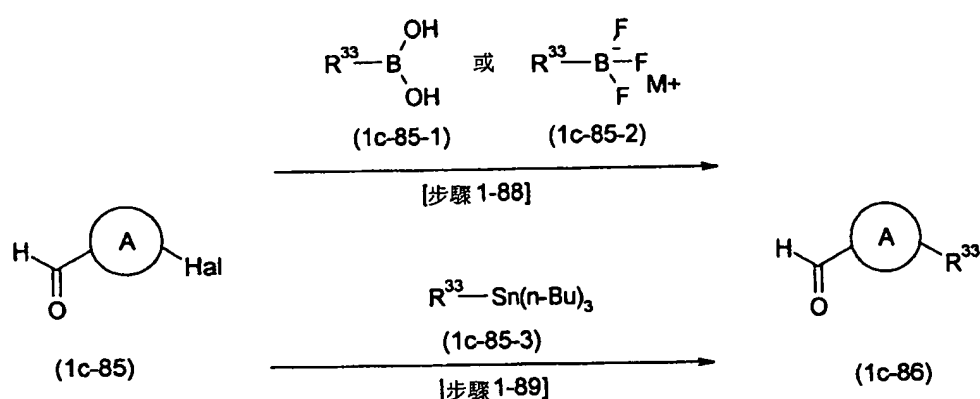
[步驟 1-86]

此步驟為其中藉由進行化合物 (1c-82) 及化合物 (1c-56-1) 之還原胺化而獲得化合物 (1c-83) 的步驟。可根據與 [步驟 1-72] 之方法類似之方法製造化合物 (1c-83)。

[步驟 1-87]

此步驟為其中藉由添加酸使化合物 (1c-83) 中之縮醛去保護而獲得化合物 (1c-84) 的步驟。可根據與 [步驟 1-16] 之方法類似之方法製造化合物 (1c-84)。

[製造方法 1-3-23] 用於製造化合物 (1c-6) 之方法 6：



(其中環 A 及 Hal 係如上文所定義； R^{33} 表示分別可具有 1 或 2 個選自取代基群組 α^1 之取代基之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基或 5 員或 6 員環雜芳基； M^+ 表示鉀陽離子及鈉陽離

子。

[取代基群組 α^1]

氟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基及 C_{3-8} 環烷基)

為市售產品之化合物(1c-85)、化合物(1c-85-1)、化合物(1c-85-2)及化合物(1c-85-3)可以原樣使用，或其亦可以已知方法自市售產品製造。

[步驟 1-88]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-85)與化合物(1c-85-1)或化合物(1c-85-2)在鈀催化劑及鹼存在下反應而獲得化合物(1c-86)的步驟。亦可添加諸如氯化鋰之無機鹽、諸如四丁基氯化銨之銨鹽或膦配位基以獲得良好結果。此反應可在諸如氮氣及氫氣之惰性氣體氣氛下進行。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；芳族烴溶劑，諸如甲苯及二甲苯；醃胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醃胺及N-甲基吡咯啉酮；二甲亞碲；水；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鈀催化劑之實例包括乙酸鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)、鈀碳、雙(三第三丁基膦)鈀(0)、1,1'-雙(二苯基膦基二茂鐵)二氯鈀(II)或其類似物。膦配位基之實例包括三苯基膦、三鄰甲苯基膦、三第三丁基膦、三環己基膦、二苯基膦基二茂鐵、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯、2-二環己基膦

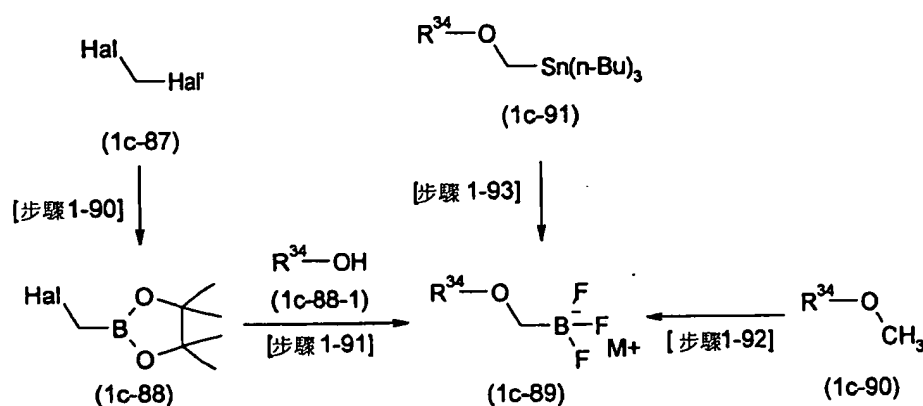
基-2',4',6'-三異丙基聯苯、2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯、2-二第三丁基膦基聯苯、2-二環己基膦基聯苯、2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯、2-二第三丁基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘、1,2-雙(二苯基膦基)乙烷、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷或其類似物。鹼之實例包括碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、氟化鉀、氟化銨、磷酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋇、氫氧化鉀或其類似物。化合物(1c-85-1)或化合物(1c-85-2)以化合物(1c-85)計係以1至3當量之量使用。鈀催化劑以化合物(1c-85)計係以0.01至0.25當量之量使用。膦配位基以化合物(1c-85)計係以0.01至1當量之量使用。諸如氯化鋰之無機鹽或諸如四丁基氯化銨之銨鹽係以0.5至2當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為10分鐘至72小時。

[步驟 1-89]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-85)與化合物(1c-85-3)在鈀催化劑下反應而獲得化合物(1c-86)的步驟。亦可添加諸如氯化鋰之無機鹽、諸如四丁基氯化銨之銨鹽、膦配位基或銅試劑以獲得良好結果。此反應可在諸如氮氣及氫氣之惰性氣體氣氛下進行。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；芳族烴溶劑，諸如甲苯及二甲苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；二甲亞砷；上

述溶劑之混合溶劑或其類似物。鈮催化劑之實例包括乙酸鈮(II)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈮(0)、二氯雙(三苯基膦)鈮(II)、二氯雙(三鄰甲苯基膦)鈮(II)、雙(三第三丁基膦)鈮(0)、肆(三苯基膦)鈮(0)、1,1'-雙(二苯基膦基二茂鐵)二氯鈮(II)或其類似物。膦配位基之實例包括三苯基膦、三鄰甲苯基膦、三第三丁基膦、二苯基膦基二茂鐵或其類似物。銅試劑之實例包括碘化銅(I)、溴化銅(I)、氯化銅(I)或其類似物。化合物(1c-85-3)以化合物(1c-85)計係以1至3當量之量使用。鈮催化劑以化合物(1c-85)計係以0.01至0.25當量之量使用。膦配位基以化合物(1c-85)計係以0.01至1當量之量使用。銅試劑以化合物(1c-85)計係以0.1至3當量之量使用。諸如氯化鋰之無機鹽或諸如四丁基氯化銨之銨鹽係以0.5至2當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為10分鐘至72小時。

[製造方法 1-3-24] 用於製造化合物(1c-85-2)之方法：



(其中 Hal 及 Hal' 各獨立地表示鹵素原子； R^{34} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷

基；M⁺表示鉀陽離子及鈉陽離子。)

為市售產品之化合物(1c-87)、化合物(1c-88-1)、化合物(1c-90)及化合物(1c-91)可以原樣使用，或其亦可以已知方法自市售產品製造。為市售產品之化合物(1c-91)可以原樣使用，或可以已知方法(例如WO2005/033079 A1，第82-84頁及其類似方法)自市售產品製造。

[步驟1-90]

此步驟為以下步驟：其中藉由使有機金屬試劑與化合物(1c-87)反應以產生陰離子化合物，使該化合物與硼酸酯反應，隨後藉由添加酸中和反應混合物，且最後藉由與諸如四甲基乙二醇之二醇反應來製造化合物(1c-88)。此反應亦可藉由將有機金屬試劑添加至化合物(1c-87)與硼酸酯之混合物中來進行，其中由化合物(1c-87)產生陰離子及與硼酸酯反應係同時發生。此反應亦可在諸如氮及氫之情性氣體氣流或氣氛下進行。化合物(1c-87)之實例包括氯碘甲烷、二溴甲烷、溴碘甲烷或其類似物且較佳為氯碘甲烷及二溴甲烷。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、甲基第三丁基醚、環戊基甲基醚、乙醚、二異丙醚、二丁醚及二環戊醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；脂族烴溶劑，諸如庚烷及己烷；上述溶劑之混合溶劑或其類似物，且較佳為四氫呋喃。硼酸酯之實例包括硼酸三甲酯、硼酸三異丙酯或其類似物，且較佳為硼酸三異丙酯。

有機金屬試劑之實例包括正丁基鋰、第二丁基鋰及其類似物且較佳為正丁基鋰。酸之實例包括甲烷磺酸、對甲苯磺酸、氫氯酸-乙酸乙酯溶液、氫氯酸-甲醇溶液或其類似物，且較佳為甲烷磺酸及氫氯酸-乙酸乙酯溶液。硼酸酯以化合物(1c-87)計可以0.8至1.2當量且較佳以0.9至1當量之量使用。有機金屬試劑以化合物(1c-87)計可以0.8至1.2當量且較佳以0.8至1當量之量使用。在下文所提及之溫度下，將在 -78°C 下由化合物(1c-87)製備之陰離子化化合物與硼酸酯的混合物攪拌1至3小時。在下文所提及之溫度下中和此混合物，隨後添加四甲基乙二醇並在下文所提及之溫度下攪拌10至60分鐘。

[陰離子化化合物與硼酸酯反應期間之反應溫度]

在 0°C 至室溫下且較佳在室溫下攪拌陰離子化化合物與硼酸酯之混合物。

[中和反應及與二醇反應期間之反應溫度]

中和反應及添加二醇之過程中的溫度為 -20°C 至室溫且較佳為 0°C 。添加二醇後之溫度為 0°C 至室溫且更佳為室溫。

[步驟1-91]

此步驟為其中使藉由使化合物(1c-88-1)與鹼反應所產生之陰離子化化合物與化合物(1c-88)反應隨後與氟化氫鹽(氟化氫鉀或氟化氫鈉)反應以獲得化合物(1c-89)的步驟。此步驟亦可藉由添加催化量之碘化合物(諸如碘化鉀及四丁基碘化銨)來進行。此反應亦可在諸如氮或氫之惰性氣

體氣流或氣氛下進行。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、甲基第三丁基醚、環戊基甲基醚、乙醚、二異丙醚、二丁醚及二環戊醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；二甲亞砜；上述溶劑之混合溶劑或其類似物，且較佳為四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺。鹼之實例包括氫化鈉、雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀、氫化鉀，且較佳為氫化鈉及雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀。化合物(1c-88-1)以化合物(1c-88)計可以1至5當量且較佳以2至3當量之量使用。上文所提及之鹼以化合物(1c-88)計可以1至5當量且較佳以2至3當量之量使用。上文所提及之氟化氫鹽以化合物(1c-88)計可以2至8當量且較佳以3至5當量之量使用。

在下文所提及之溫度攪拌下，化合物(1c-88-1)陰離子化反應之反應時間較佳為30至60分鐘；且將化合物(1c-88)添加至混合物中之後，在下文所提及之溫度攪拌下，反應時間為1至12小時。將氟化氫鹽添加至反應混合物中後，在下文所提及之溫度下，用於攪拌之反應時間為10至120分鐘。

[陰離子化反應期間之反應溫度]

添加鹼之過程中的溫度為0°C至室溫，更佳為0°C。添加鹼後之溫度為0°C至70°C，更佳為室溫至50°C。

[陰離子化化合物與化合物(1c-88)反應期間之反應溫度]

添加化合物(1c-88)之過程中的溫度為0°C至室溫且更佳為0°C。添加化合物(1c-88)後之溫度為室溫至100°C，更佳為室溫至70°C。

[添加氟化氫鹽之過程中的反應溫度]

添加試劑之過程中的溫度為0°C至室溫且更佳為0°C。添加試劑後之溫度為0°C至室溫且更佳為室溫。

[步驟1-92]

此步驟為其中使藉由使有機金屬試劑與化合物(1c-90)反應所產生之陰離子化化合物與硼酸酯反應隨後與氟化氫鹽(氟化氫鉀或氟化氫鈉或其類似物)反應以獲得化合物(1c-89)的步驟。在此步驟中，反應可在溶劑中進行或使用大量化合物(1c-90)作為溶劑進行。此外，此步驟可在鹼存在下進行。此步驟可根據通用方法(例如Jikkenkagakukoza 18之第5版(第20至23頁)，Tetrahedron Letters，第24卷，第31期，第3165-3168頁，及其類似方法)進行。此反應亦可在諸如氮或氫之惰性氣體氣流或氣氛下進行。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括脂族烴溶劑，諸如庚烷及己烷或其類似物。較佳使用大量化合物(1c-90)作為溶劑。有機金屬試劑之實例包括第三丁基鋰、第二丁基鋰或其類似物，且較佳為第二丁基鋰。鹼之實例包括第三丁醇鉀、第二丁醇鉀、甲醇鉀或其類似物，較佳為第三丁醇鉀。在-75°C至-60°C(較佳為-75°C至-70°C)下，將有機金屬試劑添加至化合物(1c-90)與溶劑之混合物

中，隨後在 -20°C 至 0°C （較佳為 -10 至 -5°C ）下攪拌混合物5至30分鐘（較佳為5至10分鐘）。隨後，在 -75°C 至 -70°C 下，將硼酸酯添加至混合物中，接著在 10°C 至室溫（較佳為室溫）下攪拌混合物10至60分鐘（較佳10至30分鐘）。在 0°C 至 5°C 下，將氟化氫鹽添加至混合物中，隨後在相同溫度下添加水，將反應混合物溫至室溫以獲得化合物(1c-89)。化合物(1c-90)較佳以有機金屬試劑計係以溶劑量使用。鹼以有機金屬試劑計可較佳以0.6至1當量之量使用。硼酸酯以有機金屬試劑計可以1至2當量且較佳以1至1.8當量之量使用。上文所提及之氟化氫鹽以上文所提及之硼酸酯化合物計可以3至10當量且較佳以3至5當量之量使用。

[步驟1-93]

此步驟為其中使藉由使有機金屬試劑與化合物(1c-91)反應所產生之陰離子化化合物與硼酸酯(硼酸三異丙酯、硼酸三甲酯、2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷或其類似物)反應隨後與氟化氫鹽(氟化氫鉀或氟化氫鈉或其類似物)反應以獲得化合物(1c-89)的步驟。此反應亦可在諸如氮或氫之惰性氣體氣流或氣氛下進行。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、甲基第三丁基醚、環戊基甲基醚、乙醚、二異丙醚、二丁醚及二環戊醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；脂族烴溶劑，諸如庚烷及己烷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物，且較佳為四氫

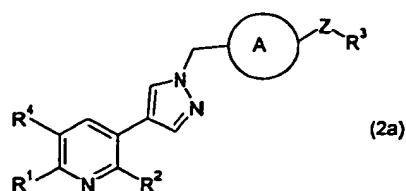
味喃。上文所提及之有機金屬試劑之實例包括正丁基鋰、第二丁基鋰、甲基鋰或其類似物，且較佳為正丁基鋰。化合物(1c-89)可由下文所述之兩種方法獲得。若因(諸如)由有機金屬試劑與化合物(1c-91)反應所產生之陰離子不穩定而使得難以進行反應(i)，則較佳進行反應(ii)。

(i)在溶劑中，於 -75°C 至 -60°C (較佳為 -75°C 至 -70°C)下將有機金屬試劑及化合物(1c-91)攪拌30至120分鐘(較佳為30至60分鐘)。隨後，在 -75°C 至 -70°C 下，將硼酸酯添加至混合物中，此後在 0°C 至室溫(較佳為 0°C 至 5°C)下攪拌混合物10至120分鐘(較佳20至80分鐘)。在 0°C 至 5°C 下，將氟化氫鹽添加至混合物中，隨後在相同溫度下添加水，並將反應混合物溫至室溫以獲得化合物(1c-89)。

(ii)在溶劑中，於 -75°C 至 -60°C (較佳為 -75°C 至 -70°C)下，將有機金屬試劑添加至硼酸酯與化合物(1c-89)之混合物中，並在 -75°C 至 5°C (較佳為 0 至 5°C)下攪拌10至120分鐘(較佳為20至60分鐘)。在 0°C 至 5°C 下，將氟化氫鹽添加至混合物中，此後在相同溫度下添加水，並將反應混合物溫至室溫以獲得化合物(1c-89)。

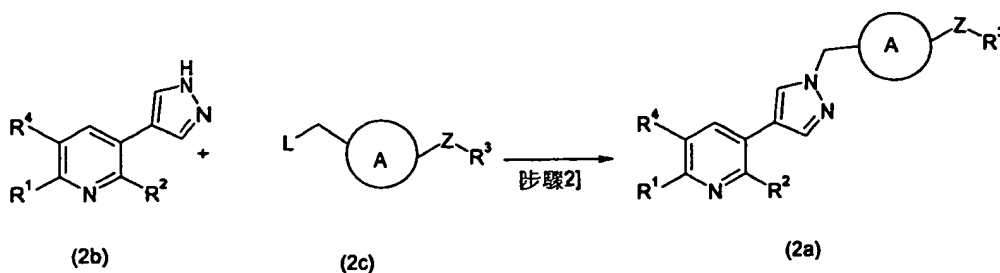
有機金屬試劑以化合物(1c-91)計可以0.8至1.2當量且較佳以1當量之量使用。硼酸酯以化合物(1c-91)計可以1至2當量且較佳以1至1.2當量之量使用。氟化氫鹽以化合物(1c-91)計可以3至10當量且較佳以3至5當量之量使用。

[製造方法2] 用於製造化合物(2a)之典型方法：



(其中環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 Z 係如上文所定義。)

[製造方法 2-1-1] 用於製造化合物 (2a) 之方法 1:



(其中環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 Z 係如上文所定義。)

化合物 (2b) 可以熟知方法自市售產品製造，或亦可根據實例中之製造實例、下文所提供之 [製造方法 2-2-1] 中所述的方法或其類似方法製造。

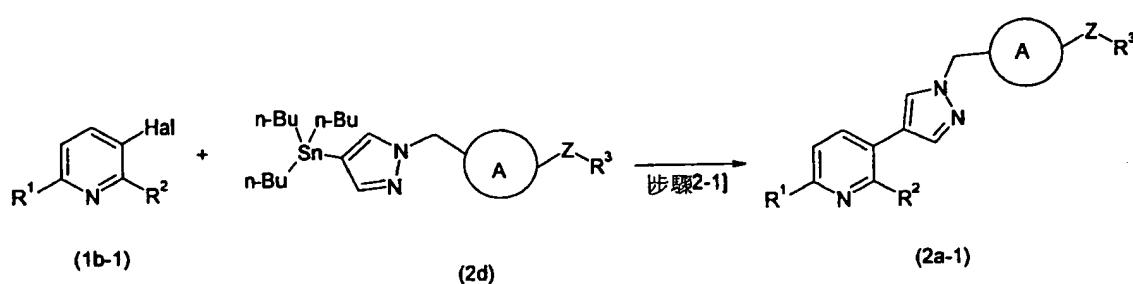
為市售產品之化合物 (2c) 可以原樣使用，或亦可以熟知方法自市售產品製造化合物 (2c)。另外可根據實例中之製造實例、下文所提供之 [製造方法 2-3] 中所述之方法或其類似方法製造化合物 (2c)。

[步驟 2]

此步驟為其中藉由使化合物 (2b) 與化合物 (2c) 在鹼存在下反應而製造化合物 (2a) 的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醯胺溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醯胺及 N-甲基吡咯啉酮；醇溶劑，諸如

甲醇及乙醇；及二甲亞碲；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鹼之實例包括氫化鈉、第三丁醇鉀、乙醇鈉、三乙胺、氫氧化鈉、氫氧化鉀及其類似物。化合物(2c)以化合物(2b)計係以1至5當量之量使用。鹼以化合物(2b)計係以1至5當量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至24小時。

[製造方法2-1-2] 用於製造化合物(2a)之方法2：



(其中環A、R¹、R²、R³、Hal及Z係如上文所定義。)

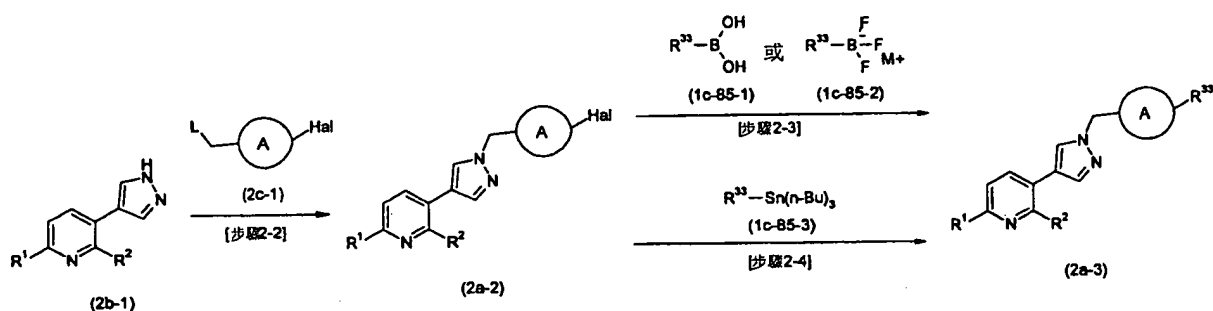
為市售產品之化合物(1b-1)可以原樣使用，或亦可以熟知方法自市售產品製造化合物(1b-1)。化合物(2d)可以熟知方法自市售產品製造，或亦可根據實例中之製造實例、下文所提供之[製造方法2-4]中所述之方法或其類似方法製造。

[步驟2-1]

此步驟為其中藉由使化合物(1b-1)與化合物(2d)在鈮催化劑存在下反應而獲得化合物(2a-1)的步驟。亦可添加諸如氯化鋰之無機鹽、諸如四丁基氯化銨之銨鹽、膦配位基或銅試劑以獲得良好結果。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁

烷及四氫呋喃；芳族烴溶劑，諸如甲苯及二甲苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；二甲亞碲；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鈮催化劑之實例包括乙酸鈮(II)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈮(0)、二氯雙(三苯基膦)鈮(II)、二氯雙(三鄰甲苯基膦)鈮(II)、雙(三第三丁基膦)鈮(0)、肆(三苯基膦)鈮(0)及其類似物。膦配位基之實例包括三苯基膦、三鄰甲苯基膦、三第三丁基膦及其類似物。銅試劑之實例包括碘化銅(I)、溴化銅(I)、氯化銅(I)及其類似物。化合物(2d)以化合物(1b-1)計係以1至3當量之量使用。鈮催化劑以化合物(1b-1)計可以0.01至0.3當量之量使用。膦配位基以化合物(1b-1)計可以0.01至1.2當量之量使用。銅試劑以化合物(1b-1)計係以0.1至3當量之量使用。諸如氯化鋰之無機鹽或諸如四丁基氯化銨之銨鹽以化合物(1b-1)計係以1至3當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為10分鐘至48小時。

[製造方法2-1-3] 用於製造化合物(2a)之方法3：



(其中環A、Hal、L、R¹、R²及R³³係如上文所定義。)

化合物(2b-1)可以已知方法自市售產品製造，且亦可根據實例中之製造實例或[製造方法2-2-1]中所述之方法及其

類似方法製造。為市售產品之化合物(2c-1)可以原樣使用，或亦可以已知方法自市售產品製造。為市售產品之化合物(1c-85-1)、(1c-85-2)及(1c-85-3)可以原樣使用，或其亦可以已知方法自市售產品製造。

[步驟2-2]

此步驟為其中藉由使化合物(2b-1)與化合物(2c-1)在鹼存在下反應而獲得化合物(2a-2)的步驟。可根據與[步驟2]之方法類似之方法製造化合物(2a-2)。

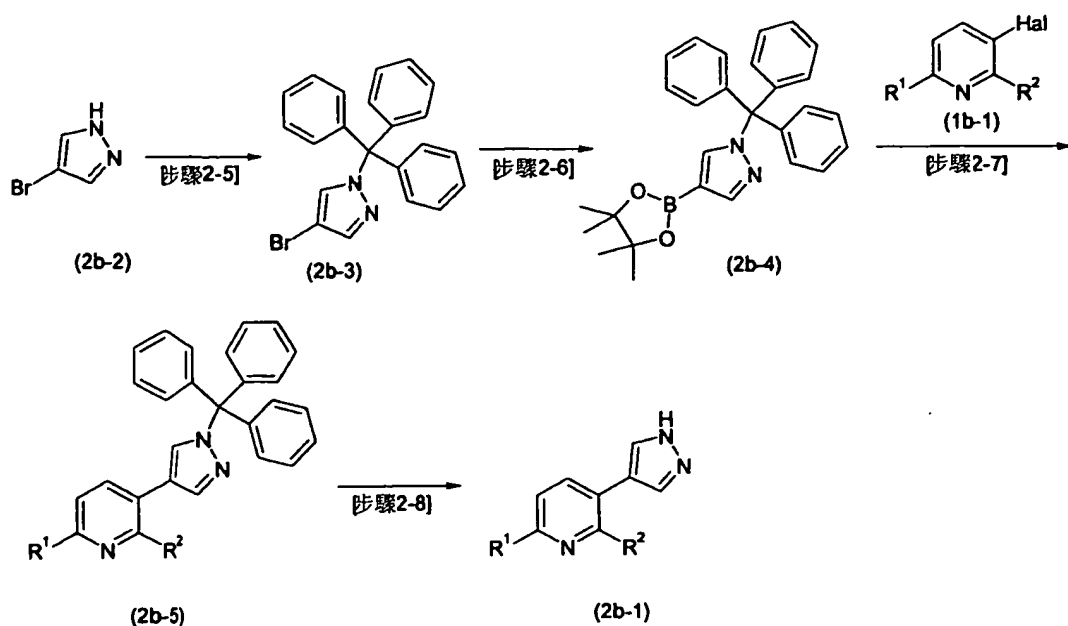
[步驟2-3]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-85-1)或化合物(1c-85-2)與化合物(2a-2)在鈀催化劑及鹼存在下反應而獲得化合物(2a-3)的步驟。可根據與[步驟1-88]之方法類似之方法製造化合物(2a-3)。

[步驟2-4]

此步驟為其中藉由使化合物(1c-85-3)與化合物(2a-2)在鈀催化劑存在下反應而獲得化合物(2a-3)的步驟。可根據與[步驟1-89]之方法類似之方法製造化合物(2a-3)。

[製造方法2-2-1] 用於製造化合物(2b)之方法1：



(其中 R^1 、 R^2 及 Hal 係如上文所定義。)

為市售產品之化合物 (2b-2) 可以原樣使用。為市售產品之化合物 (1b-1) 可以原樣使用，或亦可以熟知方法自市售產品製造化合物 (1b-1)。

[步驟 2-5]

此步驟為其中藉由使化合物 (2b-2) 與氯代三苯基甲烷在鹼存在下反應而獲得化合物 (2b-3) 的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；醃胺溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醃胺及 N-甲基吡咯啉酮；及二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鹼之實例包括三乙胺、氫化鈉、第三丁醇鉀、碳酸鉀、氫氧化鈉及其類似物。鹼以化合物 (2b-2) 計係以 1 至 4 當量之量使用。氯代三苯基甲烷以化合物 (2b-2) 計係以 1 至 4 當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為 1 小時至 24 小時。

[步驟 2-6]

此步驟為其中藉由使化合物(2b-3)與醯酸衍生物在鈰催化劑及鹼存在下反應而獲得化合物(2b-4)的步驟。亦可添加膦配位基以獲得良好結果。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；及二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鈰催化劑之實例包括乙酸鈰(II)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈰(0)、二氯雙(三苯基膦)鈰(II)、雙(三第三丁基膦)鈰(0)、肆(三苯基膦)鈰(0)、1,1'-雙(二苯基膦基二茂鐵)二氯鈰(II)及其類似物，較佳為1,1'-雙(二苯基膦基二茂鐵)二氯鈰(II)。鹼之實例包括乙酸鉀、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、苯酚鉀、碳酸鉀及其類似物，較佳為乙酸鉀。醯酸衍生物之實例包括雙(四甲基乙二醇根基)二硼、4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊烷及其類似物。膦配位基之實例包括三苯基膦、三第三丁基膦、三環己基膦、二苯基膦基二茂鐵、2-二環己基膦基聯苯及其類似物。鈰催化劑以化合物(2b-3)計可以0.01至0.3當量之量使用。鹼以化合物(2b-3)計係以1至10當量之量使用。醯酸衍生物以化合物(2b-3)計係以1至3.0當量之量使用。膦配位基以化合物(2b-3)計係以0.01至1.2當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為10分鐘至24小時。

亦可根據如下文替代方法(1)所提供之方法由化合物(2b-3)獲得化合物(2b-4)。

替代方法(1)：可藉由首先使用有機金屬試劑使化合物(2b-3)之溴原子陰離子化且隨後與硼酸酯反應而獲得化合物(2b-4)。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。有機金屬試劑之實例包括正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰及其類似物。硼酸酯之實例包括2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊烷、硼酸三甲酯、硼酸三異丙酯及其類似物。可根據文獻(*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 第41卷, 第6期, 931至939)將在使用硼酸三甲酯或硼酸三異丙酯作為硼酸酯之情況下所製造的(1-三苯基甲基)-吡啶-4-基硼酸轉化成硼酸四甲基乙二醇酯，從而獲得化合物(2b-4)。有機金屬試劑以化合物(2b-3)計係以1至1.5當量之量使用。硼酸酯以化合物(2b-3)計係以1至1.5當量之量使用。反應溫度為 -90°C 至 -60°C ，且反應時間為10分鐘至24小時。與硼酸酯反應之溫度為 -78°C 至 0°C ，且反應時間為10分鐘至12小時。

應注意，在使用硼酸三甲酯或硼酸三異丙酯作為此反應中之硼酸酯的情況下所製造的(1-三苯基甲基)-吡啶-4-基硼酸可替代化合物(2b-4)用作[步驟2-7]中之基質。

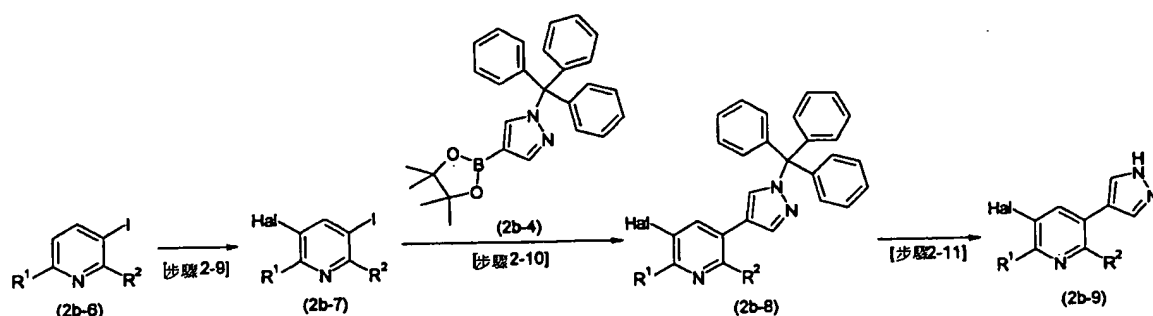
[步驟2-7]

此步驟為其中藉由使化合物(2b-4)與化合物(1b-1)在鈹催化劑及鹼存在下反應而獲得化合物(2b-5)的步驟。亦可添加膦配位基以獲得良好結果。亦可添加以化合物(2b-4)計0.1至2當量之量的四級銨鹽，諸如四丁基溴化銨、四丁基氯化銨及其類似物。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醃胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醃胺及N-甲基吡咯啉酮；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；及二甲亞砷；水；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鈹催化劑之實例包括乙酸鈹(II)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈹(0)、二氯雙(三苯基膦)鈹(II)、雙(三第三丁基膦)鈹(0)、肆(三苯基膦)鈹(0)、1,1'-雙(二苯基膦基二茂鐵)二氯鈹(II)及其類似物。鹼之實例包括碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、氯化鈹、磷酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀及其類似物。膦配位基之實例包括三苯基膦、三第三丁基膦、三環己基膦、二苯基膦基二茂鐵、2-二環己基膦基聯苯及其類似物。鈹催化劑以化合物(2b-4)計可以0.01至0.3當量之量使用。鹼以化合物(2b-4)計係以1.5至10當量之量使用。化合物(1b-1)以化合物(2b-4)計係以1.0至3.0當量之量使用。膦配位基以化合物(2b-4)計係以0.01至1.2當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為10分鐘至24小時。

[步驟2-8]

此步驟為其中藉由在酸性條件下使化合物(2b-5)之三苯基甲基去保護而獲得化合物(2b-1)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；二氯甲烷；水；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。酸之實例包括氫氯酸、硫酸、氫溴酸、三氟乙酸、甲酸及其類似物。酸以化合物(2b-5)計係以2當量至溶劑量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至24小時。

[製造方法2-2-2] 用於製造化合物(2b)之方法2：



(其中 R¹、R² 及 Hal 係如上文所定義。)

為市售產品之化合物(2b-6)可以原樣使用，或亦可以已知方法自市售產品製造。可根據[製造方法2-2-1]中所述之方法製造化合物(2b-4)。

[步驟2-9]

此步驟為其中藉由以鹵素原子取代化合物(2b-6)之吡啶環上的氫原子而獲得化合物(2b-7)的步驟。可根據與[步驟1-11]之方法類似之方法製造化合物(2b-7)。

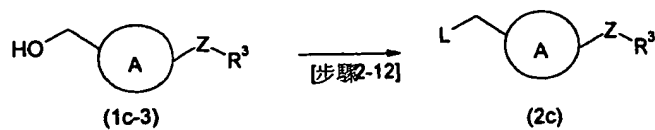
[步驟 2-10]

此步驟為其中藉由使化合物(2b-7)與化合物(2b-4)在鈀催化劑及鹼存在下反應而獲得化合物(2b-8)的步驟。可根據與[步驟 2-7]之方法類似之方法製造化合物(2b-8)。其限制條件為化合物(2b-4)以化合物(2b-7)計係以1至1.2當量之量使用。

[步驟 2-11]

此步驟為其中藉由在酸性條件下使化合物(2b-8)之三苯基甲基去保護而獲得化合物(2b-9)的步驟。可根據與[步驟 2-8]之方法類似之方法製造化合物(2b-9)。

[製造方法 2-3] 用於製造化合物(2c)之方法：



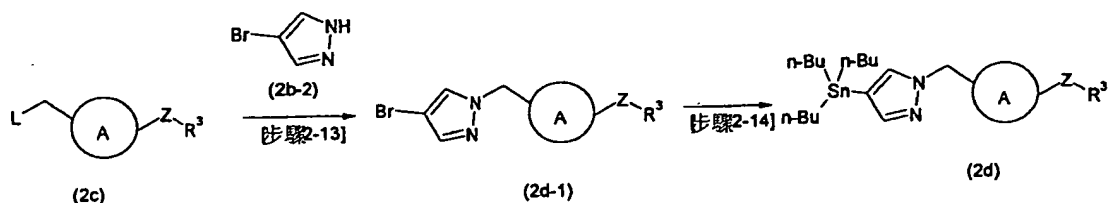
(其中環 A、L、R³及 Z 係如上文所定義。)

為市售產品之化合物(1c-3)可以原樣使用，或可以熟知方法自市售產品製造化合物(1c-3)。另外可根據實例中之製造實例、下文所提供之[製造方法 1-3-1]中所述之方法或其類似方法製造化合物(1c-3)。

[步驟 2-12]

此步驟為其中藉由將化合物(1c-3)之羥基轉化成離去基而獲得化合物(2c)的步驟。可根據與[步驟 1-32]之方法類似之方法製造化合物(2c)。

[製造方法 2-4] 用於製造化合物(2d)之方法：



(其中環A、L、R³及Z係如上文所定義。)

為市售產品之化合物(2c)可以原樣使用，或亦可以熟知方法自市售產品製造化合物(2c)。另外可根據實例中之製造實例、下文所提供之[製造方法2-3]中所述之方法或其類似方法製造化合物(2c)。為市售產品之化合物(2b-2)可以原樣使用。

[步驟2-13]

此步驟為其中藉由使化合物(2c)與化合物(2b-2)反應而獲得化合物(2d-1)的步驟。可根據與[步驟2]之方法類似之方法製造化合物(2d-1)。

[步驟2-14]

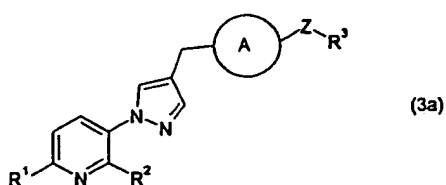
此步驟為其中藉由使化合物(2d-1)與六(正丁基)二錫在鈹催化劑存在下反應而獲得化合物(2d)的步驟。亦可將膦配位基添加至此反應中以便獲得良好結果。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；芳族烴溶劑，諸如甲苯及二甲苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啶酮；二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鈹催化劑之實例包括乙酸鈹(II)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈹(0)、二氯雙(三苯基膦)鈹(II)、二氯雙(三鄰甲苯基膦)鈹

(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)及其類似物。膦配位基之實例包括三苯基膦、三鄰甲苯基膦及其類似物。六(正丁基)二錫以化合物(2d-1)計係以1至10當量、較佳以3至5當量之量使用。鈀催化劑以化合物(2d-1)計係以0.01至0.3當量之量使用。膦配位基以化合物(2d-1)計係以0.01至1.2當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為10分鐘至48小時。

亦可根據下文如替代方法(1)所提供之方法由化合物(2d-1)獲得化合物(2d)。

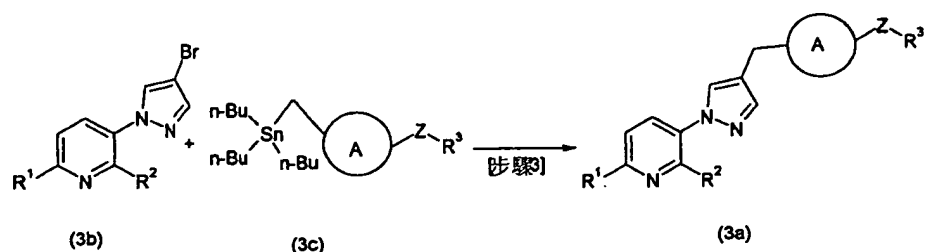
替代方法(1)：可藉由首先使用有機金屬試劑使化合物(2d-1)之溴原子陰離子化且隨後與三(正丁基)氯化錫反應而獲得化合物(2d)。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；己烷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。有機金屬試劑之實例包括正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰及其類似物。有機金屬試劑以化合物(2d-1)計係以1至1.5當量之量使用。三(正丁基)氯化錫以化合物(2d-1)計係以1至1.5當量之量使用。陰離子化反應之反應溫度為 -90°C 至 -60°C ，且反應時間為10分鐘至24小時。與三(正丁基)氯化錫反應之溫度為 -78°C 至 0°C ，且反應時間為10分鐘至12小時。

[製造方法3] 用於製造化合物(3a)之典型方法：



(其中環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 及Z係如上文所定義。)

[製造方法3-1] 用於製造化合物(3a)之方法：



(其中環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 及Z係如上文所定義。)

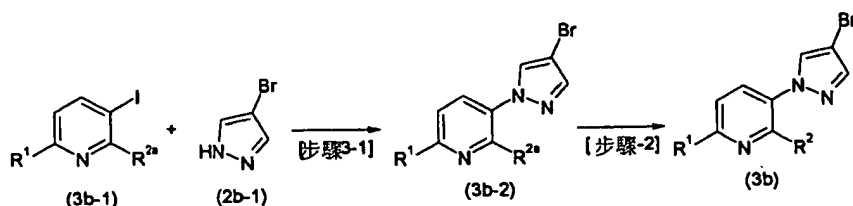
化合物(3b)可以熟知方法自市售產品製造，或亦可根據實例中之製造實例、下文所提供之[製造方法3-2]中所提供之方法或其類似方法製造化合物(3b)。

化合物(3c)可以熟知方法自市售產品製造，或亦可根據實例中之製造實例、下文所提供之[製造方法3-3]中所提供之方法或其類似方法製造化合物(3c)。

[步驟3]

此步驟為其中藉由使化合物(3b)與化合物(3c)反應而獲得化合物(3a)的步驟。可根據與[步驟1-8]之方法類似之方法製造化合物(3a)。

[製造方法3-2] 用於製造化合物(3b)之方法：



(其中 R^1 及 R^2 係如上文所定義，且 R^{2a} 表示氫原子及 α - NHR^{2b} 。 R^{2b} 表示諸如第三丁氧羰基、第三丁基羰基及其類似物之保護基。)

為市售產品之化合物(3b-1)可以原樣使用，或亦可以熟知方法自市售產品製造化合物(3b-1)。為市售產品之化合物(2b-1)可以原樣使用。

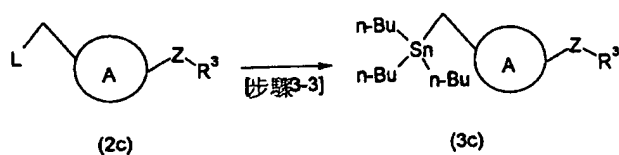
[步驟3-1]

此步驟為其中藉由使化合物(3b-1)與化合物(2b-1)在鹼及銅催化劑存在下反應而獲得化合物(3b-2)的步驟。亦可添加銅配位基以改良產率。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；芳族烴溶劑，諸如苯、甲苯及二甲苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；及二甲亞碸；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。此反應中所使用之鹼之實例包括碳酸鉀、碳酸鈉、磷酸鉀、第三丁醇鉀、第三丁醇鈉及其類似物。銅催化劑之實例包括碘化銅(I)、溴化銅(I)、氯化銅(I)及其類似物。銅配位基之實例包括1,2-環己二胺、N,N-二甲基-環己-1,2-二胺、1,10-啡啉及其類似物。化合物(2b-1)以化合物(3b-1)計係以1至5當量之量使用。鹼以化合物(3b-1)計係以1至5當量之量使用。銅催化劑以化合物(3b-1)計係以0.01至0.3當量之量使用。銅配位基以銅催化劑計係以1至3當量之量使用。反應溫度為50°C至回流溫度，且反應時間為30分鐘至48小時。

[步驟 3-2]

此步驟為其中藉由使酸與化合物(3b-2)反應從而去保護胺部分來獲得化合物(3b)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；及水；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。酸之實例包括無機酸，諸如氫氟酸、硫酸及氫溴酸；有機酸，諸如三氟乙酸、對甲苯磺酸；及其類似物。酸以化合物(3b-2)計係以2當量至溶劑量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為30分鐘至72小時。

[製造方法 3-3] 用於製造化合物(3c)之方法：



(其中環 A、L、R³及 Z 係如上文所定義。)

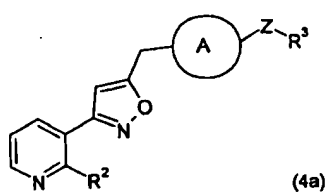
化合物(2c)可以熟知方法自市售產品製造，或亦可根據實例中之製造實例、下文所提供之[製造方法 2-3]中所提供之方法或其類似方法製造化合物(2c)。

[步驟 3-3]

此步驟為其中藉由使化合物(2c)與三丁基錫陰離子反應而獲得化合物(3c)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯、甲苯及二甲苯；上述溶劑

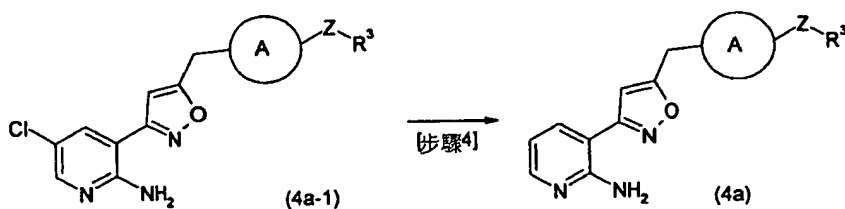
之混合溶劑及其類似物。此反應中所使用之三丁基錫陰離子可藉由使有機金屬試劑與三丁基氫化錫反應來合成。有機金屬試劑之實例包括二異丙基醯胺鋰、異丙基氯化鎂、甲基碘化鎂及其類似物。三丁基氫化錫以化合物(2c)計係以1至2當量之量使用。有機金屬試劑以三丁基氫化錫計係以1至1.5當量之量使用。反應溫度為 -78°C 至室溫，且反應時間為10分鐘至12小時。

[製造方法4] 用於製造化合物(4a)之典型方法：



(其中環A、 R^2 、 R^3 及Z係如上文所定義。)

[製造方法4-1] 用於製造化合物(4a)之方法：



(其中環A、 R^3 及Z係如上文所定義。)

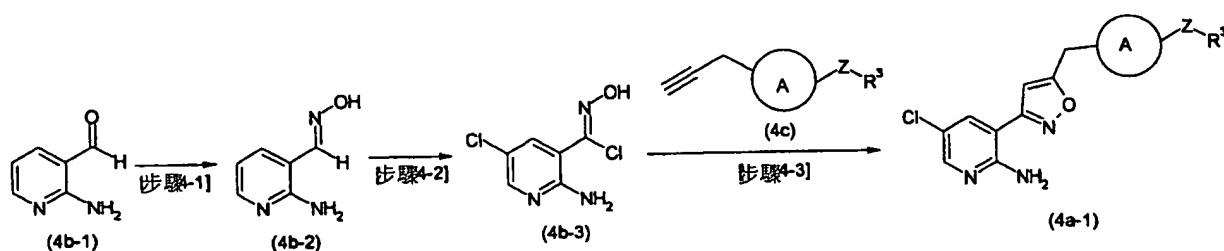
化合物(4a-1)可以熟知方法自市售產品製造，或亦可根據實例中之製造實例、下文所提供之[製造方法4-2]中所提供之方法或其類似方法製造化合物(4a-1)。

[步驟4]

此步驟為其中藉由以氫原子取代化合物(4a-1)之氯原子而獲得化合物(4a)的步驟。可藉由使化合物(4a-1)在鈀催化

劑、鹼及氫源存在下反應而獲得化合物(4a)。亦可添加磷配位基以獲得良好結果。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；芳族烴溶劑，諸如甲苯及二甲苯；醃胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醃胺及N-甲基吡咯啉酮；及二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鈹催化劑之實例包括雙(三第三丁基磷)鈹(0)、乙酸鈹(II)、肆(三苯基磷)鈹(0)、二氯雙(三苯基磷)鈹(II)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈹(0)及其類似物。鹼之實例包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺及其類似物。氫源之實例包括甲酸、甲酸鉀、甲酸鈉、甲酸鋰、甲酸銨及其類似物。磷配位基之實例包括三苯基磷、三鄰甲苯基磷、三第三丁基磷及其類似物。鈹催化劑以化合物(4a-1)計係以0.01至0.3當量之量使用。鹼以化合物(4a-1)計係以2至5當量之量使用。氫源以化合物(4a-1)計係以1至5當量之量使用。磷配位基以化合物(4a-1)計係以0.01至1.2當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為30分鐘至24小時。

[製造方法4-2] 用於製造化合物(4a-1)之方法：



(其中環A、R³及Z係如上文所定義。)

為市售產品之化合物(4b-1)可以原樣使用。化合物(4c)可以熟知方法自市售產品製造，或亦可根據實例中之製造實例、下文所提供之[製造方法4-3]中所提供之方法或其類似方法製造化合物(4c)。

[步驟4-1]

此步驟為其中藉由使化合物(4b-1)與羥胺或氫氯酸羥胺在鹼存在下反應而獲得化合物(4b-2)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醇溶劑(諸如甲醇及乙醇)及二氯甲烷、水及其類似物。亦可將鹼用作溶劑。鹼之實例包括吡啶、氫氧化鈉、氫氧化鉀、乙酸鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉及其類似物。羥胺或氫氯酸羥胺以化合物(4b-1)計係以1至10當量之量使用。鹼以化合物(4b-1)計係以1當量至溶劑量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至24小時。

[步驟4-2]

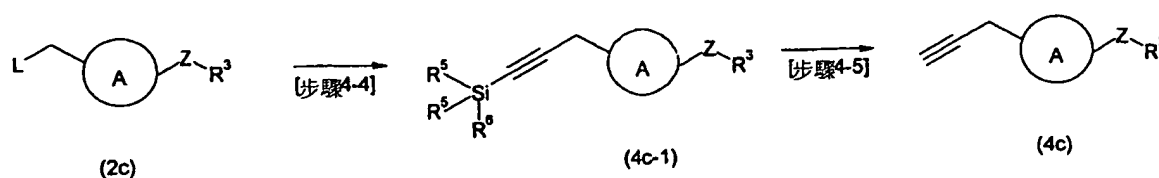
此步驟為其中藉由使化合物(4b-2)與氯化劑反應而獲得化合物(4b-3)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如1,4-二噁烷及四氫呋喃；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啶酮；及二甲亞砷；二氯甲烷；水；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。氯化劑之實例包括N-氯代琥珀醯亞胺、次氯酸鈉、氯及其類似物。氯

化劑以化合物(4b-2)計係以2至5當量之量使用。反應溫度為0°C至室溫，且反應時間為10分鐘至24小時。

[步驟4-3]

此步驟為其中藉由使化合物(4b-3)與化合物(4c)反應而獲得化合物(4a-1)的步驟。可根據與[步驟1]之方法類似之方法製造化合物(4a-1)。

[製造方法4-3] 用於製造化合物(4c)之方法：



(其中環A、R³、R⁵、R⁶、L及Z係如上文所定義。)

化合物(2c)可以熟知方法自市售產品製造，或亦可根據實例中之製造實例、下文所提供之[製造方法2-3]中所提供之方法或其類似方法製造化合物(2c)。

[步驟4-4]

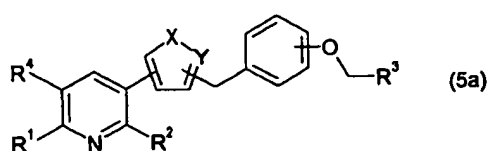
此步驟為其中藉由使化合物(2c)與乙炔基矽烷衍生物反應而獲得化合物(4c-1)的步驟。可藉由使化合物(2c)與藉由使乙炔基矽烷衍生物與格林納試劑反應所獲得之乙炔基格林納試劑反應而獲得化合物(4c-1)。亦可添加諸如溴化銅(I)、碘化銅(I)及其類似物之銅試劑以獲得良好結果。乙炔基矽烷衍生物之實例包括三甲基矽烷基乙炔、三乙基矽烷基乙炔、三異丙基矽烷基乙炔、第三丁基二甲基矽烷基乙炔及其類似物。可將諸如乙基溴化鎂及異丙基氯化鎂之烷基鹵化鎂用作格林納試劑。乙炔基矽烷衍生物以化合物

(2c)計係以1至3當量之量使用。格林納試劑以化合物(2c)計可以1至3當量之量使用。銅試劑以化合物(2c)計可以0.1至3當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為1小時至72小時。

[步驟4-5]

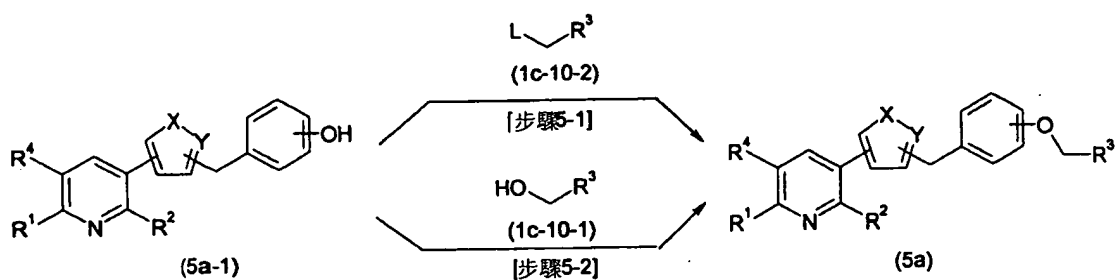
此步驟為其中藉由使化合物(4c-1)之三甲基矽烷基去保護而獲得化合物(4c)的步驟。可根據與[步驟1-2]之方法類似之方法製造化合物(4c)。

[製造方法5] 用於製造化合物(5a)之典型方法：



(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X及Y係如上文所定義。)

[製造方法5-1] 用於製造化合物(5a)之方法：



(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X及Y係如上文所定義。)

可根據實例中之製造實例、下文所提供之[製造方法5-2]中所述之方法或其類似方法製造化合物(5a-1)。為市售產品之化合物(1c-10-1)及化合物(1c-10-2)可以原樣使用，或其亦可以熟知方法自市售產品製造。

[步驟5-1]

此步驟為其中藉由將1當量鹼添加至化合物(5a-1)中以獲得苯酚鹽離子隨後與化合物(1c-10-2)反應而獲得化合物(5a)的步驟。

苯酚鹽離子之製造：可藉由將1當量鹼添加至溶劑(諸如四氫呋喃或甲醇)中之化合物(5a-1)中來獲得苯酚鹽離子。鹼之實例包括氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、第三丁醇鉀及其類似物，較佳為氫氧化鈉。溶劑較佳經濃縮以用於下列反應中。反應溫度為室溫，且反應時間為5分鐘至1小時。

苯酚鹽離子與化合物(1c-10-2)之反應：使苯酚鹽離子與化合物(1c-10-2)在溶劑中反應以獲得化合物(5a)。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醃胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醃胺、N-甲基吡咯啉酮及六甲基磷醃胺；及二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。化合物(1c-10-2)以化合物(5a-1)計係以1至3當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為10分鐘至48小時。

亦可根據下文如替代方法(1)所述之方法由化合物(5a-1)獲得化合物(5a)。

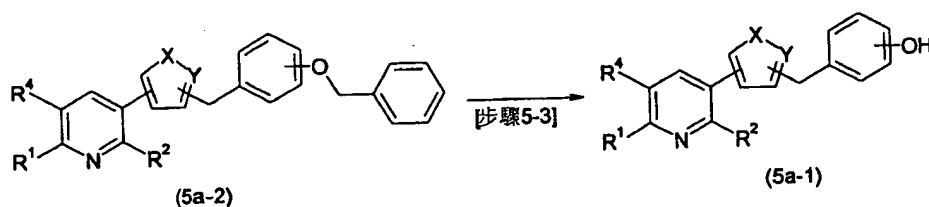
替代方法(1)：可藉由使化合物(5a-1)與化合物(1c-10-2)於鹼存在下反應而獲得化合物(5a)。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四

氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醯胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮；及二甲亞砷；上述溶劑之混合溶劑及其類似物。鹼之實例包括氫化鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鈹、氫氧化鉀、氫氧化鈉及其類似物。亦可添加催化量之碘化鈉或碘化鉀或四丁基碘化銨以獲得良好結果。鹼以化合物(5a-1)計係以1至1.5當量之量使用。反應溫度為室溫至回流溫度，且反應時間為10分鐘至48小時。

[步驟5-2]

此步驟為其中藉由使化合物(5a-1)與化合物(1c-10-1)反應而獲得化合物(5a)的步驟。可根據與[步驟1-37]之方法類似之方法製造化合物(5a)。

[製造方法5-2] 用於製造化合物(5a-1)之方法：



(其中R¹、R²、R⁴、X及Y係如上文所定義。)

可根據實例中之製造實例、上文所提供之[製造方法1]、[製造方法2]、[製造方法3]及[製造方法4]中所述之方法或其類似方法製造化合物(5a-2)。

[步驟5-3]

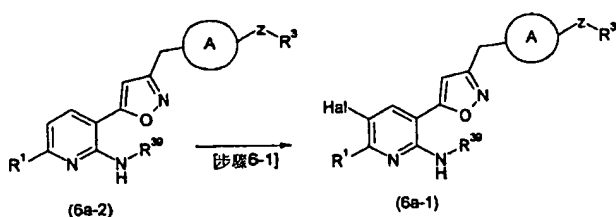
此步驟為其中藉由使酸與化合物(5b-2)反應而獲得化合物(5a-1)的步驟。可將諸如硫代苯甲醚之添加劑添加至反應系統中以獲得較好結果。此反應中所使用之溶劑並未加

以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑(諸如乙醚及四氫呋喃)及二氯甲烷、三氟乙酸及其類似物。酸之實例包括有機酸，諸如三氟乙酸及甲烷磺酸；無機酸，諸如硫酸；路易斯酸(Lewis acid)，諸如三氟化硼合乙醚；及其類似物。添加劑之實例包括硫代苯甲醚、乙硫醇、dl-甲硫胺酸及其類似物。酸以化合物(5a-2)計係以1當量至溶劑量之量使用。添加劑以化合物(5a-2)計係以1至5當量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至72小時。

亦可根據下文如替代方法(1)所述之方法由化合物(5a-2)獲得化合物(5a-1)。

替代方法(1)：可藉由使化合物(5a-2)與三溴化硼或三氯化硼反應而獲得化合物(5a-1)。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可，但較佳使用二氯甲烷。三溴化硼或三氯化硼以化合物(5a-2)計係以1至5當量之量使用。反應溫度為-78°C至室溫，且反應時間為30分鐘至24小時。

[製造方法6-1] 用於製造化合物(1a)之經鹵素改質之產物的方法1：



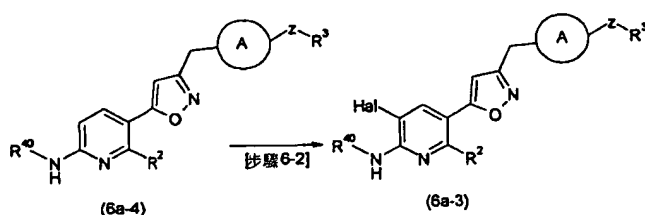
(其中環 A、Z、Hal、 R^1 及 R^3 係如上文所定義，且 R^{39} 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基。)

可根據[製造方法1]中所述之方法製造化合物(6a-2)。

[步驟6-1]

此步驟為其中藉由以鹵素原子取代化合物(6a-2)之吡啶環上的氫原子而獲得化合物(6a-1)的步驟。可根據與[步驟1-11]之方法類似之方法製造化合物(6a-1)。

[製造方法6-2] 用於製造化合物(1a)之經鹵素改質之產物的方法2：



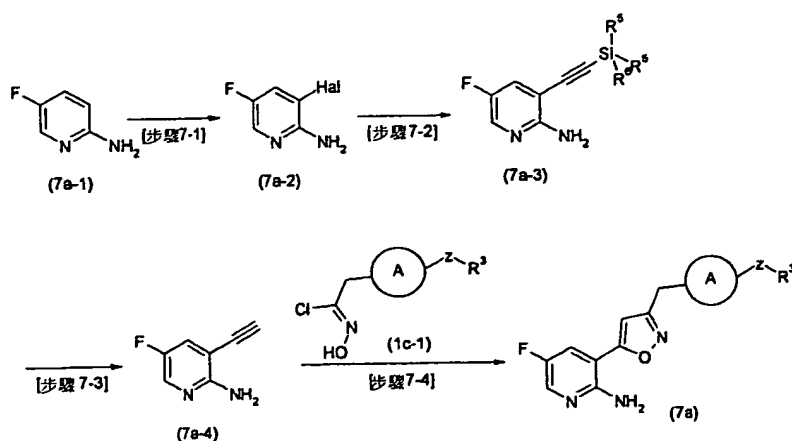
(其中環 A、Z、Hal、 R^2 及 R^3 係如上文所定義，且 R^{40} 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基。)

可根據[製造方法1]中所述之方法製造化合物(6a-4)。

[步驟6-2]

此步驟為其中藉由以鹵素原子取代化合物(6a-4)之吡啶環上的氫原子而獲得化合物(6a-3)的步驟。可根據與[步驟1-11]之方法類似之方法製造化合物(6a-3)。

[製造方法7] 用於製造化合物(1a)之經鹵素改質之產物的方法3：



(其中環A、Hal、R³、R⁵、R⁶及Z係如上文所定義。)

為市售產品之化合物(7a-1)可以原樣使用。化合物(1c-1)可以已知方法自市售產品製造，且可根據實例中之製造實例或[製造方法1-3-1]中所述之方法及其類似方法製造。

[步驟7-1]

此步驟為其中藉由以鹵素原子取代化合物(7a-1)之吡啶環上的氫原子而獲得化合物(7a-2)的步驟。可根據與[步驟1-11]之方法類似之方法製造化合物(7a-2)。

[步驟7-2]

此步驟為其中藉由使化合物(7a-2)與乙炔基矽烷衍生物反應而獲得化合物(7a-3)的步驟。可根據與[步驟1-1]之方法類似之方法製造化合物(7a-3)。

[步驟7-3]

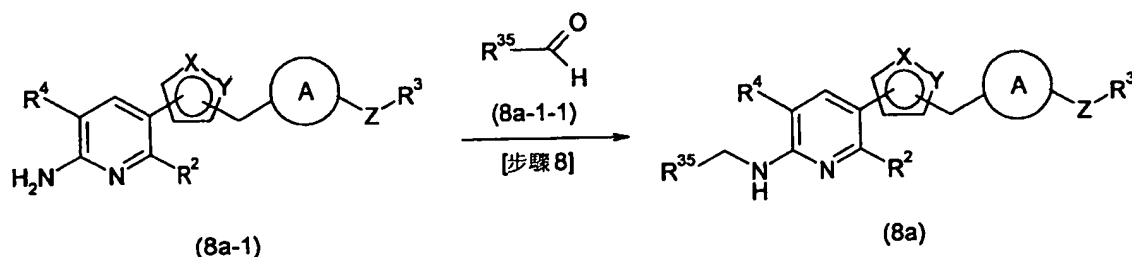
此步驟為其中藉由使化合物(7a-3)與鹼反應而獲得化合物(7a-4)的步驟。可根據與[步驟1-2]之方法類似之方法製造化合物(7a-4)。

[步驟7-4]

此步驟為其中藉由使化合物(7a-4)與化合物(1c-1)在鹼存

在下反應而獲得化合物(7a)的步驟。可根據與[步驟1]之方法類似之方法製造化合物(7a)。

[製造方法8] 用於製造化合物(1a)之經胺基改質之產物的方法1：



(其中環A、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、Y及Z係如上文所定義； R^{35} 表示氫原子、 C_{1-5} 烷基、羥基 C_{1-5} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-5} 烷基。)

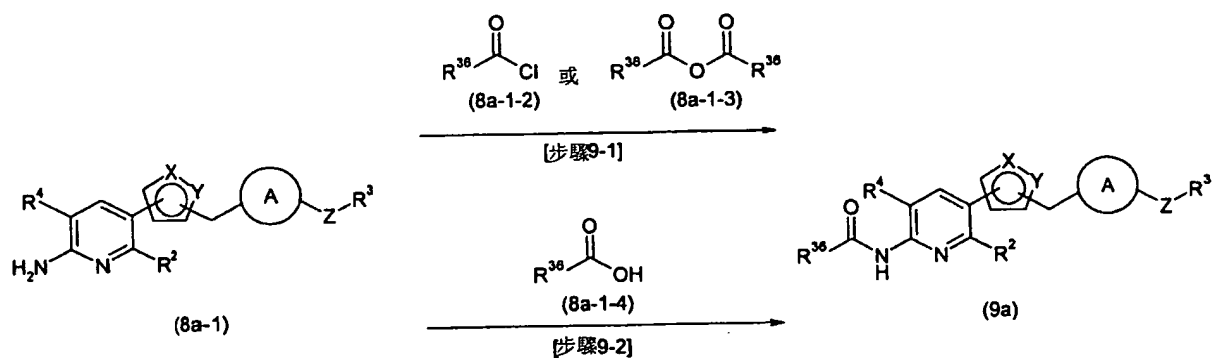
為市售產品之化合物(8a-1-1)可以原樣使用，或亦可以已知方法自市售產品製造。可根據[製造方法1]中所述之方法或其類似方法製造化合物(8a-1)。

[步驟8]

此步驟為其中藉由使化合物(8a-1)與化合物(8a-1-1)在還原劑存在下反應而獲得化合物(8a)的步驟。此步驟可藉由添加催化量或溶劑量之酸(諸如乙酸或氫氯酸)來進行。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醃胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醃胺及N-甲基吡咯啉酮；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇；鹵化烴溶劑，諸如二氯甲烷及氯仿、1,2-二氯乙烷；水；乙酸；上述溶劑之混合

溶劑或其類似物，較佳為N,N-二甲基甲醯胺與乙酸之混合溶劑。此反應中所使用之還原劑的實例包括 α -甲基吡啶硼烷、吡啶-硼烷、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉及其類似物，較佳為 α -甲基吡啶硼烷。化合物(8a-1-1)以化合物(8a-1)計可以1至5當量、較佳以1至1.5當量之量使用。還原劑以化合物(8a-1)計可以0.5至5當量、較佳以1至1.5當量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至48小時。

[製造方法9] 用於製造化合物(1a)之經胺基改質之產物的方法2：



(其中環A、R²、R³、R⁴、X、Y及Z係如上文所定義；R³⁶表示C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基烷基。)

為市售產品之化合物(8a-1-2)、化合物(8a-1-3)及化合物(8a-1-4)可以原樣使用，或其亦可以已知方法自市售產品製造。可根據[製造方法1]中所述之方法或其類似方法製造化合物(8a-1)。

[步驟9-1]

此步驟為其中藉由使化合物(8a-1-2)或化合物(8a-1-3)與化合物(8a-1)在鹼存在下反應而獲得化合物(9a)的步驟。此

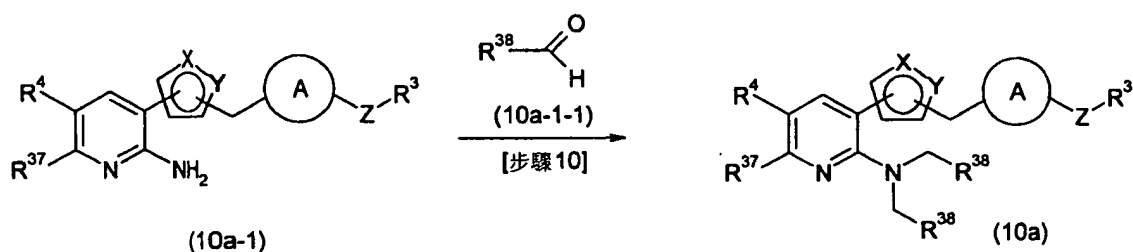
反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括醚溶劑，諸如四氫呋喃及乙醚；芳族烴溶劑，諸如苯及甲苯；醃胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醃胺及N-甲基吡咯啉酮；鹵化烴溶劑，諸如二氯甲烷及氯仿；上述溶劑之混合溶劑或其類似物。鹼之實例包括三乙胺、吡啶、碳酸鉀或其類似物。亦可添加催化量之4-二甲基胺基吡啶以便加速反應。化合物(8a-1-2)或化合物(8a-1-3)以化合物(8a-1)計可以1至5當量、較佳以1至1.5當量之量使用。鹼以化合物(8a-1)計可以0.5當量至溶劑量、較佳以1至1.5當量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至48小時。

[步驟9-2]

此步驟為其中藉由使化合物(8a-1)與化合物(8a-1-4)在縮合劑存在下反應而獲得化合物(9a)的步驟。此反應中所使用之溶劑並未加以特別限制，只要其在一定程度上溶解起始物質而不阻止反應的進行即可。溶劑之實例包括鹵化烴溶劑，諸如二氯甲烷及氯仿；醚溶劑，諸如四氫呋喃及1,4-二噁烷；醃胺溶劑，諸如N,N-二甲基甲醃胺及N-甲基吡咯啉酮；亞砒溶劑，諸如二甲亞砒；酯溶劑，諸如乙酸乙酯；上述溶劑之混合溶劑或其類似物。縮合劑之實例包括Bop(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基(三(二甲基胺基))六氟磷酸鎂)、WSC(1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二醃亞胺氫氣酸鹽)、DCC(N,N-二環己基碳化二醃亞胺)或其類似

物。亦可添加催化量之4-二甲基氨基吡啶以加速反應。此外，此步驟亦可藉由添加1至5當量之量的鹼(諸如三乙胺)來進行。化合物(8a-1-4)以化合物(8a-1)計可以1至3當量、較佳以1至1.5當量之量使用。縮合劑以化合物(8a-1)計可以1至3當量、較佳以1至1.5當量之量使用。反應溫度為0°C至回流溫度，且反應時間為10分鐘至48小時。

[製造方法10] 用於製造化合物(1a)之經胺基改質之產物的方法3：



(其中環A、R³、R⁴、X、Y及Z係如上文所定義；R³⁷表示氫原子、鹵素原子、R¹²-(CO)-NH-(R¹²為C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基)、C₁₋₆烷基、羥基C₁₋₆烷基、氰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基；R³⁸表示氫原子及C₁₋₅烷基。)

為市售產品之化合物(10a-1-1)可以原樣使用，或亦可以已知方法自市售產品製造。可根據[製造方法1]中所述之方法或其類似方法製造化合物(10a-1)。

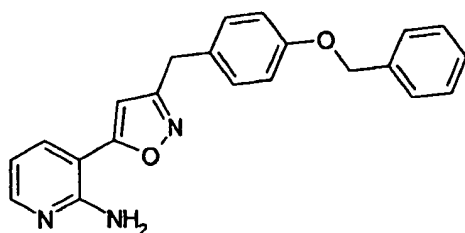
[步驟10]

此步驟為其中藉由使化合物(10a-1)與化合物(10a-1-1)在還原劑存在下反應而獲得化合物(10a)的步驟。可根據與[步驟8]之方法類似之方法製造化合物(10a)。

[實例]

舉例而言，可根據下列製造實例及實例中所述之方法製造本發明之化合物。然而，該等方法僅為實例，且本發明之化合物決不限於下列特定實例。

[實例 1] 3-(3-(4-苯甲氧基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

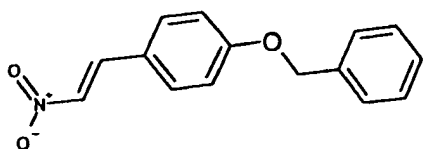


0°C下，向製造實例 1-1-3 中所述之 4-苯甲氧基-苯基-乙羥肟醯氯 (1.2 g, 4.4 mmol) 與四氫呋喃 (34 mL) 之混合物中添加製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (260 mg, 2.2 mmol) 及三乙胺 (3.0 mL, 22 mmol)，在室溫下攪拌 1 小時。室溫下，向反應混合物中添加水，隨後用乙酸乙酯-四氫呋喃 (2:1) 萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷 = 1:3) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (240 mg, 15%)。

¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm): 4.00 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.71 (1H, dd, J=4.9, 7.6 Hz), 6.93-6.97 (2H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.31-7.44 (5H, m), 7.70 (1H, dd, J=1.7, 7.6 Hz), 8.13 (1H, dd, J=1.8, 4.9 Hz)。

如下合成起始物質 4-苯甲氧基-苯基-乙羥肟醯氯。

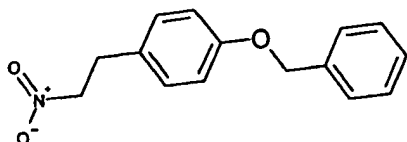
[製造實例 1-1-1] 1-苯甲氧基-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯



0°C下，向4-苯甲氧基苯甲醛(1.0 g, 4.7 mmol)與甲醇鈉(28%甲醇溶液，150 μL, 0.74 mmol)及甲醇(10 mL)之混合物中添加硝基甲烷(330 μL, 6.1 mmol)及甲醇鈉(28%甲醇溶液，1.0 mL, 4.9 mmol)，室溫下攪拌10分鐘。將反應混合物冷卻至0°C，且在相同溫度下將5 N氫氯酸水溶液(20 mL)添加於其中。隨後，在室溫下攪拌反應混合物15分鐘。過濾已沉澱之固體以獲得標題化合物(1.2 g, 100%)。

¹H-NMR 譜 (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.20 (2H, s), 7.10-7.14 (2H, m), 7.32-7.48 (5H, m), 7.82-7.85 (2H, m), 8.12 (2H, dd, J=13.5, 18.2 Hz)。

[製造實例 1-1-2] 1-苯甲氧基-4-(2-硝基-乙基)-苯

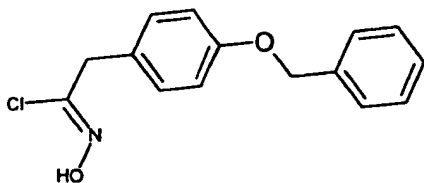


在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 1-1-1 中所述之 1-苯甲氧基-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯(1.0 g, 3.9 mmol)、乙酸(1 mL)及二甲亞碲(17 mL)之混合物中添加硼氫化鈉(250 mg, 6.3 mmol)，並在室溫下攪拌反應混合物40分鐘。將水添加至反應混合物中。使反應混合物於乙酸乙酯及水中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯：庚烷=1:3)純化殘餘物以獲得標題化合物(710 mg,

70%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.26 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.56 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.04 (2H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30-7.42 (5H, m)。

[製造實例 1-1-3] 4-苯甲氧基-苯基-乙脛脲鹽氣

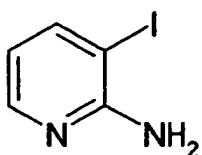


室溫下，向製造實例 1-1-2 中所述之 1-苯甲氧基-4-(2-硝基-乙基)-苯 (340 mg, 1.3 mmol) 與甲醇 (5 mL) 之混合物中添加甲醇鋰 (100 mg, 2.6 mmol)，在室溫下攪拌 15 分鐘。減壓濃縮反應混合物。將二氯甲烷 (4 mL) 及四氫呋喃 (2 mL) 添加至殘餘物中。-78°C 下，將氯化鈦 (IV) 添加至反應混合物中，隨後在 0°C 下攪拌 50 分鐘。將反應混合物冷卻至 -78°C，且添加水 (5 mL)，隨後將反應混合物逐漸溫至室溫。使反應混合物於乙酸乙酯及水中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由中性矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:3) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (310 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.83 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.94-6.98 (2H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.32-7.44 (5H, m)。

如下合成起始物質 3-乙炔基-吡啶-2-基胺。

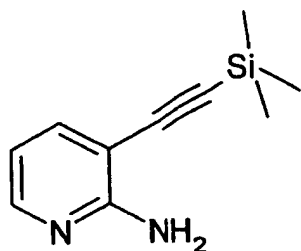
[製造實例 1-2-1] 3-碘吡啶-2-基胺



回流下，將製造實例 39-1-2 中所述之 N-(3-碘吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺 (66.2 g, 218 mmol)、5 N 氫氧化鈉水溶液 (200 mL) 及 甲醇 (200 mL) 之混合物攪拌 1 小時 20 分鐘。使反應溶液達到室溫並使其在水及乙酸乙酯中分溶。用乙酸乙酯萃取水層三次。合併有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌並用無水硫酸鈉乾燥。藉由過濾移除硫酸鈉，並減壓濃縮溶劑以獲得標題化合物 (41.2 g, 85.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.00 (2H, brs), 6.32 (1H, dd, $J=4.8$ Hz, 7.2 Hz), 7.87 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=4.8$ Hz)。

[製造實例 1-2-2] 3-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基胺

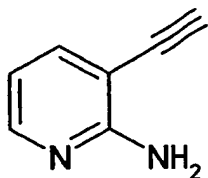


氮氣氛下，向製造實例 1-2-1 中所述之 3-碘吡啶-2-基胺 (40.2 g, 183 mmol)、三甲基矽烷基乙炔 (51.7 mL, 366 mmol)、碘化銅(I) (3.49 g, 18.3 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (63.7 mL, 366 mmol) 及 N-甲基吡咯啉酮 (200 mL) 之混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (10.6 g, 9.15 mmol)，室溫下攪拌 3 小時 10 分鐘。將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯

萃取4次。減壓濃縮溶劑。藉由NH矽膠層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1)純化殘餘物。減壓濃縮所得溶液，並藉由矽膠層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1隨後1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(28.1 g, 80.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.25 (9H, s), 6.09 (2H, brs), 6.51-6.57 (1H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.95-7.99 (1H, m)。

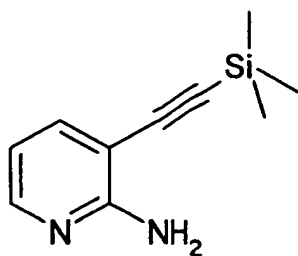
[製造實例1-2-3] 3-乙炔基-吡啶-2-基胺



向製造實例1-2-2中所述之3-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基胺(28.1 g, 148 mmol)於四氫呋喃(300 mL)中之溶液中添加四丁基氟化銨(1 M四氫呋喃溶液, 20 mL, 20 mmol), 室溫下攪拌15分鐘。將水添加至反應溶液中, 隨後用乙酸乙酯萃取4次。用無水硫酸鈉乾燥有機層, 並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1隨後1:2)純化殘餘物以獲得標題化合物(16.4 g, 93.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.43 (1H, s), 6.14 (2H, brs), 6.53 (1H, dd, $J=4.8$ Hz, 7.2 Hz), 7.53 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=4.8$ Hz)。

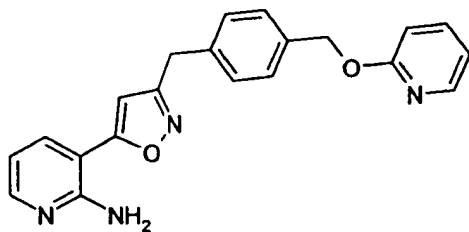
[製造實例1-3-1] 3-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基胺(替代方法)



室溫下，向2-氨基-3-溴吡啶(5.72 g, 33.1 mmol)於N-甲基吡咯啉酮(120 mL)中之溶液中添加三甲基矽烷基乙炔(9.36 mL, 66.2 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(1.91 g, 1.66 mmol)、碘化銅(I)(630 mg, 3.31 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(11.5 mL, 66.2 mmol)，70°C下於氮氣氛下攪拌6小時。將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(5.94 g, 94%)。

¹H-NMR 譜 (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.23 (9H, s), 6.07 (2H, brs), 6.51 (1H, dd, J=4.9, 7.5 Hz), 7.49 (1H, dd, J=1.8, 7.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J=1.8, 4.9 Hz)。

[實例 2] 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



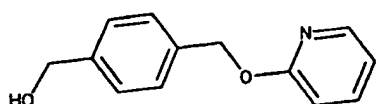
室溫下，向製造實例2-1-5中所述之(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙羥肟醯氯(510 mg, 1.84 mmol)及製造實例1-2-3中所述之3-乙炔基-吡啶-2-基胺(150 mg, 1.27 mmol)於四

氫味喃(5 mL)中之溶液中添加三乙胺(708 μL , 5.08 mmol), 室溫下攪拌95分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中, 隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(120 mg, 26%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.08 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.45 (2H, brs), 6.79-6.82 (2H, m), 6.88-6.91 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.57-7.61 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 8.17 (1H, m)。

如下合成起始物質(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙羥肪醯氯。

[製造實例2-1-1] (4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)甲醇

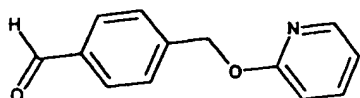


0°C 下, 向1,4-苯二甲醇(5.5 g, 40 mmol)、2-氟吡啶(1.3 g, 13 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)之混合物中添加氫化鈉(1.4 g, 40 mmol, 66%於油中), 室溫下攪拌20分鐘且在 70°C 下攪拌1小時。將水添加至反應混合物中, 隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.9 g, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.71 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.81

(1H, td, $J=0.9, 8.4$ Hz), 6.89 (1H, ddd, $J=0.9, 5.1, 7.1$ Hz), 7.37-7.47 (4H, m), 7.59 (1H, ddd, $J=2.0, 7.1, 8.3$ Hz), 8.17 (1H, ddd, $J=0.7, 2.0, 5.1$ Hz)。

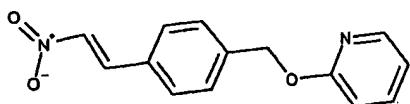
[製造實例 2-1-2] 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛



室溫下，向製造實例 2-1-1 中所述之(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)甲醇(1.9 g, 8.6 mmol)與二氯甲烷(30 mL)之混合物中添加二氧化錳(15 g, 17 mmol)，在該溫度下攪拌隔夜。使反應混合物濾過矽藻土墊，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:4)純化殘餘物以獲得標題化合物(770 mg, 42%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 5.48 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.90-6.93 (1H, m), 7.60-7.64 (3H, m), 7.89 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J=1.3, 4.9$ Hz), 10.0 (1H, s)。

[製造實例 2-1-3] 2-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡啶

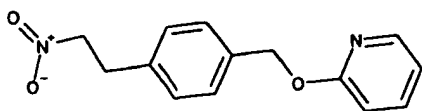


100°C 下，將製造實例 2-1-2 中所述之 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛(23.4 g, 110 mmol)、硝基甲烷(33.6 g, 550 mmol)、乙酸銨(17.0 g, 220 mmol)及乙酸(200 mL)之混合物攪拌 1 小時 45 分鐘。於添加少量水之同時，在冰浴中攪

拌反應溶液，並過濾已沉澱之固體以獲得標題化合物(21.0 g, 74.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 5.41 (2H, s), 6.91 (1H, dd, $J=0.8$ Hz, 8.4 Hz), 6.99-7.10 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.72-7.79 (1H, m), 7.86 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=10$ Hz), 8.15-8.20 (1H, m), 8.23 (1H, d, $J=10$ Hz)。

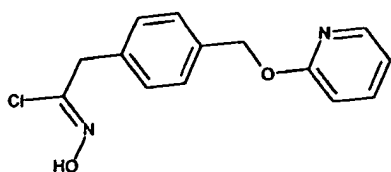
[製造實例 2-1-4] 2-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶



在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 2-1-3 中所述之 2-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡啶(21.0 g, 81.9 mmol)、乙酸(21 mL)於二甲亞砜(200 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(4.96 g, 131 mmol)。添加硼氫化鈉之後，移除冷卻浴，隨後在室溫下攪拌 15 分鐘。使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用水洗滌乙酸乙酯層 2 次並用飽和氯化鈉水溶液洗滌 1 次，且用無水硫酸鎂乾燥，並減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:3)純化殘餘物以獲得標題化合物(16.3 g, 77.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.23 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.85 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.32(2H, s), 6.82-6.88 (1H, m), 6.96-7.01 (1H, m), 7.28 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.69-7.74 (1H, m), 8.15-8.19 (1H, m)。

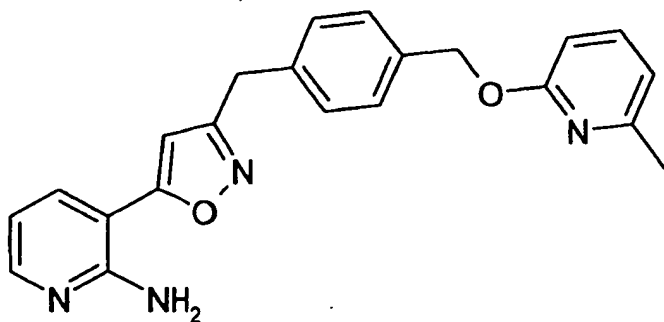
[製造實例 2-1-5] 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基-乙羥肟鹽氣



將鋰線 (323 mg, 46.6 mmol) 添加至甲醇 (75 mL) 中並於其中溶解。向混合物溶液中添加製造實例 2-1-4 中所述之 2-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶 (6.0 g, 23.3 mmol)。減壓濃縮反應溶液。將甲苯添加至殘餘物中，並減壓濃縮溶劑。將所得殘餘物於二氯甲烷 (90 mL) 及四氫呋喃 (45 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C ，並於攪拌之同時，添加氯化鈦 (IV) (8.15 mL, 74.4 mmol)。在添加氯化鈦 (IV) 之後，立即在 0°C 下攪拌反應混合物 10 分鐘並在室溫下攪拌 30 分鐘。將反應溶液傾入冰水中並用乙酸乙酯萃取。用無水硫酸鎂乾燥有機層，並藉由過濾移除硫酸鎂。使濾液濾過覆蓋有中性矽膠之玻璃過濾器，用乙酸乙酯洗滌。減壓濃縮所得洗出液。將少量乙酸乙酯添加至殘餘物中，並濾出已沉澱之固體以獲得標題化合物 (1.86 g, 28.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.82 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.84-6.89 (1H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.25 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.70-7.76 (1H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 11.7 (1H, s)。

[實例 3] 3-(3-(4-(6-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

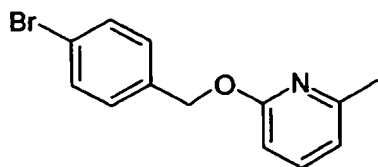


室溫下，向製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (30 mg, 0.25 mmol) 於無水四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加製造實例 3-1-5 中所述之 (4-(6-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙羥肟醯氯 (222 mg, 0.76 mmol)。將三乙胺 (142 μ L, 1.0 mmol) 逐滴添加至反應溶液中，並在室溫下攪拌隔夜。使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:3 隨後 1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (10.5 mg, 11%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.39 (3H, s), 4.04 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.26 (2H, brs), 6.61-6.64 (1H, m), 6.68-6.71 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.83 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.57-7.61 (1H, dd, $J=7.2, 8.4$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=2.0, 7.6$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J=2.4, 5.0$ Hz)。

如下合成起始物質 (4-(6-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯)-乙羥肟醯氯。

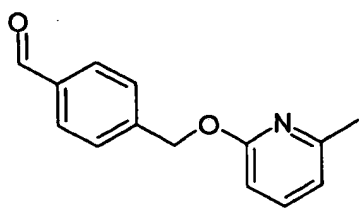
[製造實例 3-1-1] 2-(4-溴-苯甲氧基)-6-甲基-吡啶



氮氣氛下，於冰浴(0°C)中向(4-溴-苯基)-甲醇(4.54 g, 24.3 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中添加氫化鈉(999 mg, 25 mmol, 60%於油中)，在室溫下攪拌30分鐘。隨後，於冰浴(0°C)中將2-氟-6-甲基吡啶(1.8 g, 16.2 mmol)添加至反應混合物中，並在室溫下攪拌5小時。在冰浴(0°C)中，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:15)純化殘餘物以獲得標題化合物(3.65 g, 81%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.57-6.59 (1H, m), 6.71-6.74 (1H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 7.44-7.49 (3H m)。

[製造實例3-1-2] 4-(6-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛

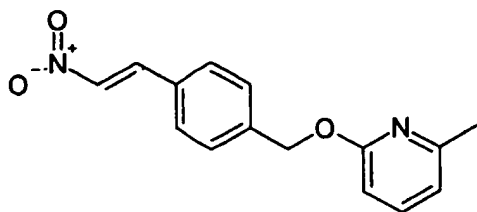


在乾冰-乙醇浴(-78°C)中，向製造實例3-1-1中所述之2-(4-溴-苯甲氧基)-6-甲基-吡啶(7.30 g, 26.2 mmol)於無水四氫呋喃(200 mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.67 M, 正己烷溶液, 11.8 mL, 31.4 mmol)，在-78°C下攪拌30分鐘。-78°C下，將N,N-二甲基甲醯胺(4.04 mL, 52.4 mmol)

添加至此混合物中，並攪拌5分鐘。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，室溫下攪拌10分鐘，並隨後分離有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:3)純化殘餘物以獲得標題化合物(4.19 g, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.12-6.64 (1H, m), 6.74-6.75 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.88 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 10.0 (1H, s)。

[製造實例 3-1-3] 2-甲基-6-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡啶

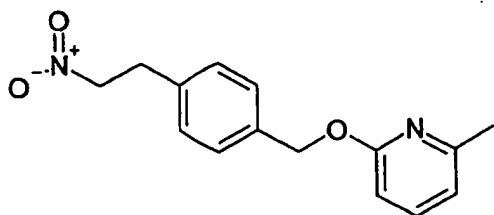


氮氣氛下，向製造實例 3-1-2 中所述之 4-(6-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛(4.19 g, 18.5 mmol)於乙酸(30 mL)中之溶液中添加硝基甲烷(5.65 g, 92.6 mmol)及乙酸銨(2.85 g, 37.0 mmol)， 110°C 下攪拌3小時。使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物粗產物(5.50 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 5.43 (2H, s),

6.05-6.28 (1H, m), 6.74-6.76 (1H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.55 (4H, s), 7.59 (1H, d, J=13.6 Hz), 8.01 (1H, d, J=13.6 Hz)。

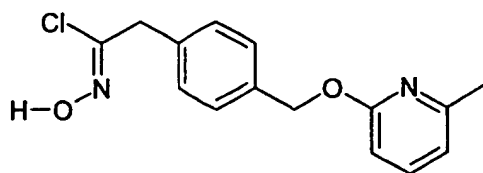
[製造實例 3-1-4] 2-甲基-6-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶



在適當冷卻下，室溫下於氮氣氛下向製造實例 3-1-3 中所述之 2-甲基-6-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡啶 (5.00 g, 18.5 mmol) 及乙酸 (5 mL) 於二甲亞砜 (50 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (1.2 g, 29.6 mmol)，室溫下攪拌 10 分鐘。隨後逐滴添加水。使混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:5 隨後 1:2) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.8 g, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.39 (3H, s), 3.22 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.85 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.28 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.28 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.39 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.59 (1H, t, J=8.0 Hz)。

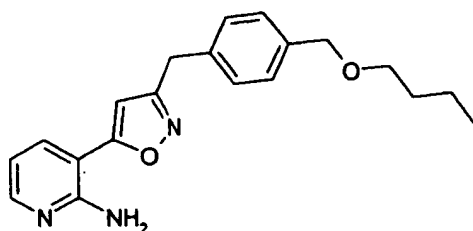
[製造實例 3-1-5] 4-(6-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基-乙羧肟醯氯



室溫下，於氮氣氛下向製造實例 3-1-4 中所述之 2-甲基-6-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)吡啶 (500 mg, 1.84 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之溶液中添加甲醇鋰 (140 mg, 3.68 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。減壓濃縮反應混合物。將無水二氯甲烷 (10 mL) 及無水四氫呋喃 (5 mL) 添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴 (-78°C) 中將氯化鈦 (IV) ($667\ \mu\text{L}$, 6.07 mmol) 逐滴添加至反應混合物中，並在 0°C 下攪拌 45 分鐘。隨後，在室溫下再攪拌反應混合物 60 分鐘。於冰浴 (0°C) 中，將水、乙酸乙酯及四氫呋喃添加至反應混合物中，並分離有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物粗產物 (484 mg, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.70 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 11.8 (1H, brs)。

[實例 4] 3-(3-(4-丁氧基甲基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

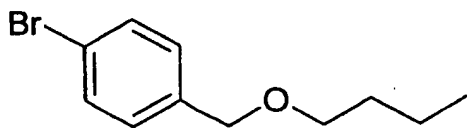


室溫下，向製造實例 4-1-4 中所述之 4-丁氧基甲基-苯基-乙羥肪鹽氣 (28 mg, 0.11 mmol) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (13 mg, 0.11 mmol) 於四氫呋喃 (1 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (31 μ L, 0.22 mmol)，室溫下攪拌 70 分鐘。室溫下，使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯 = 2:1) 純化殘餘物，且隨後藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 進一步純化以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (2.3 mg, 5%)。

MS m/e (ESI) (MH^+) 338.14 (MH^+)。

如下合成起始物質 4-丁氧基甲基-苯基-乙羥肪鹽氣。

[製造實例 4-1-1] 1-溴-4-丁氧基甲基-苯

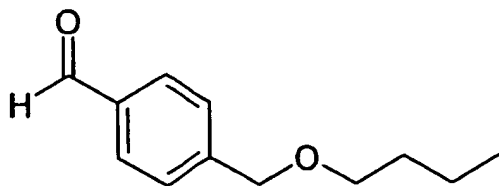


0°C 下，向 4-溴苯甲醇 (10.0 g, 53.5 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (200 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (3.08 g, 64.2 mmol, 50% 於油中)。0°C 下攪拌此混合物 5 分鐘，並於 0°C 下將 1-溴丁烷 (7.47 mL, 69.3 mmol) 添加於其中。室溫下攪拌此混合物 40 分鐘，且隨後於 70°C 下攪拌 25 分鐘。0°C 下，使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯 = 20:1) 純化殘餘

物以獲得標題化合物(11.5 g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.919 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.56-1.63 (2H, m), 3.46 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.45 (2H, s), 7.21 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.45-7.48 (2H, m)。

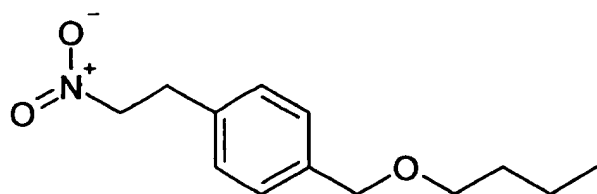
[製造實例 4-1-2] 4-丁氧基甲基-苯甲醛



-78°C 下，向製造實例 4-1-1 中所述之 1-溴-4-丁氧基甲基-苯(11.5 g, 47.3 mmol)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(32.5 mL, 1.6 M 己烷溶液, 52.0 mmol)。-78°C 下攪拌此混合物 55 分鐘，並於 -78°C 下將 N,N-二甲基甲醯胺(4.4 mL, 56.8 mmol)添加於其中。將此混合物溫至室溫，並攪拌 20 分鐘。0°C 下，使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=10:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(7.39 g, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.936 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.37-1.47 (2H, m), 1.60-1.67 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.58 (2H, s), 7.51 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.86 (2H, m), 10.0 (1H, s)。

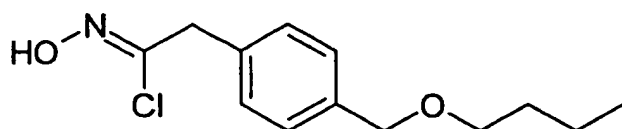
[製造實例 4-1-3] 1-丁氧基甲基-4-(2-硝基乙基)-苯



0°C 下，向製造實例 4-1-2 中所述之 4-丁氧基甲基-苯甲醛 (7.39 g, 3.84 mmol) 於甲醇 (140 mL) 中之溶液中添加硝基甲烷 (2.70 mL, 49.9 mmol)，隨後添加甲醇鈉 (1.49 M 甲醇溶液，9.41 mL, 46.1 mmol)。室溫下攪拌反應溶液 30 分鐘，且將 5 N 氫氯酸水溶液 (120 mL) 添加於其中並再攪拌 25 分鐘。0°C 下，使此反應溶液於飽和氯化鈉水溶液及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。在適當冷卻下，於室溫下向所得殘餘物於二甲亞砜 (100 mL) 及乙酸 (6 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (1.84 g, 46.1 mmol)。隨後，在室溫下攪拌此溶液 80 分鐘。使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=4:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.68 g, 29%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.918 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.37-1.42 (2H, m), 1.56-1.63 (2H, m), 3.31 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.47 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.47 (2H, s), 4.60 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.2$ Hz)。

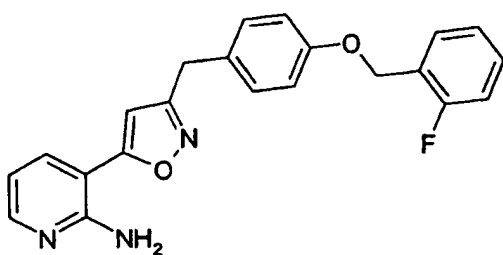
[製造實例 4-1-4] 4-丁氧基甲基-苯基-乙羥肟鹽氯



0°C 下，向製造實例 4-1-3 中所述之 1-丁氧基甲基-4-(2-硝基乙基)-苯 (55 mg, 0.23 mmol) 於甲醇 (2 mL) 中之溶液中添加甲醇鈉 (1.49 M 甲醇溶液, 47.3 μ L, 0.23 mmol)。室溫下攪拌反應溶液 35 分鐘，並減壓濃縮。-78°C 下，於氮氣氛下向殘餘物於二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液中添加氯化鈦 (IV) (28 μ L, 0.23 mmol)，隨後在 0°C 下攪拌 30 分鐘。0°C 下，使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且藉由過濾移除硫酸鎂。用矽膠過濾有機層，並減壓蒸發濾液以獲得標題化合物粗產物 (59 mg, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.90-0.94 (3H, m), 1.36-1.44 (2H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 3.46-3.49 (2H, m), 3.79 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.23-7.26 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 8.29 (1H, s)。

[實例 5] 3-(3-(4-(2-氟-苯甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



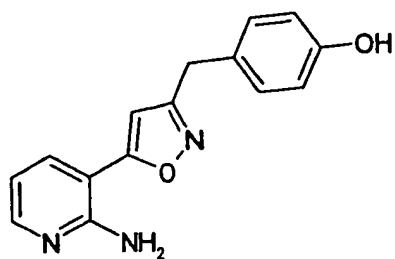
向製造實例 5-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-吡啶-3-基)異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (4.2 mg, 0.016 mmol) 與甲醇 (0.4 mL) 之混合物中添加 1 N 氫氧化鈉水溶液 (16 μ L, 0.016 mmol)。減壓濃縮此混合物。向殘餘物與 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5 mL)

之混合物中添加2-氟苯甲基溴 (2.3 μL , 0.019 mmol), 室溫下攪拌1小時。隨後, 藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)直接純化反應混合物以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物(3.3 mg, 43%)。

MS m/e (ESI) 376.14 (MH^+)。

如下合成起始物質4-(5-(2-氨基-吡啶-3-基)異噁唑-3-基甲基)-苯酚。

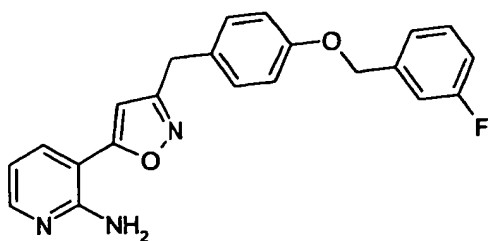
[製造實例 5-1-1] 4-(5-(2-氨基-吡啶-3-基)異噁唑-3-基甲基)-苯酚



室溫下, 向實例1中所述之3-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺(32 mg, 0.090 mmol)與三氟乙酸(1 mL)之混合物中添加硫代苯甲醚(45 mg, 0.36 mmol), 在相同溫度下攪拌2小時。向飽和碳酸氫鈉水溶液與乙酸乙酯之混合物中添加反應混合物。分離有機層並用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=4:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(24 mg, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.90 (2H, s), 6.25 (2H, brs), 6.68-6.72 (3H, m), 6.76 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=1.5, 7.7$ Hz), 8.10 (1H, brs), 9.29 (1H, s)。

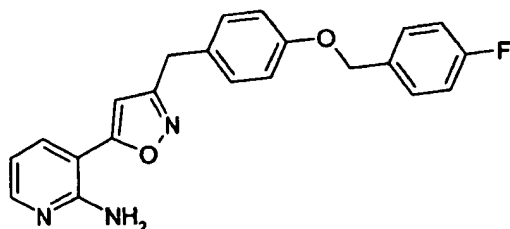
[實例 6] 3-(3-(4-(3-氟-苯甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



向製造實例 5-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-吡啶-3-基)異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (4.2 mg, 0.016 mmol) 與甲醇 (0.4 mL) 之混合物中添加 1 N 氫氧化鈉水溶液 (16 μ L, 0.016 mmol)，隨後減壓濃縮。向殘餘物與 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5 mL) 之混合物中添加 3-氟苯甲基溴 (2.3 μ L, 0.019 mmol)，室溫下攪拌 1 小時。藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 直接純化反應混合物以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (4.3 mg, 55%)。

MS m/e (ESI) 376.12 (MH^+)。

[實例 7] 3-(3-(4-(4-氟-苯甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

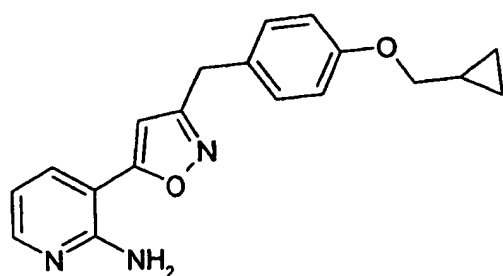


向製造實例 5-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-吡啶-3-基)異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (4.2 mg, 0.016 mmol) 與甲醇 (0.4 mL) 之

混合物中添加 1 N 氫氧化鈉水溶液 (16 μL , 0.016 mmol)，隨後減壓濃縮。向殘餘物與 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5 mL) 之混合物中添加 4-氟苯甲基溴 (2.3 μL , 0.019 mmol)，室溫下攪拌 1 小時。藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 以原樣純化反應混合物以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (3.1 mg, 39%)。

MS m/e (ESI) 376.12 (MH^+)。

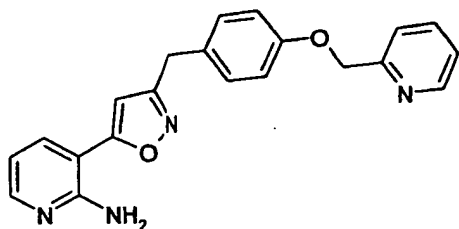
[實例 8] 3-(3-(4-環丙基甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



向製造實例 5-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-吡啶-3-基)異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (4.2 mg, 0.016 mmol) 與甲醇 (0.4 mL) 之混合物中添加 1 N 氫氧化鈉水溶液 (16 μL , 0.016 mmol)，隨後減壓濃縮。室溫下，向殘餘物與 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5 mL) 之混合物中添加環丙基甲基溴 (2.3 μL , 0.019 mmol) 及碘化鈉 (1 mg, 7 μmol)，60°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫，且隨後藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 以原樣加以純化。在濃縮之同時，用三乙胺中和洗出液。減壓濃縮溶劑。用水洗滌殘餘物以獲得標題化合物 (1.6 mg, 30%)。

MS m/e (ESI) 322.19 (MH⁺)。

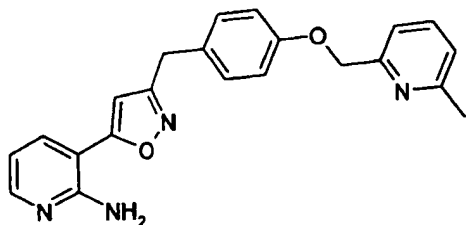
[實例 9] 3-(3-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



向製造實例 5-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-吡啶-3-基)異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (4.2 mg, 0.016 mmol) 與甲醇 (0.4 mL) 之混合物中添加 1 N 氫氧化鈉水溶液 (16 μL, 0.016 mmol)，隨後減壓濃縮。向殘餘物與 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5 mL) 之混合物中添加 2-氯甲基吡啶 (31 mg, 0.019 mmol)，室溫下攪拌 2 小時。藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 以原樣純化反應混合物以獲得二-三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (3.6 mg, 39%)。

MS m/e (ESI) 359.16 (MH⁺)。

[實例 10] 3-(3-(4-(6-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



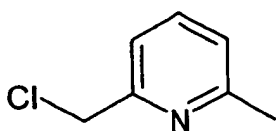
將甲醇 (3 mL) 及 1 N 氫氧化鈉水溶液 (0.18 mL) 添加至製造實例 5-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-吡啶-3-基)異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (50 mg, 0.19 mmol) 中，隨後藉由照射超音波使

其溶解。減壓濃縮此溶液。向所得殘餘物中添加製造實例 10-1-1 中所述之 2-氯甲基-6-甲基-吡啶 (31.8 mg, 0.22 mmol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL), 60°C 下攪拌 20 分鐘。使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層, 並減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (36 mg, 51.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.48 (3H, s), 3.96 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.25 (2H, brs), 6.69 (1H, dd, 4.8, 8.0 Hz), 6.79 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=4.8$ Hz)。

如下獲得起始物質 2-氯甲基-6-甲基-吡啶。

[製造實例 10-1-1] 2-氯甲基-6-甲基-吡啶

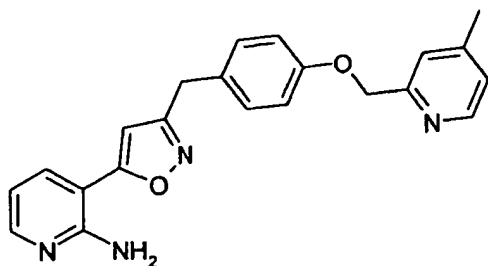


回流下將 (6-甲基-吡啶-2-基)-甲醇 (1.44 g, 11.7 mmol)、亞硫醯氯 (1.45 mL, 19.9 mmol) 及二氯甲烷 (20 mL) 之溶液攪拌 40 分鐘。將反應溶液冷卻至室溫, 且隨後減壓濃縮。使殘餘物於碳酸氫鈉溶液及乙醚中分溶。減壓濃縮有機層, 並藉由矽膠層析 (乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.42 g, 85.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 4.72 (2H, s),

7.22 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.33 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.72 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz)。

[實例 11] 3-(3-(4-(4-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

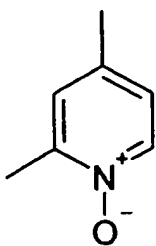


將甲醇 (3 mL) 及 1 N 氫氧化鈉水溶液 (0.18 mL) 添加至製造實例 5-1-1 中所述之 4-(5-(2-氨基-吡啶-3-基)異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (50 mg, 0.19 mmol) 中，隨後藉由照射超音波使其溶解。減壓濃縮此溶液。向所得殘餘物中添加製造實例 11-1-4 中所述之 2-氯甲基-4-甲基-吡啶 (31.8 mg, 0.22 mmol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL)，60°C 下攪拌 10 分鐘。使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (21 mg, 30.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.33 (3H, s), 3.96 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.25 (2H, brs), 6.69 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 6.79 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.09 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.41 (1H, d, J=4.8 Hz)。

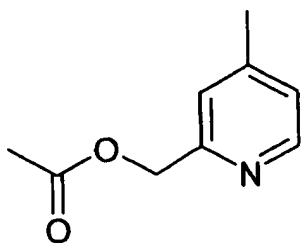
如下合成起始物質 2-氯甲基-4-甲基-吡啶。

[製造實例 11-1-1] 2,4-二甲基-吡啶 1-氧化物



向 2,4-二甲基吡啶 (2.0 g, 18.7 mmol) 於二氯甲烷 (100 mL) 中之溶液中添加 3-氯過氧苯甲酸 (5.07 g, 29.4 mmol)，室溫下攪拌 20 分鐘。將少量飽和亞硫酸氫鈉水溶液添加至反應溶液中，並於劇烈攪拌後分離有機層。用 5 N 氫氧化鈉水溶液 (5.9 mL) 洗滌此有機層，並用無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物 (1.54 g, 66.9%)。無需純化即將標題化合物用於下列反應中。

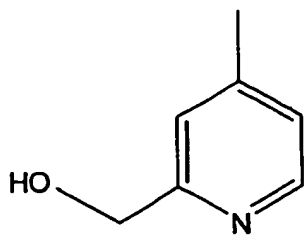
[製造實例 11-1-2] 乙酸 4-甲基-吡啶-2-基甲酯



將乙酸酐 (30 mL) 添加至製造實例 11-1-1 中所述之 2,4-二甲基-吡啶 1-氧化物 (1.93 g, 15.7 mmol) 中，並在 110°C 下攪拌混合物 10 分鐘。使反應溶液達到室溫，且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:2，隨後為乙酸乙酯) 純化所得殘餘物以獲得標題化合物 (774 mg, 29.8%)。

¹H-NMR 譜 (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 2.32 (3H, s), 5.09 (2H, s), 7.16 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.23 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=5.2 Hz)。

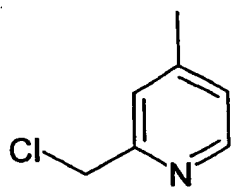
[製造實例 11-1-3] (4-甲基-吡啶-2-基)-甲醇



將 5 N 氫氧化鈉水溶液 (2 mL) 及 甲醇 (4 mL) 添加至製造實例 11-1-2 中所述之 乙酸 4-甲基-吡啶-2-基 甲酯 (774 mg, 4.69 mmol) 中，並在 60°C 下攪拌此混合物 10 分鐘。使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。另外用乙酸乙酯萃取已分離之水層兩次。合併乙酸乙酯層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物 (410 mg, 71.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 4.52 (2H, brs), 5.35 (1H, brs), 7.06 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.29 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J=5.2$ Hz)。

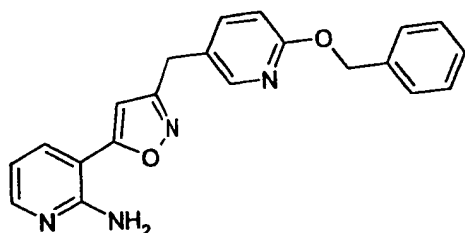
[製造實例 11-1-4] 2-氯甲基-4-甲基-吡啶



回流下將製造實例 11-1-3 中所述之 (4-甲基-吡啶-2-基)-甲醇 (410 mg, 3.33 mmol)、亞硫醯氯 (0.49 mL, 6.66 mmol) 及三氯甲烷 (10 mL) 之混合物溶液攪拌 5 分鐘。使反應溶液達到室溫，且減壓濃縮。使所得殘餘物於乙醚及飽和碳酸氫鈉溶液中分溶。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化有機層以獲得標題化合物 (340 mg, 72.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.37 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.20 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.38 (1H, s), 8.40 (1H, d, $J=5.2$ Hz)。

[實例 12] 3-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



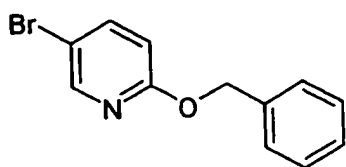
室溫下，於氮氣氛下向製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (400 mg, 3.39 mmol) 於無水四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中添加 (2-苯甲氧基-吡啶-5-基)-乙脛脲醯氯 (2.50 g, 9.03 mmol)。隨後將三乙胺 (1.89 mL, 13.6 mmol) 逐滴添加於其中，並於室溫下攪拌 1.5 小時。室溫下使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:3 隨後 1:2) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (315 mg, 26%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.00 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.27 (2H, brs), 6.70 (1H, dd, $J=4.8, 7.6$ Hz), 6.84 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.31-7.44 (5H, m), 7.69 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=2.0, 7.4$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J=2.4, 4.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

如下合成起始物質 (2-苯甲氧基-吡啶-5-基)-乙脛脲醯

氣。

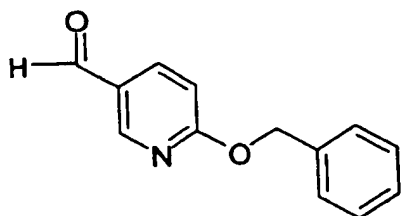
[製造實例 12-1-1] 2-苯甲氧基-5-溴吡啶



氮氣氛下，於冰浴(0°C)中向苯基甲醇(20.5 g, 190 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(200 mL)中之溶液中添加氫化鈉(7.6 g, 190 mmol)，在室溫下攪拌30分鐘。隨後，於冰浴(0°C)中將2,5-二溴吡啶添加於其中，並在室溫下攪拌60分鐘。冰浴(0°C)中，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:20隨後1:10)純化殘餘物以獲得標題化合物(15.1 g, 90%)。

¹H-NMR譜(CDC1₃) δ (ppm): 5.34 (2H, s), 6.71-6.73 (1H, m), 7.32-7.45 (5H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 8.20-8.21 (1H, m)。

[製造實例 12-1-2] 6-苯甲氧基-吡啶-3-甲醛

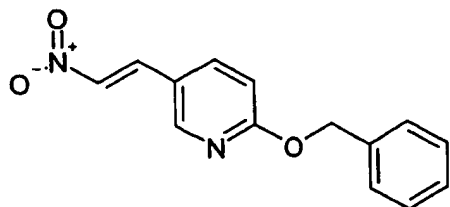


氮氣氛下，於乾冰-乙醇浴(-78°C)中向製造實例 12-1-1 中所述之2-苯甲氧基-5-溴吡啶(15.1 g, 57.0 mmol)於無水四氫呋喃(250 mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.67 M，正

己烷溶液，25.6 mL，68.4 mmol)，在 -78°C 下攪拌30分鐘。隨後，於 -78°C 下將N,N-二甲基甲醯胺(6.60 mL，85.5 mmol)添加於其中，並攪拌30分鐘。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並於室溫下攪拌10分鐘，隨後分離有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:7隨後1:5)純化殘餘物以獲得標題化合物(4.87 g, 40%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 5.49 (2H, s), 6.89-6.92 (1H, m), 7.34-7.48 (5H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.64-8.65 (1H, m), 9.97 (1H, s)。

[製造實例 12-1-3] 2-苯甲氧基-5-((E)-2-硝基-乙烯基)-吡啶

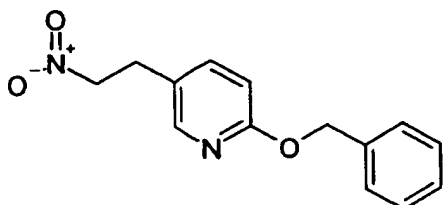


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 12-1-2 中所述之 6-苯甲氧基-吡啶-3-甲醛(4.87 g, 22.8 mmol)於乙酸(30 mL)中之溶液中添加硝基甲烷(6.96 g, 114 mmol)及乙酸銨(3.51 g, 45.6 mmol)， 110°C 下攪拌2.5小時。使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物粗產物(5.60 g, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO-d_6) δ (ppm): 5.43 (2H, s), 7.01 (1H, d,

$J=8.8$ Hz), 7.34-7.47 (5H, m), 8.16 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 8.64 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

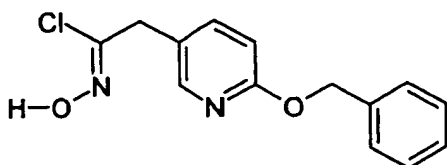
[製造實例 12-1-4] 2-苯甲氧基-5-(2-硝基-乙基)吡啶



在適當冷卻下，室溫下於氮氣氛下向製造實例 12-1-3 中所述之 2-苯甲氧基-5-((E)-2-硝基-乙烯基)-吡啶 (5.80 g, 22.8 mmol) 及乙酸 (5.80 mL) 於二甲亞砜 (70 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (1.44 g, 36.2 mmol)，室溫下攪拌 10 分鐘。使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:4) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.50 g, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.17 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.84 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 5.31 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.31-7.42 (5H, m), 7.68 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

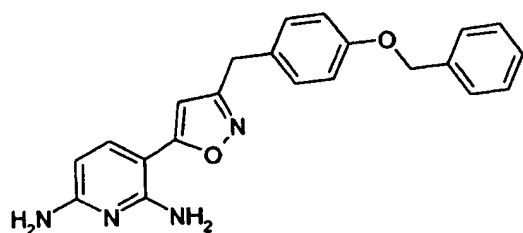
[製造實例 12-1-5] (2-苯甲氧基-吡啶-5-基)-乙脛肟鹽



室溫下，於氮氣氛下向製造實例 12-1-4 中所述之 2-苯甲氧基-5-(2-硝基-乙基)吡啶 (3.97 g, 15.4 mmol) 於甲醇 (25 mL) 中之溶液中添加甲醇鋰 (1.17 g, 30.8 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。減壓濃縮反應混合物。將無水二氯甲烷 (30 mL) 及無水四氫呋喃 (20 mL) 添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴 (-78°C) 下，將氯化鈦 (IV) (5.42 mL, 49.3 mmol) 逐滴添加至反應混合物中，並在 0°C 下攪拌 45 分鐘。於冰浴 (0°C) 中，將水、乙酸乙酯及四氫呋喃添加至反應混合物中，並分離有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物粗產物 (3.4 g, 80%)。

¹H-NMR 譜 (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.79 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.30-7.62 (5H, m), 7.61 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.08 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.8 (1H, s)。

[實例 13] 3-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



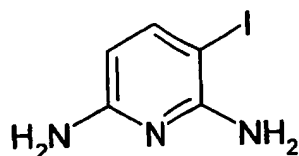
向製造實例 1-1-3 中所述之 4-苯甲氧基-苯基-乙羥肟鹽氣 (140 mg, 0.51 mmol) 及四氫呋喃 (10 mL) 之混合物中添加製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (102 mg, 0.76 mmol) 及三乙胺 (0.71 mL, 5.1 mmol)，在室溫下攪拌

隔夜。隨後，在55°C下再攪拌反應混合物1.5小時。將反應溶液冷卻至室溫，且減壓濃縮。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯)過濾殘餘物以獲得粗產物。藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化粗產物。減壓蒸發溶劑，並用NH矽膠過濾殘餘物以獲得標題化合物(51 mg, 27%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.87 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.10 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 6.94-6.98 (2H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

如下合成起始物質3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺。

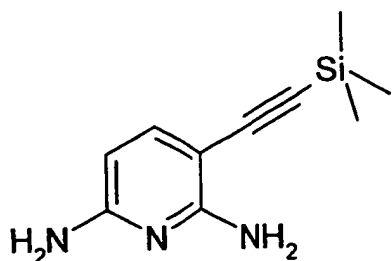
[製造實例13-1-1] 3-碘-吡啶-2,6-二胺



將2,6-二氨基吡啶(100 g, 916 mmol)溶解於二甲亞砜(400 mL)中，並在室溫下於攪拌同時，一次性添加N-碘代琥珀醯亞胺(100 g, 445 mmol)。在室溫下攪拌反應溶液10分鐘。將水(3.5 L)添加至反應溶液中，並濾出已沉澱之固體。用乙酸乙酯(1.3 L)萃取所得水層三次。合併乙酸乙酯層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠層析(庚烷:乙酸乙酯=2:3)純化殘餘物以獲得標題化合物(23.8 g, 22.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 5.41 (2H, brs), 5.57 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 5.64 (2H, brs), 7.37 (1H, d, $J=8.0$ Hz)。

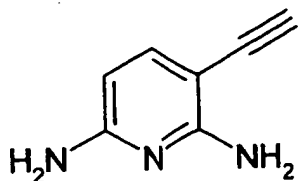
[製造實例 13-1-2] 3-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2,6-二胺



氬氣氛下，向製造實例 13-1-1 中所述之 3-碘-吡啶-2,6-二胺 (20.0 g, 85.2 mmol)、三甲基矽烷基乙炔 (24.2 mL, 170 mmol)、碘化銅(I) (3.25 g, 17.0 mmol) 及 N-甲基吡咯啉酮 (286 mL) 之混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (9.81 g, 8.52 mmol)，室溫下攪拌 30 分鐘。使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用水洗滌乙酸乙酯層 4 次，並用硫酸鈉乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠層析 (庚烷:乙酸乙酯=4:1 隨後 1:1) 純化殘餘物。用含有少量乙酸乙酯之庚烷洗滌藉由減壓濃縮洗出液所獲得之固體以獲得標題化合物 (10.5 g, 60.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.20 (9H, s), 5.53 (2H, brs), 5.66 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 5.95 (2H, brs), 7.11 (1H, d, $J=8.0$ Hz)。

[製造實例 13-1-3] 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺

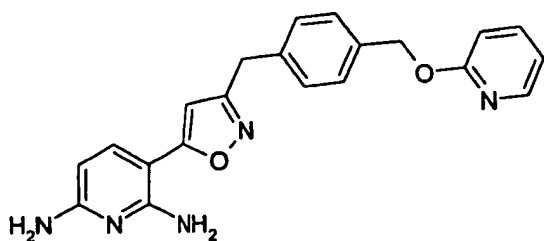


冰浴中，向製造實例 13-1-2 中所述之 3-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (7.0 g, 34.1 mmol) 於四氫呋喃 (100

mL)中之溶液中添加四丁基氟化銨(1 M四氫呋喃溶液, 17 mL, 17 mmol), 室溫下攪拌10分鐘。將水添加至反應溶液中, 隨後用乙酸乙酯萃取3次。用硫酸鈉乾燥萃取物, 並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠層析(乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(3.35 g, 73.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.08 (1H, s), 5.57 (2H, brs), 5.68 (1H, d, J 8.0 Hz), 5.89 (2H, brs), 7.14 (1H, d, J=8.0 Hz)。

[實例 14] 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

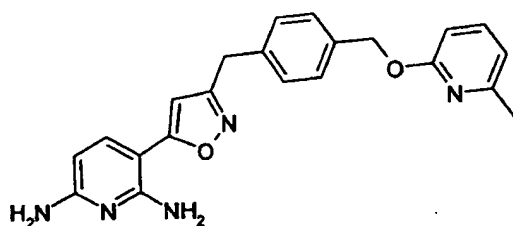


0°C 下, 向製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(120 mg, 0.90 mmol)及製造實例 2-1-5 中所述之 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基-乙羥肟鹽(390 mg, 1.41 mmol)於四氫呋喃(5.0 mL)中之溶液中添加三乙胺(502 μL , 3.6 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1小時30分鐘。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層, 用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1, 隨後為乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(290 mg, 86.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.95 (2H, s), 5.31 (2H, s),

5.79 (2H, brs), 5.82 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.11 (2H, brs), 6.37 (1H, s), 6.84-6.86 (1H, m), 6.97-7.00 (1H, m), 7.31 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 8.16-8.18 (1H, m)。

[實例 15] 3-(3-(4-(6-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

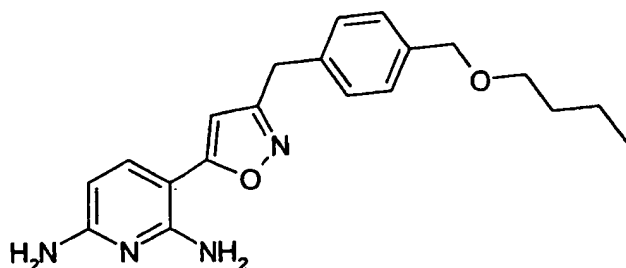


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (300 mg, 2.25 mmol) 於無水四氫呋喃 (30 mL) 中之溶液中添加製造實例 3-1-5 中所述之 (4-(6-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙羥肟醯氯 (1.50 g, 5.16 mmol)。隨後，於室溫下逐滴添加三乙胺 (1.25 mL, 9.00 mmol)，並於室溫下攪拌 1.5 小時。室溫下，將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並分離有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (637 mg, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.39 (3H, s), 3.96 (2H, s), 5.29 (2H, s), 5.80 (2H, brs), 5.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.11 (2H, brs), 6.37 (1H, s), 6.63 (1H, dd, J=0.4, 8.2 Hz), 6.83 (1H, dd, J=0.4, 7.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.41 (2H,

d, $J=8.4$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=8.0$ Hz)。

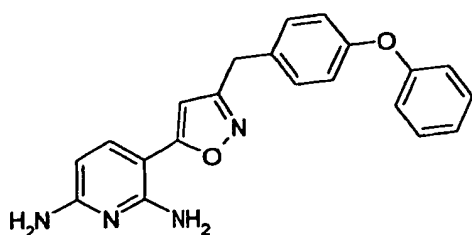
[實例 16] 3-(3-(4-丁氧基甲基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (14.6 mg, 0.11 mmol) 及製造實例 4-1-4 中所述之 4-丁氧基甲基-苯基-乙羥肟醯氯 (28 mg, 0.11 mmol) 於四氫呋喃中之溶液中添加三乙胺 (31 μ L, 0.22 mmol)，於室溫下攪拌 4 小時。室溫下，使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=2:1) 純化殘餘物，且隨後藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 再次純化以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (6.7 mg, 13%)。

MS m/e (ESI) 353.34 (MH^+)。

[實例 17] 3-(3-(4-苯氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

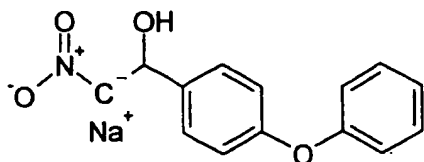


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (170 mg, 28 mmol) 於無水四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加製造實例 17-1-4 中所述之 (4-苯氧基-苯)-乙羥肟鹽氣 (652 mg, 2.49 mmol)。隨後逐滴添加三乙胺 (714 μ L, 5.12 mmol)，並於室溫下攪拌 1 小時。室溫下，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:2 隨後 2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (314 mg, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.00 (2H, s), 4.74 (2H, brs), 5.50 (2H, brs), 5.94 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.03 (1H, s), 6.96-7.02 (2H, m), 7.08-7.12 (1H, m), 7.22-7.26 (5H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.8$ Hz)。

如下合成起始物質 (4-苯氧基-苯)-乙羥肟鹽氣。

[製造實例 17-1-1] 2-硝基-1-(4-苯氧基-苯基)-乙醇鈉

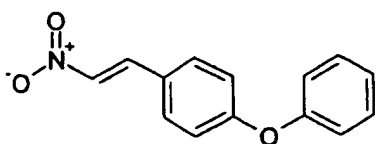


室溫下，於氮氣氛下向 4-苯氧基苯甲醛 (1.5 g, 7.56 mmol) 於甲醇 (12 mL) 中之溶液中逐滴添加甲醇鈉 (1.49 M 甲醇溶液, 0.19 mL, 0.91 mmol)。冰浴 (0 $^{\circ}$ C) 中，將硝基甲

烷(530 μL , 9.84 mmol)逐滴添加至反應溶液中。室溫下，將甲醇鈉(1.49 M 甲醇溶液，1.66 mL，8.16 mmol)逐滴添加於其中，並在室溫下攪拌溶液30分鐘。過濾已沉澱之固體並減壓乾燥，且使固體與甲苯共沸乾燥以獲得標題化合物(1.17 g, 55%)。

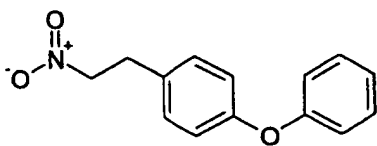
$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 5.38 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.58 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 6.91-7.00 (4H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.34-7.39 (4H, m)。

[製造實例 17-1-2] 1-((E)-2-硝基-乙烯基)-4-苯氧基-苯



室溫下，於氮氣氛下將製造實例 17-1-1 中所述之 2-硝基-1-(4-苯氧基-苯基)-乙醇鈉(1.17 g, 4.16 mmol)、乙酸酐(510 mg, 4.99 mmol)及三乙胺(696 μL , 4.99 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液攪拌隔夜。室溫下，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物粗產物(1.4 g, 70%，純度：50%)。

[製造實例 17-1-3] 1-(2-硝基-乙基)-4-苯氧基-苯

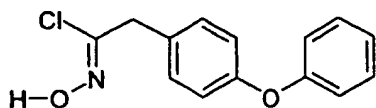


氮氣氛下，在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 17-1-2

中所述之 1-((E)-2-硝基-乙基)-4-苯氧基-苯 (1.40 g, 2.90 mmol, 純度: 50%) 於甲醇 (15 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (274 mg, 7.25 mmol), 室溫下攪拌 10 分鐘。隨後, 在適當冷卻下, 於室溫下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯: 庚烷 = 1:5) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (199 mg, 28%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.21 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.84 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 6.94-7.00 (4H, m), 7.11-7.15 (1H, m), 7.28-7.30 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m)。

[製造實例 17-1-4] (4-苯氧基-苯)-乙脛肼鹽氣

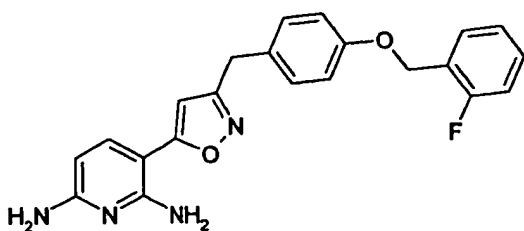


氮氣氛下, 向製造實例 17-1-3 中所述之 1-(2-硝基-乙基)-4-苯氧基-苯 (100 mg, 0.41 mmol) 於甲醇 (3 mL) 中之溶液中添加甲醇鈉 (1.49 M 甲醇溶液, 83.9 μL , 0.41 mmol), 室溫下攪拌 30 分鐘。減壓濃縮反應混合物。將無水二氯甲烷 (3 mL) 添加至殘餘物中。於冰浴 (0°C) 中將氯化鈦 (IV) (54.2 μL , 0.49 mmol) 逐滴添加至反應混合物中, 並在室溫下攪拌 30 分鐘。在冰浴 (0°C) 中, 添加水、乙酸乙酯及四氫呋喃以使反應混合物分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管

柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:5)純化殘餘物以獲得標題化合物(51 mg, 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.80 (2H, s), 6.96-7.03 (4H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.26-7.28 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 11.7 (1H, s)。

[實例 18] 3-(3-(4-(2-氟-苯甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



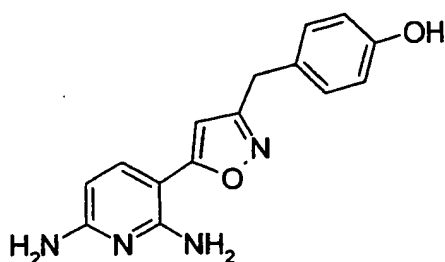
向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚(72.4 mg, 0.26 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液(51.2 μL , 0.26 mmol), 用超音波照射 5 分鐘。接下來, 減壓濃縮反應溶液以獲得固體(77.9 mg)。向所得固體(14.5 mg, 0.05 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加 2-氟苯甲基溴(11.5 μL , 0.10 mmol), 室溫下攪拌 2 小時。使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化殘餘物, 且隨後藉由逆相高效液相層析(使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)進一步純化以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物(6.7 mg, 36%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.96 (2H, s), 4.57 (2H, brs),

5.12 (2H, s), 5.90 (2H, brs), 5.91 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 5.98 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.05-7.11 (1H, m), 7.14-7.24 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.45-7.51 (1H, m)。

MS m/e (ESI) 391.01 (MH^+)。

[製造實例 18-1-1] 4-(5-(2,6-二氨基-吡啶-3-基)異噁唑-3-基甲基)-苯酚

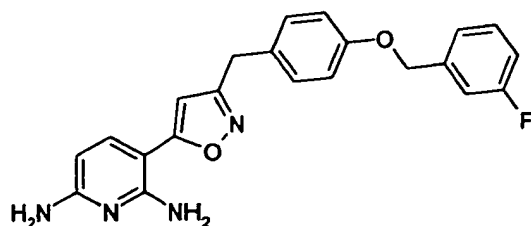


室溫下，向實例 13 中所述之 3-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺 (100 mg, 0.27 mmol) 於三氟乙酸 (3 mL) 中之溶液中添加硫代苯甲醚 (126 μ L)，在室溫下攪拌 2 小時。0 $^{\circ}$ C 下，將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (72.4 mg, 95%)。

1H -NMR 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.82 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 5.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.10 (2H, brs), 6.32 (1H, s), 6.70 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.27 (1H, s)。

[實例 19] 3-(3-(4-(3-氟-苯甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-

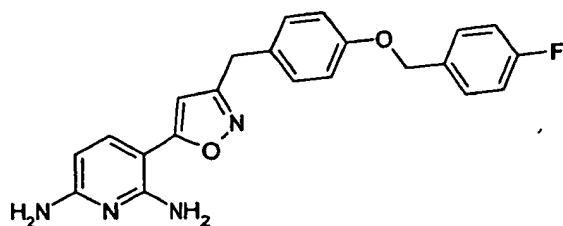
吡啶-2,6-二胺



向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (72.4 mg, 0.26 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (51.2 μ L, 0.26 mmol)，用超音波照射 5 分鐘。接下來，減壓濃縮反應溶液以獲得固體 (77.9 mg)。向所得固體 (11.3 mg, 0.04 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中之溶液中添加 3-氟苯甲基溴 (9.1 μ L, 0.07 mmol)，室溫下攪拌 2 小時。使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化殘餘物，且藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 進一步純化以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (6.7 mg, 36%)。

MS m/e (ESI) 391.34 (MH^+)。

[實例 20] 3-(3-(4-(4-氟-苯甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

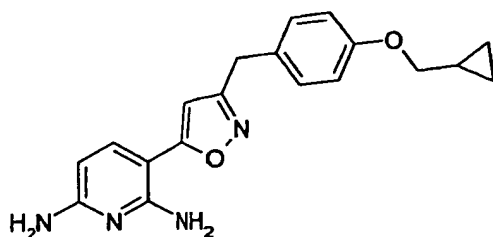


向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二氨基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (72.4 mg, 0.26 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (51.2 μ L, 0.26 mmol)，用超音波照射 5 分鐘。接下來，減壓濃縮反應溶液以獲得固體 (77.9 mg)。向所得固體 (13.7 mg, 0.05 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中之溶液中添加 4-氟苯甲基溴 (11.2 μ L, 0.09 mmol)，室溫下攪拌 2.5 小時。使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化殘餘物，藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 純化混合物，且隨後藉由製備型薄層層析 (乙酸乙酯:己烷=1:1) 純化以獲得標題化合物 (4.0 mg, 18%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ (ppm): 3.96 (2H, s), 4.53 (2H, brs), 5.00 (2H, s), 5.30 (2H, brs), 5.91 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 5.98 (1H, s), 6.92 (2H, dd, $J=2.0, 6.8$ Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.26-7.46 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.0$ Hz)。

MS m/e (ESI) 391.04 (MH^+)。

[實例 21] 3-(3-(4-環丙基甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

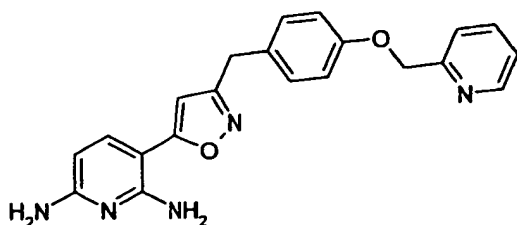


向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二氨基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (72.4 mg, 0.26 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (51.2 μ L, 0.26 mmol)，用超音波照射 5 分鐘。接下來，減壓濃縮反應溶液以獲得固體 (77.9 mg)。向所得固體 (8.3 mg, 0.03 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中之溶液中添加環丙基甲基溴 (5.3 μ L, 0.06 mmol)，室溫下攪拌 5 小時。藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 純化混合物，且隨後藉由製備型薄層層析 (乙酸乙酯) 進一步純化以獲得標題化合物 (1.1 mg, 12%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ (ppm): 0.33-0.36 (2H, m), 0.63-0.66 (2H, m), 1.24-1.29 (1H, s), 3.79 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 3.96 (2H, s), 4.57 (2H, brs), 5.34 (2H, brs), 5.92 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 5.99 (1H, s), 6.87 (2H, dd, $J=2.0, 6.8$ Hz), 7.19 (2H, dd, $J=2.0, 6.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

MS m/e (ESI) 337.11 (MH^+)。

[實例 22] 3-(3-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

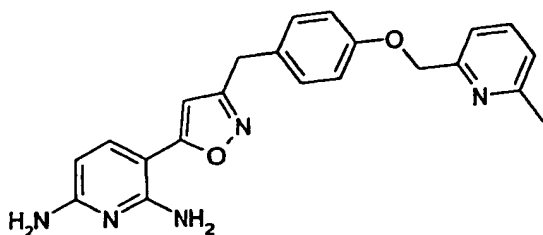


向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二氨基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (49.7 mg, 0.18 mmol) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (35.2 μ L, 0.18 mmol)，用超音波照射 5 分鐘。接下來，減壓濃縮反應溶液以獲得固體 (90.6 mg)。將所得固體製成 N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL) 溶液。將四氫呋喃 (390 μ L) 及 1 N 氫氧化鈉水溶液 (390 μ L, 0.39 mol) 添加至 2-氯甲基吡啶氫氯酸鹽 (50 mg, 0.39 mmol) 中，且隨後分離有機層以獲得 2-氯甲基吡啶之四氫呋喃溶液。將該溶液之一部分 (0.30 mL) 添加至上文所提及之 N,N-二甲基甲醯胺溶液中，並於室溫下攪拌 15 小時。使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (42.5 mg, 38%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.88 (2H, s), 5.15 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 5.83 (1H, dd, $J=1.2, 8.4$ Hz), 6.11 (2H, brs), 6.35 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J=5.2, 8.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=8.0$), 7.82 (1H, dd, $J=8.0, 8.0$ Hz), 8.57 (1H, dd, $J=0.8, 4.8$ Hz)。

MS m/e (ESI) 374.28 (MH^+)。

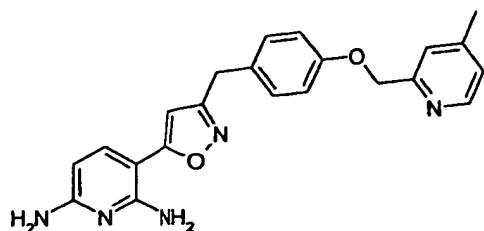
[實例 23] 3-(3-(4-(6-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (150 mg, 0.53 mmol) 中添加甲醇 (3 mL) 及 1 N 氫氧化鈉水溶液 (0.53 mL)，隨後藉由照射超音波使其溶解。減壓濃縮此溶液。向所得殘餘物中添加製造實例 10-1-1 中所述之 2-氯甲基-6-甲基-吡啶 (90.2 mg, 0.64 mol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL)，60°C 下攪拌 2 小時 50 分鐘。使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。減壓蒸發有機層。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:2，隨後為乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (106 mg, 51.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.48 (3H, s), 3.88 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.78 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.10 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J=8.0, 8.0$ Hz)。

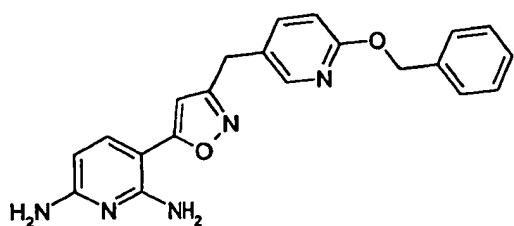
[實例 24] 3-(3-(4-(4-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二氨基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (80 mg, 0.28 mmol) 中添加甲醇 (4 mL) 及 1 N 氫氧化鈉水溶液 (0.29 mL)，隨後藉由照射超音波使其溶解。減壓濃縮此溶液。向所得殘餘物中添加製造實例 11-1-4 中所述之 2-氯甲基-4-甲基-吡啶 (50.9 mg, 0.36 mol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL)，60°C 下攪拌 10 分鐘。使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。減壓蒸發有機層。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:2，隨後為乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (40 mg, 36.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 3.88 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.10 (2H, brs), 6.35 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=5.2$ Hz)。

[實例 25] 3-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

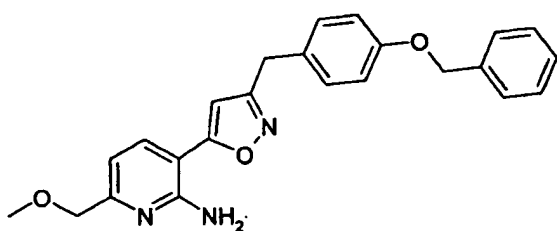


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔

基-吡啶-2,6-二胺(230 mg, 1.73 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加製造實例12-1-5中所述之(2-苯甲氧基-吡啶-5-基)-乙羥肟鹽氣(1.00 g, 3.61 mmol)。將三乙胺(965 μ L, 6.92 mmol)逐滴添加至混合物中，並於室溫下攪拌1.5小時。室溫下，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(470 mg, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.92 (2H, s), 5.33 (2H, s), 5.81 (2H, brs), 5.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.11 (2H, brs), 6.40 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.31-7.39 (3H, m), 7.42-7.44 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

[實例26] 3-(3-(4-苯甲氧基-苯基)-異噁唑-5-基)-6-甲氧基甲基-吡啶-2-基胺



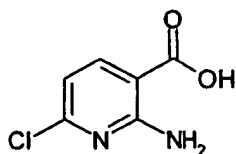
室溫下，向製造實例1-1-3中所述之(4-苯甲氧基-苯基)-乙羥肟鹽氣(19 mg, 0.069 mmol)與四氫呋喃(1 mL)之混合物中添加製造實例26-1-7中所述之3-乙炔基-6-甲氧基甲基-吡啶-2-基胺(8.6 mg, 0.053 mmol)及三乙胺(15 μ L, 0.11 mmol)，在室溫下攪拌5.5小時。室溫下，將水添加至反應

混合物中，隨後用乙酸乙酯-四氫呋喃(3:2)萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:3)純化殘餘物以獲得標題化合物(8.8 mg, 41%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.47 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.42 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.50 (2H, brs), 6.23 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.93-6.97 (2H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.31-7.44 (5H, m), 7.72 (1H, d, $J=7.7$ Hz)。

如下合成起始物質 3-乙炔基-6-甲氧基甲基-吡啶-2-基胺。

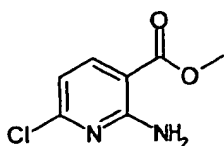
[製造實例 26-1-1] 2-胺基-6-氯-菸鹼酸



135°C 下，於密封管中將 2,6-二氯-菸鹼酸(31 g, 0.14 mol)與 28% 氨水溶液(200 mL)之混合物攪拌 10 小時。將該反應溶液冷卻至室溫，並減壓移除過量之氨氣。將水添加至殘餘物中直至 1000 mL 之總體積，將混合物冷卻至 0°C ，並添加檸檬酸以使 pH 值為約 6。濾出已沉澱之固體以獲得標題化合物(12 g, 49%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO-d_6) δ (ppm): 6.63 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.55 (2H, brs), 8.02 (1H, d, $J=8.1$ Hz)。

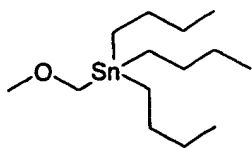
[製造實例 26-1-2] 2-胺基-6-氯-菸鹼酸甲酯



冰浴中，將濃硫酸(25 mL)及製造實例26-1-1中所述之2-氨基-6-氯-菸鹼酸(4.3 g, 25 mmol)添加至甲醇(50 mL)中，並於70°C下攪拌5小時。冷卻反應混合物，且隨後藉由添加碳酸氫鈉(90 g)水溶液加以中和。過濾已沉澱之固體以獲得標題化合物(3.2 g, 17 mmol, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.88 (3H, s), 6.62 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=8.1$ Hz)。

[製造實例26-1-3] 三丁基-甲氧基甲基-錫烷

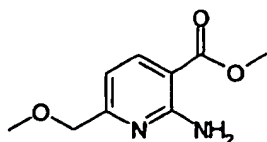


-78°C下，向二異丙胺(9.4 mL, 67 mmol)與四氫呋喃(150 mL)之混合物中逐滴添加正丁基鋰(2.4 M正己烷溶液，25 mL, 61 mmol)，在相同溫度下攪拌30分鐘。相同溫度下，將三丁基氫化錫(16 mL, 61 mmol)逐滴添加至反應混合物中，且在0°C下攪拌30分鐘。將反應混合物冷卻至-78°C，並將氯甲基甲酯(4.6 mL, 61 mmol)逐滴添加於其中。將反應混合物逐漸溫至室溫。將水添加至反應混合物中，隨後用乙醚萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由中性矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:30)純化殘餘物以獲得標題化合物(18 g, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.88-0.93 (15H, m), 1.26-1.35

(6H, m), 1.47-1.55 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.71 (2H, t, J=6.8 Hz)。

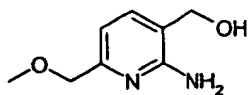
[製造實例 26-1-4] 2-胺基-6-甲氧基甲基-菸鹼酸甲酯



130°C 下，將製造實例 26-1-2 中所述之 2-胺基-6-氯-菸鹼酸甲酯 (1.4 g, 7.6 mmol)、製造實例 26-1-3 中所述之三丁基-甲氧基甲基-錫烷 (3.1 g, 9.1 mmol)、肆(三苯基膦)鈀 (440 mg, 0.38 mmol) 及 N-甲基吡咯啉酮 (20 mL) 之混合物攪拌 3.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並將氟化鉀水溶液及乙酸乙酯添加至反應混合物中，隨後使其濾過矽藻土墊。分離有機層並用飽和氯化鈉水溶液洗滌，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:2) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (0.93 g, 63%)。

¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm): 3.47 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.14 (1H, d, J=7.9 Hz)。

[製造實例 26-1-5] (2-胺基-6-甲氧基甲基-吡啶-3-基) 甲醇

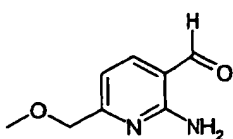


0°C 下，向氫化鋁鋰 (80%, 220 mg, 4.6 mmol) 與四氫呋喃 (5 mL) 之混合物中添加製造實例 26-1-4 中所述之 2-胺基-6-甲氧基甲基-菸鹼酸甲酯 (300 mg, 1.5 mmol)，在相同溫度

下攪拌20分鐘。0℃下，將28%氨水溶液逐滴添加至反應混合物中。將混合物溫至室溫並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(260 mg, 100%)。

¹H-NMR譜(CDCl₃) δ (ppm): 3.45 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.62 (2H, s), 5.03 (2H, brs), 6.70 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.31 (1H, d, J=7.5 Hz)。

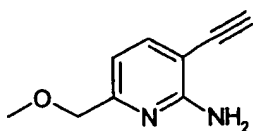
[製造實例26-1-6] 2-胺基-6-甲氧基甲基-吡啶-3-甲醛



向製造實例26-1-5中所述之(2-胺基-6-甲氧基甲基-吡啶-3-基)甲醇(260 mg, 1.5 mmol)與二氯甲烷(15 mL)之混合物中添加二氧化錳(1.3 g, 15 mmol)，在室溫下攪拌隔夜。使反應混合物濾過矽藻土墊，並減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=3:2)純化殘餘物以獲得標題化合物(210 mg, 81%)。

¹H-NMR譜(CDCl₃) δ (ppm): 3.48 (3H, s), 4.44 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.82 (1H, d, J=7.7 Hz), 9.84 (1H, s)。

[製造實例26-1-7] 3-乙炔基-6-甲氧基甲基-吡啶-2-基胺

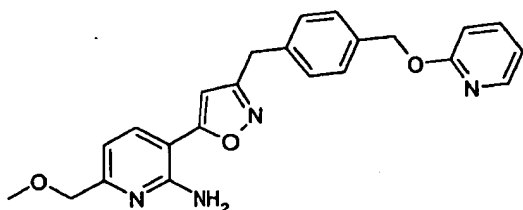


-78℃下，向二異丙胺(0.15 mL, 1.1 mmol)與四氫呋喃(2 mL)之混合物中逐滴添加正丁基鋰(1.6 M正己烷溶液, 0.68 mL, 1.1 mmol)，在該溫度下攪拌30分鐘。-78℃下，將三

甲基矽烷基重氮甲烷(2 M正己烷溶液, 0.50 mL, 0.99 mmol)添加至反應混合物中, 並在該溫度下攪拌30分鐘。-78°C下, 將製造實例26-1-6中所述之2-胺基-6-甲氧基甲基-吡啶-3-甲醛(150 mg, 0.90 mmol)與四氫呋喃(1.5 mL)之混合物逐滴添加至反應混合物中, 並於0°C下攪拌30分鐘。將反應混合物冷卻至-78°C, 且將乙酸(0.10 mL)與四氫呋喃(1 mL)之混合物逐滴添加至反應混合物中。將此反應混合物逐漸溫至0°C, 並使其於水及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:3)純化殘餘物以獲得標題化合物(73 mg, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.40 (1H, s), 3.45 (3H, s), 4.39 (2H, s), 5.07 (2H, brs), 6.72 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=7.5$ Hz)。

[實例27] 6-甲氧基甲基-3-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

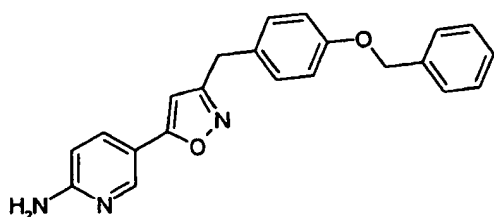


向製造實例2-1-5中所述之4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基-乙羥肟醯氯(18 mg, 0.064 mmol)與四氫呋喃(1 mL)之混合物中添加製造實例26-1-7中所述之3-乙炔基-6-甲氧基甲基-吡啶-2-基胺(8.6 mg, 0.053 mmol)及三乙胺(15 μL , 0.11

mmol)，在室溫下攪拌2小時。室溫下，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:3)純化殘餘物以獲得標題化合物(10 mg, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.47 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.44 (2H, s), 5.37 (2H, s), 5.56 (2H, brs), 6.25 (1H, s), 6.79-6.84 (2H, m), 6.87-6.91 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.57-7.61 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=4.2$ Hz)。

[實例 28] 5-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

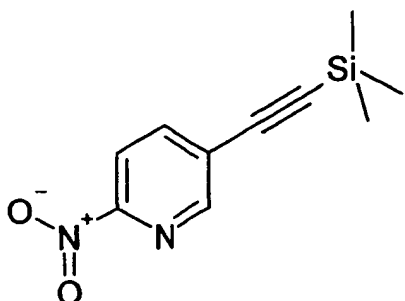


室溫下，向製造實例 28-1-3 中所述之 5-乙炔基-吡啶-2-基胺(10 mg, 85 μmol)及製造實例 1-1-3 中所述之 4-苯甲氧基-苯基-乙炔肼醯氯(70 mg, 0.25 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加三乙胺(35 μL , 0.25 mmol)，於室溫下攪拌3小時40分鐘。0 $^\circ\text{C}$ 下，使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化殘餘物以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物(1 mg, 3%)。

MS m/e (ESI) 358.00 (MH⁺)。

如下合成起始物質5-乙炔基-吡啶-2-基胺。

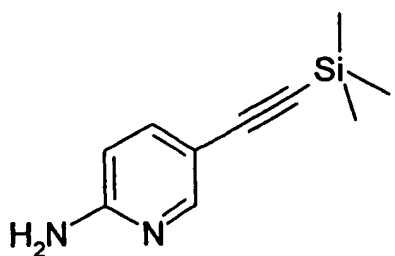
[製造實例 28-1-1] 2-硝基-5-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶



室溫下，向5-溴-2-硝基吡啶(1.00 g, 4.93 mmol)於N-甲基吡咯啉酮(20 mL)中之溶液中添加三甲基矽烷基乙炔(1.39 mL, 9.85 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(114 mg, 985 μmol)、碘化銅(I)(37.5 mg, 197 μmol)及N,N-二異丙基乙胺(1.72 mL, 9.85 mmol)，65°C下於氮氣氛下攪拌4小時。0°C下，使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=6:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(490 mg, 45%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ. (ppm): 0.298 (9H, s), 8.03-8.05 (1H, m), 8.22 (1H, J=8.4 Hz), 8.66 (1H, d, J=2.0 Hz)。

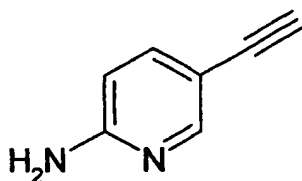
[製造實例 28-1-2] 5-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基胺



室溫下，向製造實例28-1-1中所述之2-硝基-5-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶(405 mg, 1.84 mmol)於四氫呋喃(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加鐵粉(514 mg, 9.21 mmol)及氯化銨(197 mg, 3.69 mmol)，70°C下攪拌75分鐘。將反應溶液冷卻至室溫並使其濾過矽藻土墊，並減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(319 mg, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.237 (9H, s), 4.73 (2H, brs), 6.44 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=2.2$ Hz)。

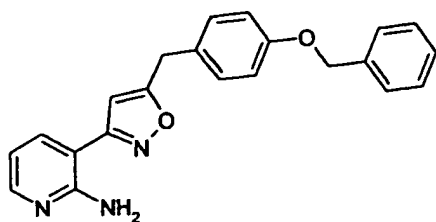
[製造實例28-1-3] 5-乙炔基-吡啶-2-基胺



室溫下，向製造實例28-1-2中所述之5-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基胺(26 mg, 137 μmol)於四氫呋喃(1 mL)及甲醇(1 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(37.9 mg, 274 μmol)，於室溫下攪拌1小時。0°C下，使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(16 mg, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.07 (1H, s), 4.73 (2H, brs), 6.46 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 8.21 (1H, s)。

[實例 29] 3-(5-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-3-基)-吡啶-2-基胺



室溫下，於氮氣氛下向製造實例 29-2-3 中所述之 3-(5-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-3-基)-5-氯-吡啶-2-基胺 (50 mg, 0.13 mmol) 於 N-甲基吡咯啶酮 (2 mL) 中之溶液中添加甲酸 (7.3 μ L, 0.19 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (67 μ L, 0.38 mmol) 及 肆(三苯基膦)鈀(0) (15 mg, 13 μ mol)，在 100 $^{\circ}$ C 下攪拌 2 小時 20 分鐘。室溫下，將水及乙酸乙酯添加至反應溶液中，隨後使其濾過矽藻土墊。使濾液於水及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 純化殘餘物，且隨後藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 再次純化以獲得標題化合物 (5 mg, 11%)。

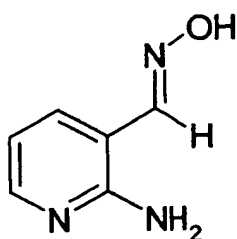
$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.07 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.34 (2H, brs), 6.67 (1H, dd, $J=4.9, 7.5$ Hz), 6.95-6.98 (2H, m), 7.20-7.23 (2H, m), 7.31-7.45 (5H, m), 7.66 (1H, dd, $J=1.7, 7.5$ Hz), 8.11 (1H, dd, $J=1.7, 4.9$ Hz)。

MS m/e (ESI) 358.20 (MH^+)。

如下合成起始物質 3-(5-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-3-

基)-5-氯-吡啶-2-基胺。

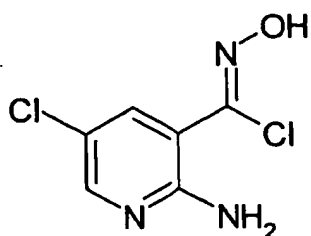
[製造實例 29-1-1] 2-胺基-吡啶-3-甲醛肟



室溫下，向 2-胺基-3-甲醯基吡啶 (1.00 g, 8.19 mmol) 於吡啶 (20 mL) 中之溶液中添加氫氯酸羥胺 (854 mg, 12.3 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時 40 分鐘。使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (951 mg, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.60 (1H, dd, $J=4.8, 7.3$ Hz), 6.94 (2H, s), 7.55 (1H, m), 7.96 (1H, dd, $J=1.7, 4.8$ Hz), 8.22 (1H, s), 11.2 (1H, s)。

[製造實例 29-1-2] 2-胺基-5-氯-N-羥基吡啶-3-羧基亞胺鹽

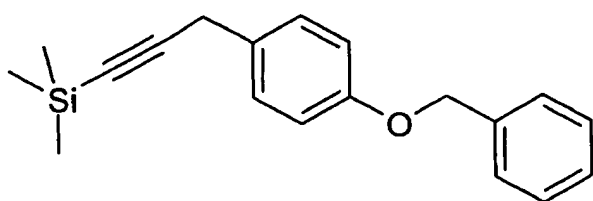


室溫下，向製造實例 29-1-1 中所述之 2-胺基-吡啶-3-甲醛肟 (951 mg, 6.93 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之溶

液中添加N-氯代琥珀醯亞胺(2.22 g, 16.6 mmol)，於室溫下攪拌5小時30分鐘。室溫下，使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓濃縮溶劑。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(249 mg, 17%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 7.24 (2H, brs), 7.91-7.92 (1H, m), 8.06-8.07 (1H, m), 12.6 (1H, s)。

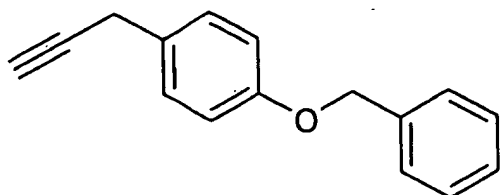
[製造實例 29-2-1] (3-(4-苯甲氧基-苯基)-丙-1-炔基)-三甲基-矽烷



室溫下，於氮氣氛下向三甲基矽烷基乙炔(851 μL , 6.02 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加乙基溴化鎂(3 M 乙醚溶液, 1.86 mL, 5.59 mmol)，在65 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌40分鐘。將反應溶液冷卻至室溫，並將溴化銅(I)(308 mg, 2.16 mmol)及4-苯甲氧基苯甲基氯(1.00 g, 4.30 mmol)添加至反應溶液中，並於65 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌8小時45分鐘。室溫下將飽和氯化銨溶液添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=30:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(911 mg, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.18 (9H, s), 3.59 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.92-6.95 (2H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.42-7.44 (2H, m)。

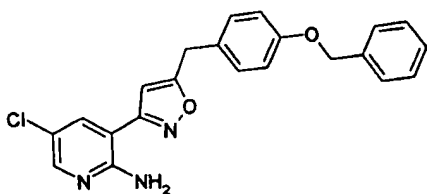
[製造實例 29-2-2] 1-苯甲氧基-4-丙-2-炔基-苯



室溫下，向製造實例 29-2-1 中所述之 (3-(4-苯甲氧基-苯基)-丙-1-炔基)-三甲基-矽烷 (911 mg, 3.09 mmol) 於甲醇 (20 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (854 mg, 6.18 mmol)，於室溫下攪拌 4 小時 10 分鐘。室溫下，使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯 = 20:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (618 mg, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) (ppm): δ 2.16 (1H, t, $J=2.4$ Hz), 3.54 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 5.05 (2H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 7.24-7.26 (2H, m), 7.29-7.43 (5H, m)。

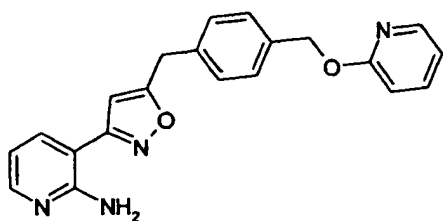
[製造實例 29-2-3] 3-(5-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-3-基)-5-氯-吡啶-2-基胺



向製造實例 29-1-2 中所述之 2-胺基-5-氯-N-羥基吡啶-3-羧基亞胺鹽氣(100 mg, 485 μmol)於乙醚(2 mL)及四氫呋喃(1 mL)中之溶液中添加製造實例 29-2-2 中所述之 1-苯甲氧基-4-丙-2-炔基-苯(113 mg, 509 μmol)及三乙胺(81 μL , 582 μmol)，在室溫下攪拌 4 小時 5 分鐘。減壓濃縮反應溶液。藉由 NH 矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=5:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(59 mg, 31%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.11 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.97-6.99 (3H, m), 7.05 (2H, s), 7.24 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.37 (2H, m), 7.42 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.6$ Hz)。

[實例 30] 3-(5-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-3-基)-吡啶-2-基胺



室溫下，向製造實例 30-1-3 中所述之 5-氯-3-(5-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-3-基)-吡啶-2-基胺(37 mg, 94 μmol)於 N-甲基-2-吡咯啉酮(2 mL)中之溶液中添加甲酸(5.3 μL , 0.14 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(49 μL , 0.28 mmol)及雙(三第三丁基膦)鈹(0)(9.6 mg, 19 μmol)， 100°C 下於氮氣中攪拌 1 小時 25 分鐘。室溫下，將水及乙酸乙酯添加至反應溶液中，隨後使其濾過矽藻土墊。使濾液於

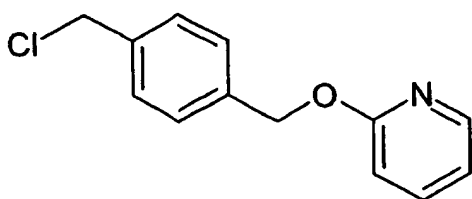
水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化殘餘物，且隨後藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1)進一步純化以獲得標題化合物(0.66 mg, 2.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.14 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.27 (1H, s), 6.49 (2H, brs), 6.69 (1H, dd, $J=4.9, 7.5$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.88-6.91 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.57-7.62 (1H, m), 7.68 (1H, dd, $J=1.8, 7.5$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J=1.8, 4.9$ Hz), 8.17-8.19 (1H, m)。

MS m/e (ESI) 359.11 (MH^+)。

如下合成起始物質5-氯-3-(5-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-異噁唑-3-基)-吡啶-2-基胺。

[製造實例30-1-1] 2-(4-氯甲基-苯甲氧基)-吡啶

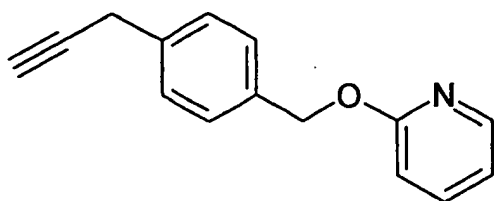


回流下將製造實例2-1-1中所述之(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)甲醇(540 mg, 2.51 mmol)、三苯基膦(856 mg, 3.27 mmol)及四氯化碳(10.8 g, 10.2 mmol)之混合物攪拌2小時10分鐘。將反應溶液冷卻至室溫，且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸=8:1)純化殘餘物以獲得標題化合

物 (300 mg, 51.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.76 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.86-6.90 (1H, m), 6.97-7.20 (1H, m), 7.44 (4H, s), 7.70-7.76 (1H, m), 8.15-8.18 (1H, m)。

[製造實例 30-1-2] 2-(4-丙-2-炔基-苯甲氧基)-吡啶

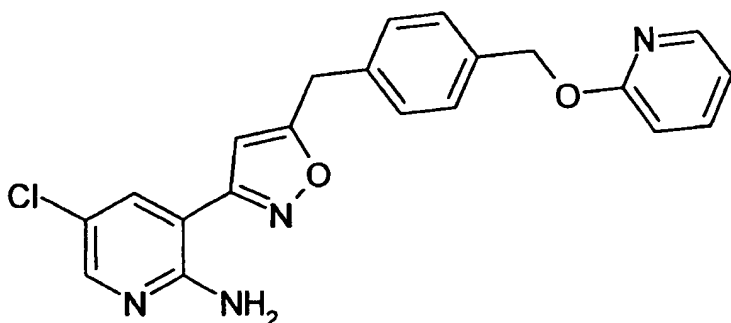


室溫下，於氮氣氛下向三甲基矽烷基乙炔 (496 μL , 3.51 mmol) 於四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中添加乙基溴化鎂 (3 M 乙醚溶液, 1.09 mL, 3.28 mmol)，在 65°C 下攪拌 30 分鐘。將反應溶液冷卻至室溫，並將溴化銅 (I) (168 mg, 1.17 mmol) 及製造實例 30-1-1 中所製造之 2-(4-氯甲基-苯甲氧基)-吡啶 (548 mg, 2.34 mmol) 添加於其中，且於 65°C 下攪拌 15 小時 10 分鐘。室溫下，使反應溶液於飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。向所得殘餘物於甲醇 (5 mL) 及四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (647 mg, 4.68 mmol)，於室溫下攪拌 3 小時 25 分鐘。室溫下，使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=20:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物與 2-(4-氯甲基-苯甲氧基)-吡啶之混合物 (448

mg，目標純度20%，17%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.04 (1H, m), 3.61 (2H, d, $J=2.6$ Hz), 5.30 (2H, s), 6.83-6.87 (1H, m), 6.95-6.99 (1H, m), 7.30-7.32 (2H, s), 7.36-7.40 (2H, m), 7.68-7.73 (1H, m), 8.14-8.16 (1H, m)。

[製造實例30-1-3] 5-氯-3-(5-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-3-基)-吡啶-2-基胺

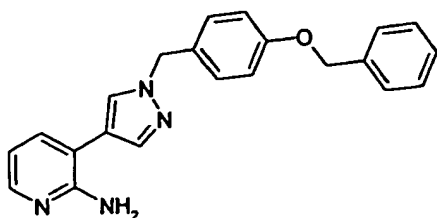


室溫下，向製造實例29-1-2中所述之2-氨基-5-氯-N-羥基吡啶-3-羧基亞胺鹽氣(50 mg, 242 μmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加三乙胺(41 μL , 292 μmol)及製造實例30-1-2中所述之2-(4-丙-2-炔基-苯甲氧基)-吡啶(271 mg, 243 μmol , 純度: 20%)，在室溫下攪拌30分鐘，且在回流下另外攪拌2小時25分鐘。將反應溶液冷卻至室溫，且減壓濃縮。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=5:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(37 mg, 39%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.22 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.97-7.01 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.07 (2H, brs), 7.34 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.70-7.74 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.14 (1H, d,

$J=2.6$ Hz), 8.16-8.18 (1H,m)。

[實例 31] 3-(1-(4-苯甲氧基-苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺



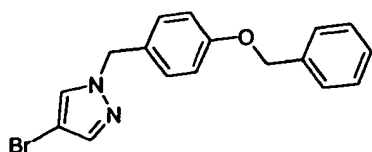
氮氣氛下，向 2-胺基-3-溴吡啶 (44.1 mg, 0.26 mmol) 於無水四氫呋喃 (7 mL) 中之溶液中添加製造實例 31-1-2 中所述之 1-(4-苯甲氧基-苯甲基)-4-三丁基錫烷基-1H-吡唑 (141 mg, 0.26 mmol)、碘化銅(I) (19.4 mg, 0.10 mmol) 及雙(三苯基膦)鈀(II) (35.8 mg, 0.05 mmol)，70°C 下攪拌 4 小時。室溫下將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，隨後使其濾過矽藻土墊，且使濾液於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=2:1，隨後為乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.8 mg, 2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.09 (2H, s), 5.26 (2H, s), 5.87 (2H, brs), 6.61 (1H, dd, $J=4.8, 7.2$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32-7.44 (5H, m), 7.47-7.49 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=1.6, 5.0$ Hz), 8.13 (1H, s)。

如下合成起始物質 1-(4-苯甲氧基-苯甲基)-4-三丁基錫烷

基-1H-吡唑。

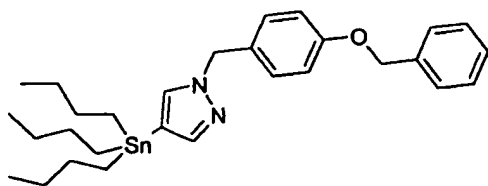
[製造方法 31-1-1] 1-(4-苯甲氧基-苯甲基)-4-溴-1H-吡唑



氮氣氛下，於冰浴 (0°C) 中向 2-溴吡唑 (500 mg, 3.40 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (196 mg, 4.08 mmol, 60% 於油中)，在室溫下攪拌 30 分鐘。隨後添加 4-苯甲氧基苯甲基氯 (791 mg, 3.40 mmol)，並於室溫下攪拌 60 分鐘。室溫下，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:5) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.1 g, 94%)。

¹H-NMR 譜 (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.04 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.31 (1H, s), 7.33-7.41 (5H, m), 7.47 (1H, m)。

[製造實例 31-1-2] 1-(4-苯甲氧基-苯甲基)-4-三丁基錫烷基-1H-吡唑

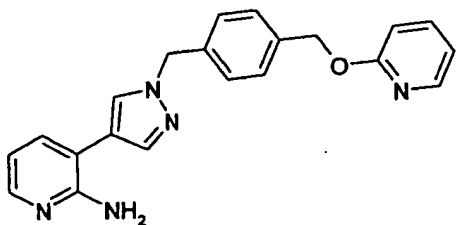


氮氣氛下，向製造實例 31-1-1 中所述之 1-(4-苯甲氧基-苯甲基)-4-溴-1H-吡唑 (1.10 g, 3.20 mmol) 於二甲苯 (20 mL) 中

之溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(0)(370 mg, 0.32 mmol)及六正丁基錫烷(5.57 g, 9.60 mmol), 140°C下攪拌2小時。室溫下將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中, 隨後使其濾過矽藻土墊, 且使濾液於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:5)純化殘餘物以獲得標題化合物(141 mg, 8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.87 (9H, t, $J=7.2$ Hz), 0.92-1.00 (6H, m), 1.26-1.35 (6H, m), 1.46-1.54 (6H, m), 5.05 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.93-6.95 (2H, m), 7.14-7.17 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.31-7.43 (5H, m), 7.46 (1H, s)。

[實例 32] 3-(1-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺



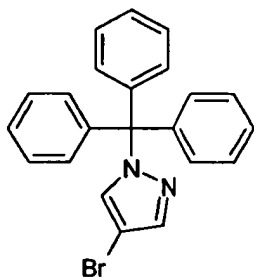
在冰浴(0°C)中, 於氮氣氛下向製造實例 32-1-4 中所述之 3-(1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺(150 mg, 0.94 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(48.7 mg, 1.22 mmol, 60%於油中)。在室溫下攪拌40分鐘後, 添加製造實例 30-1-1 中所述之 2-(4-氯甲基-苯甲氧基)-吡啶(228 mg, 0.98 mmol)並於室溫下攪拌30分鐘。室溫下使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗

滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1，隨後為乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(307 mg, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 5.33 (2H, s), 5.35 (2H, s), 5.60 (2H, brs), 6.61 (1H, dd, $J=4.8, 7.4$ Hz), 6.84-6.87 (1H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.30-7.43 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.42 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=2.0, 7.2$ Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=2.0, 5.0$ Hz), 8.15-8.17 (1H, m), 8.18 (1H, d, $J=0.8$ Hz)。

如下合成起始物質3-(1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺。

[製造實例32-1-1] 4-溴-1-三苯甲基-1H-吡唑

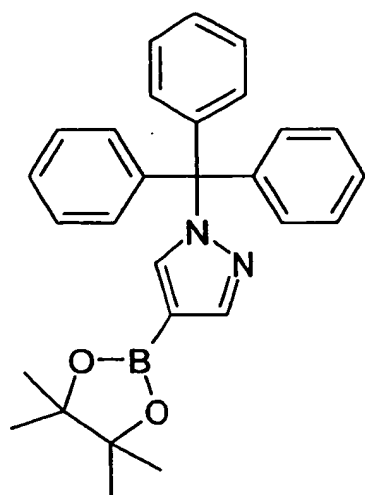


室溫下，於氮氣氛下向4-溴吡唑(10.0 g, 68.0 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之溶液中逐滴添加三乙胺(23.7 mL, 170 mmol)。冰浴(0°C)中，將三苯甲基氯(37.9 g, 136 mmol)添加至反應溶液中，並在70°C下攪拌3小時。將水(400 mL)添加至反應溶液中以沉澱固體。過濾已沉澱之固體並減壓乾燥。隨後使固體與甲苯共沸乾燥以獲得標題化合物(22.9 g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 7.04-7.07 (6H, m), 7.35-

7.38 (9H, m), 7.52 (1H, d, $J=0.4$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=0.8$ Hz)。

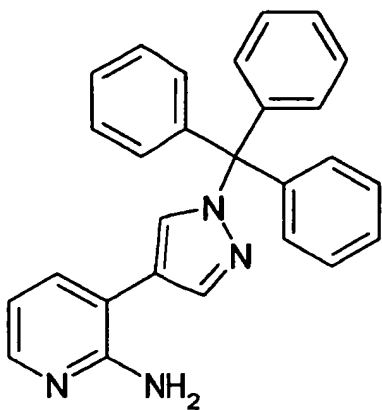
[製造實例 32-1-2] 4-(4,4,5,5-四甲基-(1,3,2)二氧硼戊烷-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑



80°C 下，於氫氣氛下將製造實例 32-1-1 中所述之 4-溴-4-三苯甲基-1H-吡唑 (4.8 g, 12.3 mmol)、雙(四甲基乙二醇根基)二硼 (5.0 g, 19.7 mmol)、乙酸鉀 (3.62 g, 36.9 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈣(II) (450 mg, 0.62 mmol) 及二甲亞砷 (50 mL) 之混合物攪拌 17 小時 10 分鐘。使反應溶液達到室溫並使其在水及乙酸乙酯中分溶。減壓濃縮有機層。藉由矽膠層析 (庚烷:乙酸乙酯=4:1) 純化殘餘物。將庚烷添加至藉由減壓濃縮洗出液所獲得之固體中，隨後使其經超音波照射並過濾以獲得標題化合物 (1.51 g, 28.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 1.30 (12H, s), 7.10-7.16 (6H, m), 7.26-7.31 (9H, m), 7.75 (1H, s), 7.94 (1 H, s)。

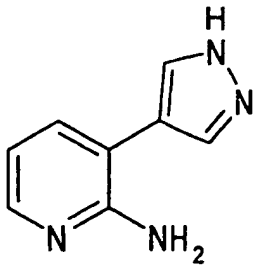
[製造實例 32-1-3] 3-(1-三苯甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺



95°C 下，將製造實例 32-1-2 中所述之 4-(4,4,5,5-四甲基-(1,3,2)二氧硼戊烷-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑 (3.2 g, 7.33 mmol)、3-溴-吡啶-2-基胺 (1.14 g, 6.60 mmol)、肆(三苯基膦)鈹(0) (424 mg, 0.37 mmol)、甲苯 (40 mL)、2 M 碳酸鈉水溶液 (10 mL) 及乙醇 (20 mL) 攪拌 1 小時。使反應溶液達到室溫並使其在水及乙酸乙酯中分溶。用水洗滌乙酸乙酯層一次，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠層析 (庚烷:乙酸乙酯 = 1:2) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.3 g, 78.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.52 (2H, brs), 6.57 (1H, dd, $J=7.2, 4.8$ Hz), 7.10-7.16 (6H, m), 7.28-7.38 (9H, m), 7.42 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.92 (1H, s)。

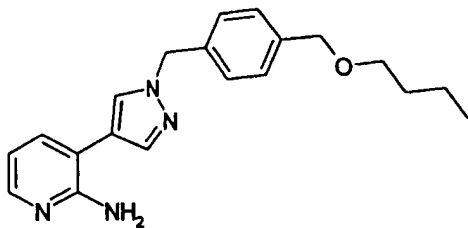
[製造實例 32-1-4] 3-(1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺



70°C 下，將製造實例 32-1-3 中所述之 3-(1-三苯甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺 (2.3 g, 5.71 mmol)、2 N 氫氯酸 (15 mL)、甲醇 (15 mL) 及四氫呋喃 (10 mL) 攪拌 30 分鐘。使反應溶液達到室溫並使其在水及乙酸乙酯中分溶。將飽和碳酸氫鈉溶液添加至已分離之水層中，隨後用乙酸乙酯萃取 6 次。合併乙酸乙酯層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠層析 (乙酸乙酯，隨後乙酸乙酯: 甲醇=10:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (625 mg, 68.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.59 (2H, brs), 6.62 (1H, dd, $J=4.8, 7.6$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.72-8.15 (2H, brs), 12.9 (1H, brs)。

[實例 33] 3-(1-(4-丁氧基甲基-苯基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺



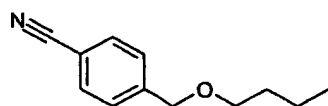
向製造實例 32-1-4 中所述之 3-(1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺 (20 mg, 0.13 mmol) 與 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 之混合物中添加氫化鈉 (6.8 mg, 0.19 mmol, 66% 於油中)，於室溫

下攪拌30分鐘。室溫下，將製造實例33-1-4中所述之1-丁氧基甲基-4-氯甲基-苯(29 mg, 0.14 mmol)添加至反應混合物中，並於40°C下攪拌1.5小時。冷卻反應混合物並使其於水及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(33 mg, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.92 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.56-1.62 (2H, m), 3.48 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.49 (2H, s), 4.61 (2H, brs), 5.34 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J=5.0, 7.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=1.8, 7.3$ Hz), 7.58 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J=0.7$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J=1.8, 5.1$ Hz)。

如下合成起始物質1-丁氧基甲基-4-氯甲基-苯。

[製造實例33-1-1] 4-丁氧基甲基-苯甲腈

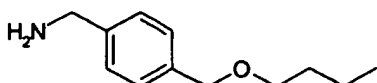


0°C下，向氫化鈉(270 mg, 11 mmol, 66%於油中)與四氫呋喃(20 mL)之混合物中添加正丁醇(1.1 mL, 12 mmol)，於室溫下攪拌45分鐘。將反應混合物冷卻至0°C，且在該溫度下逐滴添加4-氯基苯甲基溴(1.5 g, 7.4 mmol)與四氫呋喃(10 mL)之混合物。室溫下攪拌反應混合物3小時，並將N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)添加至反應混合物中，並在該溫度下再攪拌4.5小時。使反應混合物於水及乙醚中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。

藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:6)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.2 g, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.37-1.46 (2H, m), 1.59-1.66 (2H, m), 3.50 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.55 (2H, s), 7.43-7.46 (2H, m), 7.62-7.65 (2H, m)。

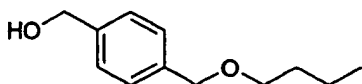
[製造實例 33-1-2] 4-丁氧基甲基-苯甲胺



0°C 下，向氫化鋁鋰(600 mg, 13 mmol, 純度: 80%)與四氫呋喃(10 mL)之混合物中添加製造實例 33-1-1 中所述之 4-丁氧基甲基-苯甲胺(600 mg, 3.2 mmol)與四氫呋喃(10 mL)之混合物，在室溫下攪拌 4 小時。0°C 下將 28% 氨水溶液逐滴添加至反應混合物中。將反應混合物溫至室溫並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(620 mg, 101%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.37-1.44 (2H, m), 1.56-1.63 (2H, m), 3.47 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.86 (2H, s), 4.49 (2H, s), 7.27-7.32 (4H, m)。

[製造實例 33-1-3] (4-丁氧基甲基-苯基)-甲醇

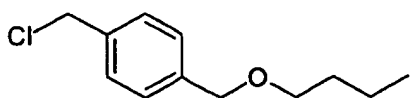


0°C 下，向製造實例 33-1-2 中所述之 4-丁氧基甲基-苯甲胺(250 mg, 1.3 mmol)、乙酸(2 mL)及水(2 mL)之混合物中添加亞硝酸鈉(1.1 g, 16 mmol)，在室溫下攪拌 40 分鐘。使

反應混合物於乙酸乙酯及水中分溶。用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，且減壓蒸發溶劑。將甲醇(2 mL)及碳酸鉀(360 mg, 2.6 mmol)添加至殘餘物中並於室溫下攪拌反應混合物1.5小時。減壓濃縮反應混合物。藉由中性矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(200 mg, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.57-1.64 (2H, m), 3.47 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.50 (2H, s), 4.69 (2H, s), 7.34 (4H, s)。

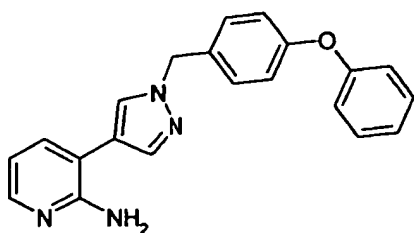
[製造實例 33-1-4] 1-丁氧基甲基-4-氯甲基-苯



在回流下將製造實例 33-1-3 中所述之(4-丁氧基甲基-苯基)甲醇(190 mg, 0.98 mmol)、三苯基膦(310 mg, 1.2 mmol)及四氯化碳(3 mL)之混合物攪拌7小時。將反應混合物冷卻至室溫，且減壓濃縮。藉由中性矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:15)純化殘餘物以獲得標題化合物(180 mg, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.35-1.45 (2H, m), 1.57-1.64 (2H, m), 3.47 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.50 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.32-7.38 (4H, m)。

[實例 34] 3-(1-(4-苯氧基-苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺

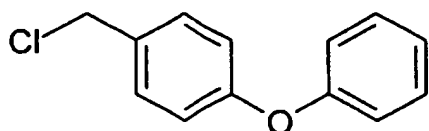


在冰浴(0°C)中，於氮氣氛下向製造實例32-1-4中所述之3-(1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺(20 mg, 0.13 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(7.5 mg, 0.19 mmol, 60%於油中)，於室溫下攪拌30分鐘。隨後將製造實例34-1-1中所述之1-氯甲基-4-苯氧基-苯(32.8 mg, 0.15 mmol)添加至混合物中，並於室溫下攪拌30分鐘。室溫下，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1，隨後僅為乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(41 mg, 86%，純度：90%)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.33 (2H, s), 5.60 (2H, brs), 6.61 (1H, dd, J= 4.8, 7.4 Hz), 6.98-7.01 (2H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.48-7.65 (5H, m), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J=1.2, 5.0 Hz), 8.18 (1H, s)。

如下合成起始物質1-氯甲基-4-苯氧基-苯。

[製造實例34-1-1] 1-氯甲基-4-苯氧基-苯

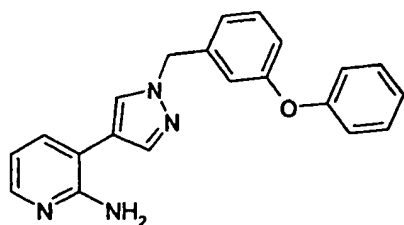


室溫下，於氮氣氛下向(4-苯氧基-苯基)-甲醇(408 mg,

2.04 mmol)於四氯化碳(8.2 mL)中之溶液中添加三苯基膦(642 mg, 2.45 mmol), 並於回流下攪拌反應溶液7小時40分鐘。將反應混合物冷卻至室溫, 且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=10:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(409 mg, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.76 (2H, s), 6.98-7.05 (4H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.39-7.46 (4H, m)。

[實例 35] 3-(1-(3-苯氧基-苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺



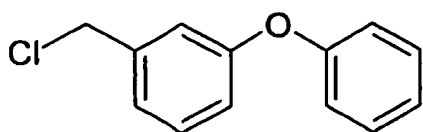
在冰浴(0°C)中, 於氮氣氛下向製造實例32-1-4中所述之3-(1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺(20 mg, 0.13 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(7.5 mg, 0.19 mmol, 60%於油中), 於室溫下攪拌40分鐘。隨後添加製造實例35-1-1中所述之1-氯甲基-3-苯氧基苯(32.8 mg, 0.15 mmol), 並於室溫下攪拌30分鐘。室溫下, 使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1, 隨後僅為乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(20 mg, 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 5.35 (2H, s), 5.59 (2H, brs),

6.62 (1H, dd, $J=1.2, 7.4$ Hz), 6.90-6.95 (2H, m), 6.99-7.06 (3H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.34-7.41 (3H, m), 7.48 (1H, dd, $J=2.0, 7.4$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=2.0, 5.0$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=0.8$ Hz)。

如下合成起始物質 1-氯甲基-3-苯氧基-苯。

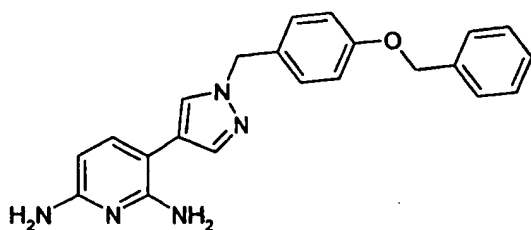
[製造實例 35-1-1] 1-氯甲基-3-苯氧基-苯



室溫下，向 (3-苯氧基-苯基)-甲醇 (2.00 g, 10.0 mmol) 於四氯化碳 (40 mL) 中之溶液中添加三苯基膦 (3.15 g, 12.0 mmol)。在回流下，於氮氣氛下攪拌反應溶液 5 小時 40 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=10:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.05 g, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.37 (2H, s), 6.94-6.97 (1H, m), 7.00-7.03 (2H, m), 7.05-7.06 (1H, m), 7.13-7.20 (3H, m), 7.37-7.41 (2H, m)。

[實例 36] 3-(1-(4-苯甲氧基-苯基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2,6-二胺

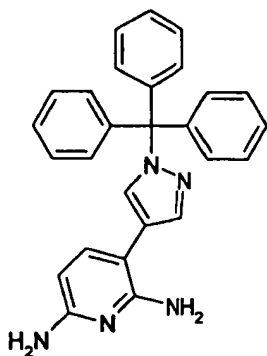


在冰浴(0°C)中，於氮氣氛下向製造實例36-1-2中所述之3-(1H-吡啶-4-基)-吡啶-2,6-二胺(25 mg, 0.14 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(8.6 mg, 0.22 mmol, 60%於油中)，於室溫下攪拌30分鐘。隨後添加4-苯甲氧基苯甲基氯(49.9 mg, 0.22 mmol)並於室溫下攪拌30分鐘。室溫下，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1，隨後僅為乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(24.0 mg, 45%)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.06 (2H, brs), 5.09 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.43 (2H, brs), 5.77 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.97-7.00 (2H, m), 7.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.36-7.44 (4H, m), 7.56 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.90 (1H, d, J=1.2Hz)。

如下合成起始物質3-(1H-吡啶-4-基)-吡啶-2,6-二胺。

[製造實例36-1-1] 3-(1-三苯甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2,6-二胺

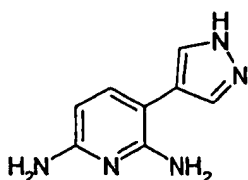


氮氣氛下，向製造實例13-1-1中所述之3-碘-吡啶-2,6-二

胺(3.3 g, 7.74 mmol, 純度: 70%)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加乙醇(25 mL)、2 N碳酸鈉水溶液(12.5 mL)、製造實例32-1-2中所述之4-(4,4,5,5-四甲基-(1,3,2)二氧硼戊烷-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡唑(3.3 g, 7.56 mmol)及肆(三苯基膦)鈹(0)(1.02 g, 0.88 mmol), 於95°C下攪拌2.5小時。室溫下, 將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中, 隨後使其濾過矽藻土墊, 且使濾液於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:2隨後2:1隨後5:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.4 g, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.63 (2H, brs), 4.79 (2H, brs), 5.90 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.16-7.20 (6H, m), 7.29-7.32 (10H, m), 7.45 (1H, s), 7.77 (1H, s)。

[製造實例36-1-2] 3-(1H-吡唑-4-基)-吡啶-2,6-二胺

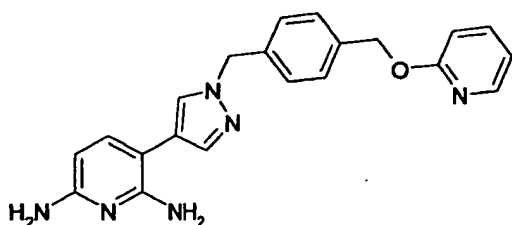


氮氣氛下, 向製造實例36-1-1中所述之3-(1-三苯甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2,6-二胺(10.0 g, 25.7 mmol)於二氯甲烷(14 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(7 mL), 於室溫下攪拌1小時。減壓濃縮反應混合物。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯, 隨後乙酸乙酯:甲醇=10:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(600 mg, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO-d_6) δ (ppm): 5.04 (2H, brs), 5.41 (2H,

brs), 5.78 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.62 (1H, brs), 7.78 (1H, brs), 12.8 (1H, brs)。

[實例 37] 3-(1-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2,6-二胺

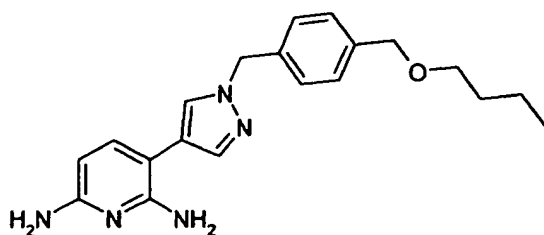


在冰浴(0°C)中，於氮氣氛下向製造實例36-1-2中所述之3-(1H-吡啶-4-基)-吡啶-2,6-二胺(25 mg, 0.14 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加氫化鈉(8.6 mg, 0.22 mmol, 60%於油中)。在室溫下攪拌30分鐘後，添加製造實例30-1-1中所述之2-(4-氯甲基-苯甲氧基)-吡啶(43.4 mg, 0.19 mmol)並於60°C下攪拌30分鐘。室溫下，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1，隨後僅為乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(22.8 mg, 43%)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ (ppm): 5.07 (2H, brs), 5.30 (2H, s), 5.32 (2H, s), 5.43 (2H, brs), 5.78 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.84-6.86 (1H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.41 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.58 (1H, s), 7.69-7.73 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.15-8.17 (1H, m)。

[實例 38] 3-(1-(4-丁氧基甲基-苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡

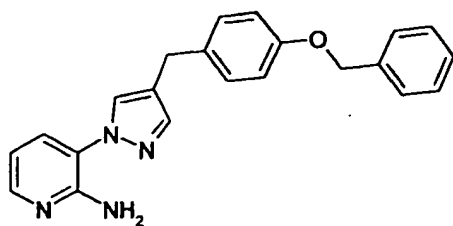
吡啶-2,6-二胺



在冰浴(0°C)中，於氮氣氛下向製造實例36-1-2中所述之3-(1H-吡啶-4-基)-吡啶-2,6-二胺(20 mg, 0.11 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加氫化鈉(5.9 mg, 0.15 mmol, 60%於油中)。在室溫下攪拌30分鐘後，添加製造實例33-1-4中所述之1-丁氧基甲基-4-氯甲基-苯(26.7 mg, 0.13 mmol)並於室溫下攪拌30分鐘。室溫下，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1，隨後為乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(29.0 mg, 72%)。

¹H-NMR 譜(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.864 (3H, d, J=7.6 Hz), 1.30-1.35 (2H, m), 1.47-1.54 (2H, m), 3.40 (2H, d, J=6.4 Hz), 4.42 (2H, s), 5.07 (2H, brs), 5.29 (2H, s), 5.43 (2H, brs), 5.78 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.24-7.29 (4H, m), 7.58 (1H, s), 7.93 (1H, s)。

[實例39] 3-(4(4-苯甲氧基-苯甲基)-吡啶-1-基)-吡啶-2-基胺

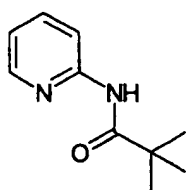


室溫下，向製造實例39-1-4中所述之3-(4-溴-吡啶-1-基)-吡啶-2-基胺(34 mg, 0.14 mmol)、製造實例39-2-1中所述之(4-苯甲氧基-苯甲基)-三丁基-錫烷(84 mg, 0.17 mmol)及N-甲基吡咯啉酮(1.5 mL)之混合物中添加三鄰甲基磷(17 mg, 0.057 mmol)及乙酸鈹(II)(3.2 mg, 0.014 mmol)，在120 °C下攪拌5小時。將反應混合物冷卻至室溫，並於添加氯化鉀水溶液及乙酸乙酯後過濾。分離有機層並用飽和氯化鈉水溶液洗滌，且減壓蒸發溶劑。藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化殘餘物以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物(2.6 mg, 4%)。

MS m/e (ESI) 357.18 (MH⁺)。

如下合成起始物質3-(4-溴-吡啶-1-基)-吡啶-2-基胺。

[製造實例39-1-1] 2,2-二甲基-N-吡啶-2-基-丙醯胺

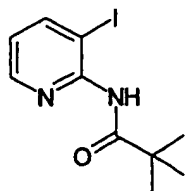


0°C下，向2-氨基吡啶(50.0 g, 531 mmol)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液中添加三乙胺(81.4 mL, 584 mmol)及三甲基乙醯氯(71.9 mL, 584 mmol)，室溫下攪拌4小時30分鐘。使反應溶液於水及二氯甲烷中分溶。用水及飽和氯化鈉水

溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。0°C下，向所得殘餘物於甲醇(300 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(73.4 g, 531 mmol)，於室溫下攪拌90分鐘。室溫下，使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。將庚烷(300 mL)添加至殘餘物中，並過濾已沉澱之固體以獲得標題化合物(80.2 g, 85%)。隨後減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(12.2 g, 13%)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.22 (9H, s), 7.06-7.09 (1H, m), 7.72-7.77 (1H, m), 8.01-8.03 (1H, m), 8.29-8.31 (1H, m), 9.71 (1H, s)。

[製造實例 39-1-2] N-(3-碘-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺

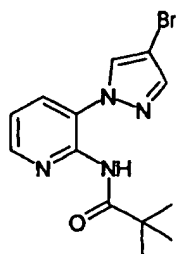


-78°C下，向製造實例 39-1-1中所述之2,2-二甲基-N-吡啶-2-基-丙醯胺(3.0 g, 17 mmol)、N,N,N',N'-四甲基乙二胺(6.3 mL, 42 mmol)及四氫呋喃(60 mL)之混合物中逐滴添加正丁基鋰(1.6 M正己烷溶液，30 mL，47 mmol)，0°C下攪拌隔夜。-78°C下，將碘(6.8 g, 27 mmol)添加至反應混合物中，並於0°C下攪拌1.5小時。將水及飽和硫代硫酸鈉水溶液添加至反應混合物中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管

柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.9 g, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 1.38 (9H, s), 6.85 (1H, dd, $J=4.8, 7.9$ Hz), 7.94 (1H, brs), 8.11 (1H, dd, $J=1.7, 7.9$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J=1.7, 4.6$ Hz)。

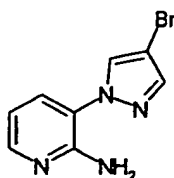
[製造實例 39-1-3] N-(3-(4-溴-吡唑-1-基)-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺



室溫下，向製造實例 39-1-2 中所述之 N-(3-碘-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(380 mg, 1.2 mmol)與甲苯(10 mL)之混合物中添加 4-溴吡啶(160 mg, 1.1 mmol)、碘化銅(I)(11 mg, 0.056 mmol)、反-1,2-環己二胺(26 mg, 0.22 mmol)及碳酸鉀(340 mg, 2.5 mmol)，於 110°C 下攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(190 mg, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO-d_6) δ (ppm): 1.10 (9H, s), 7.45 (1H, dd, $J=4.8, 8.1$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.00 (1H, dd, $J=1.7, 7.9$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.47 (1H, dd, $J=1.7, 4.8$ Hz), 9.83 (1H, brs)。

[製造實例 39-1-4] 3-(4-溴-吡啶-1-基)-吡啶-2-基胺

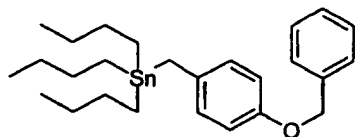


105°C 下，將製造實例 39-1-3 中所述之 N-(3-(4-溴-吡啶-1-基)-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺 (380 mg, 1.2 mmol) 與 2.5 N 氫氯酸水溶液 (2 mL) 之混合物攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至 0°C，並添加 5 N 氫氧化鈉溶液 (1 mL)。過濾所得固體以獲得標題化合物 (100 mg, 72%)。

¹H-NMR 譜 (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.34 (2H, brs), 6.69 (1H, dd, J=4.8, 7.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J=1.7, 7.7 Hz), 7.90 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=1.7, 4.8 Hz), 8.45 (1H, s)。

如下合成起始物質 (4-苯甲氧基-苯甲基)-三丁基-錫烷。

[製造實例 39-2-1] (4-苯甲氧基-苯甲基)-三丁基-錫烷

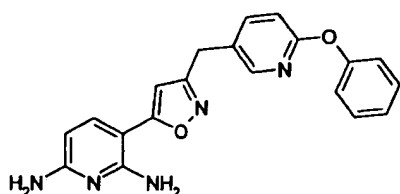


-78°C 下，向二異丙胺 (1.1 mL, 7.7 mmol) 與四氫呋喃 (20 mL) 之混合物中逐滴添加正丁基鋰 (1.6 M 正己烷溶液, 4.5 mL, 7.1 mmol)，在該溫度下攪拌 30 分鐘。相同溫度下，將三丁基氫化錫 (1.7 mL, 6.5 mmol) 逐滴添加至反應混合物中，且隨後在 0°C 下攪拌 30 分鐘。將反應混合物冷卻至 -78°C，且在該溫度下，逐滴添加 4-苯甲氧基苯甲基氯 (1.5 g, 6.5 mmol) 與四氫呋喃 (10 mL) 之混合物。將反應混合物逐漸溫至室溫。使反應混合物於水及正庚烷中分溶。用飽和

氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由中性矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:30)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.6 g, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.77-0.81 (6H, m), 0.86 (9H, t, $J=7.3$ Hz), 1.21-1.30 (6H, m), 1.38-1.46 (6H, m), 2.24 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.80-6.83 (2H, m), 6.88-6.91 (2H, m), 7.29-7.44 (5H, m)。

[實例 40] 3-(3-(6-苯氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



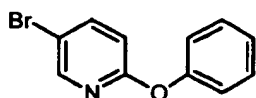
室溫下，向製造實例 40-1-4 中所述之(2-苯氧基-吡啶-5-基)-乙炔肟鹽氣(59.1 mg, 225 μmol)及製造實例 13-1-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(20.0 mg, 150 μmol)於四氫呋喃(1.3 mL)中之溶液中添加三乙胺(41.8 μL , 300 μmol)，50 $^\circ\text{C}$ 下攪拌65分鐘。使反應溶液達到室溫並使其在水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:甲醇=10:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(52 mg, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO-d_6) δ (ppm): 3.93 (2H, s), 5.79 (2H, s), 5.81 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.10 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.97 (1H,

d, $J=8.4$ Hz), 7.08-7.10 (2H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

如下合成起始物質(2-苯氧基-吡啶-5-基)-乙羧肟鹽氣。

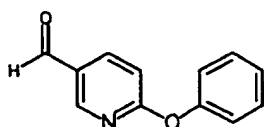
[製造實例 40-1-1] 5-溴-2-苯氧基-吡啶



0°C 下向苯酚(1.97 g, 20.9 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之溶液中添加氫化鈉(1.00 g, 20.9 mmol)，在 0°C 下攪拌 5 分鐘。隨後於 0°C 下將 2,5-二溴吡啶(4.50 g, 19.0 mmol)添加至此反應溶液中，並在室溫下攪拌 40 分鐘。隨後在 120°C 下再攪拌反應溶液 3 小時。使反應溶液達到室溫後，使其在水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=6:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(3.85 g, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 7.02 (1H, dd, $J=0.55, 8.8$ Hz), 7.11-7.14 (2H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 8.04 (1H, dd, $J=2.6, 8.8$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J=0.55, 2.6$ Hz)。

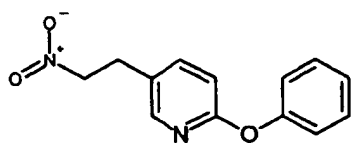
[製造實例 40-1-2] 6-苯氧基-吡啶-3-甲醛



-78°C 下，於氮氣氛下向製造實例 40-1-1 中所述之 5-溴-2-苯氧基-吡啶 (3.85 g, 15.4 mmol) 於四氫呋喃 (60 mL) 中之溶液中添加正丁基鋰 (10.6 mL, 1.60 M 己烷溶液, 16.9 mmol)，於 -78°C 下攪拌 35 分鐘。隨後於 -78°C 下將 N,N-二甲基甲醯胺 (1.55 mL, 20.0 mmol) 添加至此反應溶液中，並在室溫下再攪拌 10 分鐘。使反應溶液達到室溫後，使其在水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=5:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.12 g, 37%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 7.04 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 8.19 (1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 9.99 (1H, s)。

[製造實例 40-1-3] 5-(2-硝基-乙基)-2-苯氧基-吡啶

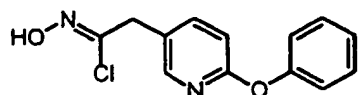


氮氣氛下，向製造實例 40-1-2 中所述之 6-苯氧基-吡啶-3-甲醛 (1.12 g, 5.62 mmol) 於乙酸 (10 mL) 中之溶液中添加硝基甲烷 (1.52 mL, 28.1 mmol) 及乙酸銨 (866 mg, 11.2 mmol)，100°C 下攪拌 3 小時。將反應溶液冷卻至室溫後，使其在水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。

將所得殘餘物溶解於二甲亞砜(17 mL)及乙酸(3 mL)中。在適當冷卻下，於室溫下將硼氫化鈉(336 mg, 8.43 mmol)添加至此溶液中，並於室溫下攪拌30分鐘。藉由添加碳酸氫鈉、水及乙酸乙酯使反應溶液分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=3:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(753 mg, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.28 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 4.60 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.11-7.14 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.39-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, ddd, $J=0.37, 2.6, 8.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

[製造實例 40-1-4] (2-苯氧基-吡啶-5-基)-乙羥肟鹽氣

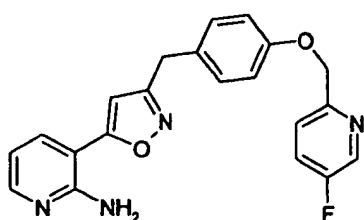


向製造實例 40-1-3 中所述之 5-(2-硝基-乙基)-2-苯氧基-吡啶(753 mg, 3.08 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加甲醇鋰(234 mg, 6.16 mmol)，室溫下攪拌90分鐘。減壓濃縮反應溶液。使所得殘餘物懸浮於四氫呋喃(10 mL)與二氯甲烷(10 mL)之混合物溶液中。-78°C下，於氮氣氛下將氯化鈦(IV)(745 μL , 6.87 mmol)添加至懸浮液中，並在0°C下攪拌140分鐘。0°C下，使反應溶液於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(785

mg, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.81 (2H, s), 6.99 (1H, dd, $J=0.73, 8.4$ Hz), 7.09-7.12 (2H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.72 (1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J=0.55, 2.6$ Hz), 11.8 (1H, s)。

[實例 41] 3-(3-(4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



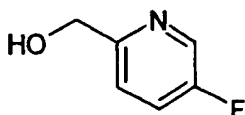
將四氫呋喃 (10 mL) 及 5 N 氫氧化鈉水溶液 (448 μL , 2.24 mmol) 添加至製造實例 5-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (600 mg, 2.24 mmol)，使其經超音波照射 1 分鐘。隨後減壓濃縮反應溶液以獲得白色固體。將製造實例 41-2 中所述之 2-氯甲基-5-氟-吡啶 (359 mg, 2.46 mol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 添加至所得白色固體中並在 60°C 下攪拌 1 小時。將反應溶液冷卻至室溫後，使其在水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (650 mg, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.96 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.25 (2H, brs), 6.69 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz), 6.79 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59 (1H,

dd, $J=4.8, 8.8$ Hz), 7.76 (1H, ddd, $J=2.8, 8.8, 8.8$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=2.0, 7.6$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J=2.0, 4.8$ Hz), 8.57 (1H, d, $J=3.2$ Hz)。

如下合成2-氯甲基-5-氟-吡啶。

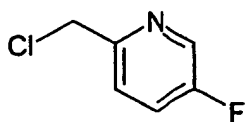
[製造實例41-1-1] (5-氟-吡啶-2-基)-甲醇



-78°C 下，於氮氣氛下向2-溴-5-氟吡啶 (3.67 g, 20.8 mmol) 於甲苯 (100 mL) 中之溶液中逐滴添加正丁基鋰 (15.6 mL, 1.6 M 己烷溶液, 25.0 mmol)，攪拌30分鐘。-78°C 下將N,N-二甲基甲醯胺 (8.05 mL, 104.0 mmol) 逐滴添加至此溶液中，並於0°C 下攪拌20分鐘。添加水及四氫呋喃，隨後劇烈攪拌此反應溶液。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。0°C 下將硼氫化鈉 (1.58 g, 41.8 mmol) 添加至濾液中，並於室溫下攪拌1小時。藉由添加水及四氫呋喃使此反應溶液分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由NH矽膠管柱層析 (己烷:乙醚 = 1:2) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (945 mg, 36%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.75 (2H, s), 7.29 (1H, dd, $J=4.4, 8.8$ Hz), 7.43 (1H, ddd, $J=2.8, 8.4, 8.4$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=2.8$ Hz)。

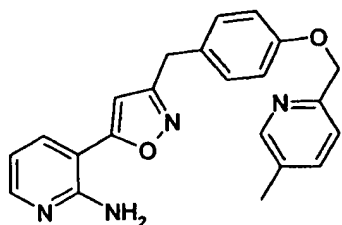
[製造實例41-1-2] 2-氯甲基-5-氟-吡啶



室溫下，向製造實例 41-1-1 中所述之 (5-氟-吡啶-2-基)-
 甲醇 (945 mg, 7.43 mmol) 於二氯甲烷 (70 mL) 中之溶液中逐
 滴添加亞硫醯氯 (813 μ L, 11.1 mmol)，攪拌 30 分鐘。藉由
 添加水、碳酸氫鈉及二氯甲烷使此反應溶液分溶。分離有
 機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過
 濾。減壓濃縮濾液。藉由 NH 矽膠管柱層析 (己烷:乙醚
 =1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (761.1 mg, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.67 (2H, s), 7.26-7.51 (2H,
 m), 8.43 (1H, d, $J=2.8$ Hz)。

[實例 42] 3-(3-(4-(5-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁
 唑-5-基)-吡啶-2-基胺



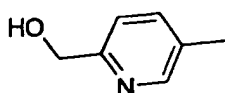
根據與實例 10 之方法類似之方法，使用製造實例 5-1-1 中
 所述之 4-(5-(2-氨基-吡啶-3-基)異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (50
 mg, 0.19 mmol) 及製造實例 42-1-2 中所述之 2-氯甲基-5-甲
 基-吡啶 (32 mg, 0.23 mmol) 獲得標題化合物 (23 mg, 33%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 3.95 (2H, s),
 5.11 (2H, s), 6.25 (2H, brs), 6.69 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz),
 6.79 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.4$ Hz),

7.38 (1H, d, J=8.0Hz), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz), 7.86 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.08 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.40 (1H, s)。

如下合成起始物質2-氯甲基-5-甲基-吡啶。

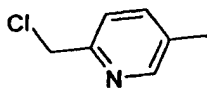
[製造實例 42-1-1] (5-甲基-吡啶-2-基)-甲醇



根據製造實例 11-1-1 至製造實例 11-1-3 中所述之方法獲得標題化合物 (1.1 g)。

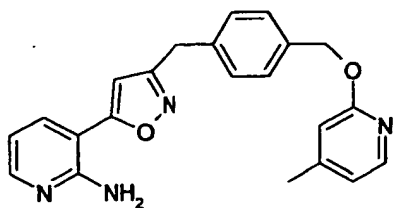
$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.27 (3H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 5.31 (1H, t, J=5.6Hz), 7.34 (1H, d, J=8.0Hz), 7.59 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.31 (1H, d, J=1.6Hz)。

[製造實例 42-1-2] 2-氯甲基-5-甲基-吡啶



在回流下將製造實例 11-1-1 中所述之 (5-甲基-吡啶-2-基)-甲醇 (500 mg, 4.1 mmol)、亞硫醯氯 (0.59 mL, 8.1 mmol) 及二氯甲烷 (10 mL) 之混合溶液攪拌 5 分鐘。將反應溶液冷卻至室溫，且減壓濃縮。使所得殘餘物於乙醚及飽和碳酸氫鈉溶液中分溶。分離有機層並使其通過列有矽膠之玻璃過濾器 (用乙酸乙酯溶離)。濃縮洗出液以獲得標題化合物粗產物 (440 mg, 76%)。無需進一步純化即將所得化合物用於下列反應中。

[實例 43] 3-(3-(4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

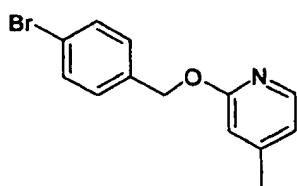


室溫下，向製造實例 43-1-5 中所述之 (4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙羥肟鹽氣 (270 mg, 0.930 mmol) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (40.0 mg, 0.339 mmol) 之四氫呋喃 (7.00 mL) 溶液中添加三乙胺 (189 μ L, 1.36 mmol)，室溫下攪拌 4 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓蒸發濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:3 \rightarrow 1:2) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (28.9 mg, 20.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.25 (2H, brs), 6.68-6.70 (2H, m), 6.80 (1H, s), 6.81-6.82 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.86-7.88 (1H, m), 8.00-8.02 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m)。

如下合成起始物質 (4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙羥肟鹽氣。

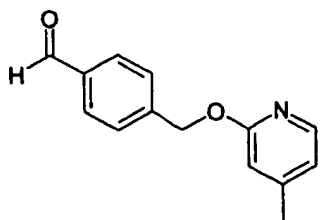
[製造實例 43-1-1] 2-(4-溴-苯甲氧基)-4-甲基-吡啶



氮氣氛下，於0°C下向4-溴苯甲醇(4.54 g, 24.3 mmol)與N,N-二甲基甲醯胺(50.0 mL)之混合物中添加氫化鈉(1.00 g, 25.0 mmol, 60%於油中)，在室溫下攪拌50分鐘。隨後於0°C下將2-氟-4-甲基吡啶(1.80 g, 16.2 mmol)添加於其中，並於室溫下攪拌2小時30分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌並過濾。減壓蒸發濾液，並藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:15)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.65 g, 58.8%)。

¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 5.31 (2H, s), 6.60-6.61 (1H, m), 6.69 -6.71 (1H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 7.46-7.48 (2H, m), 8.00-8.01 (1H, m)。

[製造實例 43-1-2] 4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛

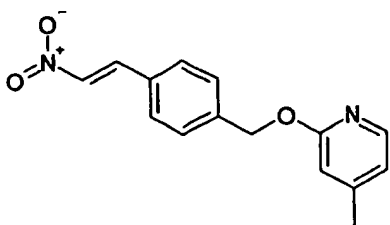


氮氣氛下，於乾冰-乙醇浴(-78°C)中向製造實例43-1-1中所述之2-(4-溴-苯甲氧基)-4-甲基-吡啶(5.70 g, 20.5 mmol)之四氫呋喃(150 mL)溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.67 M正己烷溶液, 9.21 mL, 24.6 mmol)，在-78°C下攪拌20分鐘。隨後將N,N-二甲基甲醯胺(3.16 mL, 41.0 mmol)逐滴添加於其中並於-78°C下攪拌10分鐘。將反應溶液冷卻至室溫，添加水並用乙酸乙酯萃取溶液。分離有機層並用飽和氯化

鈉水溶液洗滌，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:3)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.58 g, 55.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.66-6.67 (1H, m), 6.72-6.74 (1H, m), 7.58-7.60 (2H, m), 7.85-7.88 (2H, m), 8.00-8.01 (1H, m), 10.0 (1H, s)。

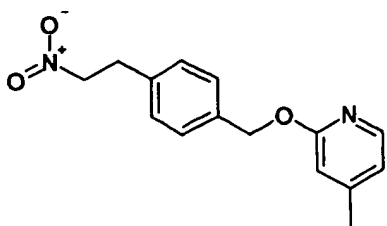
[製造實例 43-1-3] 4-甲基-2-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡啶



氮氣氛下，於室溫下向製造實例 43-1-2 中所述之 4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛(2.60 g, 11.5 mmol)之乙酸(20.0 mL)溶液中添加硝基甲烷(3.50 g, 57.3 mmol)及乙酸銨(1.76 g, 22.9 mmol)， 100°C 下攪拌 4 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(3.40 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.75 (1H, m), 6.84-6.85 (1H, m), 7.50-7.53 (2H, m), 7.85-7.87 (2H, m), 8.00-8.02 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$)。

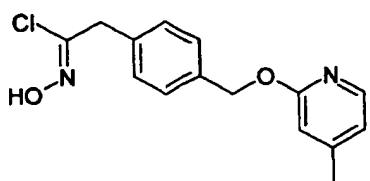
[製造實例 43-1-4] 4-甲基-2-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶



在氮氣氛下，於適當冷卻下，於室溫下向製造實例 43-1-3 中所述之 4-甲基-2-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡啶 (3.10 g, 11.5 mmol) 及乙酸 (3.10 mL) 之二甲亞碲 (50 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (733 mg, 18.4 mmol)，攪拌 10 分鐘。隨後在適當冷卻下，於室溫下將水逐滴添加至反應溶液中，並用乙酸乙酯萃取反應混合物。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷 = 1:5 → 1:2) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.10 g, 35.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.27 (3H, s), 3.22 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.84 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.29 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)。

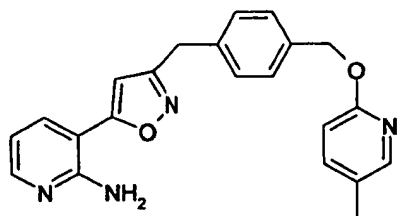
[製造實例 43-1-5] 4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙脛肟鹽酸



室溫下，於氮氣氛下向製造實例43-1-4中所述之4-甲基-2-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)吡啶(500 mg, 1.84 mmol)之甲醇(10.0 mL)溶液中添加甲醇鋰(140 mg, 3.68 mmol)，在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下將溶劑自反應混合物中蒸出，並將無水二氯甲烷(10.0 mL)及無水四氫呋喃(5.00 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(667 μ L, 6.07 mmol)逐滴添加至反應混合物中，並在0°C下攪拌45分鐘，且隨後於室溫下攪拌60分鐘。於冰浴(0°C)中，將水、乙酸乙酯及四氫呋喃添加至反應混合物中，並分離有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(409 mg, 76.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.27 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.82-6.84 (1H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.39-7.41 (2H, m), 8.01-8.03 (1H, m), 11.73 (1H, s)。

[實例44] 3-(3-(4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



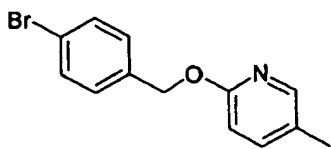
室溫下，向製造實例44-1-5中所述之(4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙脛脲鹽酸(246 mg, 0.846 mmol)及製

造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (40.0 mg, 0.339 mmol) 之四氫呋喃 (7.00 mL) 溶液中添加三乙胺 (189 μ L, 1.36 mmol)，室溫下攪拌 4 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:3 \rightarrow 1:2) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (21.3 mg, 16.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.20 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.25 (2H, brs), 6.68-6.71 (1H, m), 6.75-6.77 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.52-7.55 (1H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 7.96-7.97 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m)。

如下合成起始物質 (4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙脛脛醯氯。

[製造實例 44-1-1] 2-(4-溴-苯甲氧基)-5-甲基-吡啶

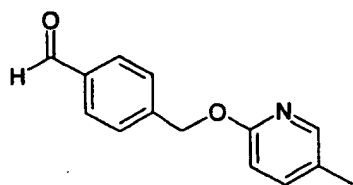


0 $^{\circ}$ C 下，於氮氣下向 4-溴苯甲醇 (4.54 g, 24.3 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (50.0 mL) 溶液中添加氫化鈉 (1.00 g, 25.0 mmol, 60% 於油中)，在室溫下攪拌 30 分鐘。隨後，於 0 $^{\circ}$ C 下添加 2-氟-5-甲基吡啶 (1.80 g, 16.2 mmol)，並於室溫下攪拌 5 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層並用飽和氯化鈉水溶液洗滌，

且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:15)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.67 g, 59.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.24 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.70-6.72 (1H, m), 7.31 -7.33(2H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.46-7.49 (2H, m), 7.95-7.96 (1H, m)。

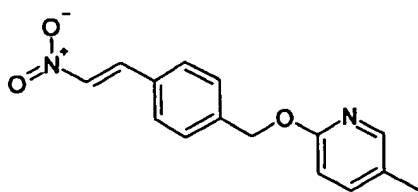
[製造實例 44-1-2] 4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛



氮氣氛下，於乾冰-乙醇浴(-78°C)中向製造實例 44-1-1 中所述之 2-(4-溴-苯甲氧基)-5-甲基-吡啶(5.40 g, 19.4 mmol) 之四氫呋喃(150 mL)溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.67 M 正己烷溶液, 8.73 mL, 23.3 mmol)，在 -78°C 下攪拌 30 分鐘。隨後，將 N,N-二甲基甲醯胺(2.99 mL, 38.8 mmol)逐滴添加於其中，於 -78°C 下攪拌 10 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層並用飽和氯化鈉水溶液洗滌，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:6 \rightarrow 1:4)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.93 g, 66.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.21 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.72-6.74 (1H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.83-7.85 (2H, m), 7.92-7.93 (1H, m), 9.97 (1H, s)。

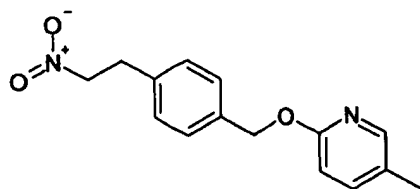
[製造實例 44-1-3] 5-甲基-2-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡啶



室溫下，於氮氣氛下向製造實例44-1-2中所述之4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛(2.93 g, 12.9 mmol)之乙酸(20.0 mL)溶液中添加硝基甲烷(3.94 g, 64.5 mmol)及乙酸銨(1.99 g, 25.8 mmol)，100°C下攪拌2.5小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(3.50 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.21 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.82-6.84 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.55-7.58 (1H, m), 7.85 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96-7.97 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$)。

[製造實例44-1-4] 5-甲基-2-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶

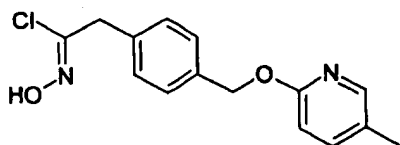


在氮氣氛下，於適當冷卻下，於室溫下向製造實例44-1-3中所述之5-甲基-2-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡

啉(3.50 g, 12.9 mmol)及乙酸(3.50 mL)之二甲亞碲(40.0 mL)溶液中添加硼氫化鈉(822 mg, 20.6 mmol)，攪拌10分鐘。隨後，在適當冷卻下，於室溫下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:4)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.91 g, 54.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.20 (3H, s), 3.22 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.84 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.27 (2H, s), 6.76-6.78 (1H, m), 7.27 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.52-7.55 (1H, m), 7.97-7.98 (1H, m)。

[製造實例 44-1-5] (4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙脛肟鹽氣

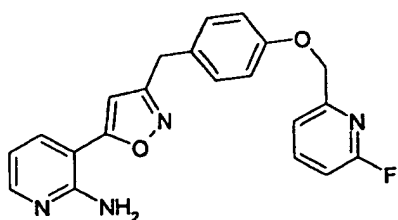


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 44-1-4 中所述之 5-甲基-2-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)吡啶(700 mg, 2.57 mmol)之甲醇(30 mL)溶液中添加甲醇鋰(195 mg, 5.14 mmol)，在室溫下攪拌30分鐘。減壓濃縮反應混合物，並將無水二氯甲烷(15.0 mL)及無水四氫呋喃(10.0 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(904 μL , 8.22 mmol)逐滴添加至反應混合物中，且隨後在室溫下攪拌45分鐘。將水、乙酸乙酯及四氫呋喃添加至反應混合物中，

並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(569 mg, 76.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.02 (3H, s), 3.81 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.77-6.79 (1H, m), 7.25 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.53-7.55 (1H, m), 7.97-7.98 (1H, m), 11.74 (1H, s)。

[實例 45] 3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

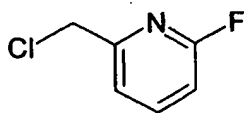


將四氫呋喃(3 mL)及5 N氫氧化鈉水溶液(36.0 μL , 0.18 mmol)添加至製造實例 5-1-1中所述之4-(5-(2-胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚(48.2 mg, 0.18 mmol)中，藉由照射超音波1分鐘使其溶解。隨後減壓濃縮反應混合物以獲得白色固體。將此固體及製造實例 45-1-1中所述之2-氯甲基-6-氟-吡啶(63.2 mg, 0.43 mmol)添加至N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，室溫下攪拌3小時。使此混合物於水及乙酸乙酯中分溶。分離此有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(47.9 mg, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.00(2H, s), 5.12(2H, s), 5.40(2H, brs), 6.24(1H, s), 6.71(1H, dd, $J=4.8, 7.6\text{Hz}$), 6.87(1H, dd, $J=2.8, 8.4\text{Hz}$), 6.94(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.40-7.42(1H, m), 7.70(1H, dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 7.81(1H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 8.13(1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$)。

如下合成起始物質 2-氯甲基-6-氟-吡啶。

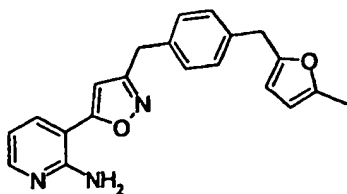
[製造實例 45-1-1] 2-氯甲基-6-氟-吡啶



85°C 下，將 2-氟-6-甲基吡啶 (420 mg, 3.78 mmol)、N-氯代琥珀醯亞胺 (757 mg, 5.67 mmol)、75% 過氧化苯甲醯 (24.4 mg, 0.08 mmol)、乙酸 (13 μL , 0.23 mmol) 及乙腈 (7 mL) 之混合物攪拌 3 小時 30 分鐘。冷卻反應混合物，添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (370.7 mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO-d_6) δ (ppm): 4.75 (2H, s), 7.17-7.19 (1H, m), 7.50-7.52 (1H, m), 8.02-8.08 (1H, m)。

[實例 46] 3-(3-(4-(5-甲基-咪喃-2-基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

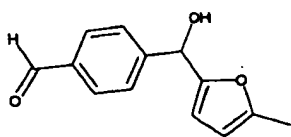


室溫下，向製造實例 46-1-6 中所述之 (4-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-苯基)-乙羥肱醯氯 (11 mg, 0.043 mmol) 與四氫呋喃 (1 mL) 之混合物中添加製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (4.0 mg, 0.034 mmol) 及三乙胺 (9.4 μ L, 0.068 mmol)，45 $^{\circ}$ C 下攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫，於相同溫度下添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=2:3) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (5.1 mg, 41%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.24 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.03 (2H, s), 5.53 (2H, brs), 5.85 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 6.26 (1H, s), 6.72 (1H, dd, $J=5.0, 7.6\text{Hz}$), 7.21 (4H, s), 7.72 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J=1.8, 4.9\text{Hz}$)。

如下合成起始物質 (4-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-苯基)-乙羥肱醯氯。

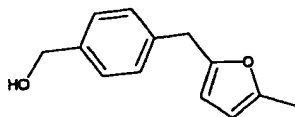
[製造實例 46-1-1] 4-(羥基-(5-甲基-呋喃-2-基)-甲基)-苯甲醛



-78°C 下，向4-溴苯甲醛二甲縮醛(2.0 mL, 12 mmol)與乙醚(30 mL)之混合物中逐滴添加正丁基鋰(1.6 M正己烷溶液，9.0 mL, 14 mmol)，在相同溫度下攪拌20分鐘。在該溫度下，將5-甲基糠醛(1.3 mL, 13 mmol)逐滴添加至反應混合物中，且在0°C下攪拌50分鐘。添加水及乙酸乙酯以萃取反應混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:2)純化殘餘物以獲得標題化合物(320 mg, 12%)。

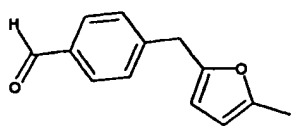
¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 5.86 (1H, s), 5.90-5.91 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=3.1Hz), 7.63 (2H, d, J=8.4Hz), 7.89(2H, d, J=7.9Hz), 10.03 (1H, s)。

[製造實例46-1-2] (4-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-苯基)-甲醇



0°C 下向氫化鋁鋰(230 mg, 4.9 mmol)與四氫呋喃(15 mL)之混合物中添加氯化鋁(830 mg, 6.2 mmol)，於室溫下攪拌30分鐘。0°C 下，將製造實例46-1-1中所述之4-(羥基-(5-甲基-呋喃-2-基)-甲基)-苯甲醛(320 mg, 1.5 mmol)與四氫呋喃(5 mL)之混合物逐滴添加至反應混合物中，並於該溫度下攪拌2小時。在相同溫度下，將28%氨水溶液逐滴添加至反應混合物中以中止過量試劑。將反應混合物冷卻至室溫，並藉由使其通過矽藻土床進行過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(330 mg)。無需進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

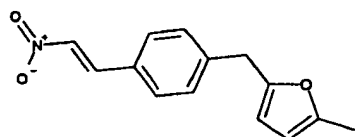
[製造實例 46-1-3] 4-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-苯甲醛



室溫下，向製造實例 46-1-2 中所獲得之 (4-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-苯基)-甲醇 (350 mg, 1.7 mmol) 與二氯甲烷 (10 mL) 之混合物中添加二氧化錳 (3.5 g, 4.7 mmol)，在室溫下攪拌隔夜。使反應混合物濾過矽藻土墊，並減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:6) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (100 mg, 29%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 3.99 (2H, s), 5.876-5.883 (1H, m), 5.92 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.39-7.41 (2H, m), 7.81-7.83 (2H, m), 9.99 (1H, s)。

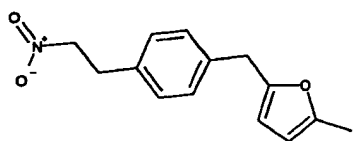
[製造實例 46-1-4] 2-甲基-5-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯基)-呋喃



室溫下，向製造實例 46-1-3 中所述之 4-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-苯甲醛 (96 mg, 0.48 mmol) 與乙酸 (1 mL) 之混合物中添加硝基甲烷 (190 μL , 3.6 mmol) 及乙酸銨 (110 mg, 1.4 mmol)， 100°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並藉由添加水及乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物 (120 mg)。無需進一步純化即將此化合

物用於下列反應中。

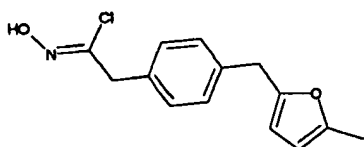
[製造實例 46-1-5] 2-甲基-5-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲基)-咪喃



在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 46-1-4 中所述之 2-甲基-5-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲基)-咪喃 (120 mg)、乙酸 (0.2 mL) 及二甲亞碲 (3.4 mL) 之混合物中添加硼氫化鈉 (29 mg, 0.77 mmol)，室溫下攪拌 20 分鐘。將水添加至反應混合物中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由中性矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:5) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (90 mg, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.24 (3H, s), 3.30 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.89 (2H, s), 4.59 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.85-5.87 (2H, m), 7.14 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$)。

[製造實例 46-1-6] (4-(5-甲基-咪喃-2-基甲基)-苯基)-乙羥肟氯

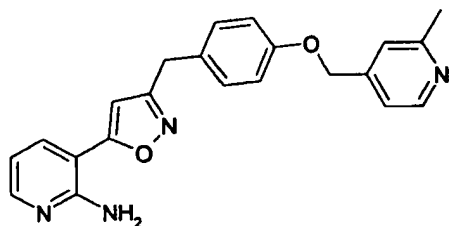


室溫下，向製造實例 46-1-5 中所述之 2-甲基-5-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲基)-咪喃 (87 mg, 0.36 mmol) 與甲醇 (2 mL) 之混合物中添加甲醇鋰 (27 mg, 0.71 mmol)，在室溫下攪拌 15 分鐘。在減壓下將溶劑自反應混合物中蒸出。-78°C 下，

將氯化鈦(IV)(86 μ L, 0.78 mmol)添加至所得殘餘物、二氯甲烷(2 mL)及四氫呋喃(1 mL)之混合物中，並於0°C下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至-78°C，添加水(5 mL)且將溫度逐漸升至室溫。藉由添加乙酸乙酯及水萃取反應混合物。用水洗滌有機層直至pH值變為約5。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥。此後，過濾有機層並減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(79 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 2.24 (3H, s), 3.78 (2H, s), 3.90 (2H, s), 5.85-5.87 (2H, m), 7.20 (4H, s)。

[實例 47] 3-(3-(4-(2-甲基-吡啶-4-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



60°C下，將製造實例 47-1-1 中所述之(2-甲基-吡啶-4-基)-甲醇(40 mg, 0.33 mmol)、亞硫醯氯(0.047 ml, 0.65 mmol)及二氯甲烷(4.0 ml)攪拌5分鐘。添加碳酸氫鈉溶液及乙酸乙酯以分離反應溶液，並用硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層。減壓蒸發溶劑以獲得4-氯甲基-2-甲基-吡啶之粗產物。

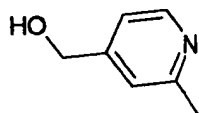
添加2 N氫氧化鈉(0.16 ml, 0.32 mmol)及甲醇(1.0 ml)以溶解製造實例 5-1-1 中所述之4-(5-(2-氨基-吡啶-3-基)異噁唑-3-基甲基)-苯酚(87 mg, 0.33 mmol)，並減壓蒸發甲醇。

將上文提及之4-氯甲基-2-甲基-吡啶溶解於二甲基甲醯胺(1 ml)中之溶液添加至殘餘物中並在60°C下攪拌10分鐘。添加水及乙酸乙酯以分離反應溶液，減壓濃縮所得乙酸乙酯層，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:3)純化殘餘物以獲得標題化合物(47 mg, 39%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 3.96 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.25 (2H, brs), 6.68 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 6.79 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.29 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 8.08 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)。

如下合成起始物質(2-甲基-吡啶-4-基)-甲醇。

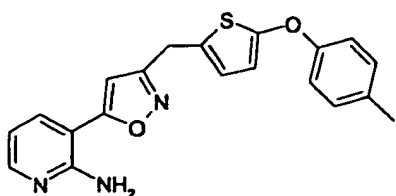
[製造實例 47-1-1] (2-甲基-吡啶-4-基)-甲醇



根據與製造實例 11-1-1 至製造實例 11-1-3 中之方法類似之方法獲得標題化合物(200 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.45 (3H, s), 4.50 (2H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 5.37 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)。

[實例 48] 3-(3-(5-對甲苯氧基-噻吩-2-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

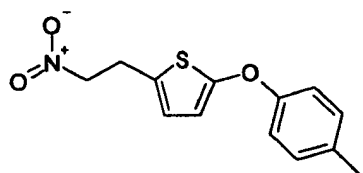


室溫下，向製造實例 48-1-5 中所述之(5-對甲苯氧基-噻吩-2-基)-乙羥肟鹽氣(191 mg, 0.678 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(40.0 mg, 0.339 mmol)之四氫呋喃(7.00 mL)溶液中添加三乙胺(189 μ L, 1.36 mmol)，室溫下攪拌 4 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:3)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.03 mg, 1.65%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 4.14 (2H, s), 5.54 (2H, brs), 6.34-6.36 (1H, m), 6.40 (1H, s), 6.62-6.63 (1H, m), 6.73-6.77 (1H, m), 6.98-7.00 (2H, m), 7.11-7.13 (2H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 8.14-8.15 (1H, m)。

如下合成起始物質(5-對甲苯氧基-噻吩-2-基)-乙羥肟鹽氣。

[製造實例 48-1-1] 5-對甲苯氧基-噻吩-2-腈

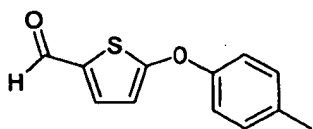


氮氣氛下，向 5-硝基-2-噻吩腈(6.30 g, 40.9 mmol)之二甲亞砷(100 mL)溶液中添加對甲酚(8.85 g, 81.8 mmol)及碳

酸鉀 (11.3 g, 81.8 mmol), 60°C 下攪拌 5 小時。將反應溶液冷卻至室溫, 並於添加水後用乙酸乙酯加以萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:3→2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (6.95 g, 78.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 6.38-6.39 (1H, m), 7.03-7.05 (2H, m), 7.18 -7.20 (2H, m), 7.33-7.35 (1H, m)。

[製造實例 48-1-2] 5-對甲苯氧基-噻吩-2-甲醛

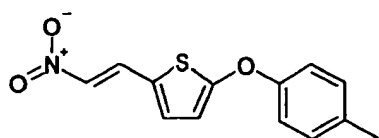


氮氣氛下, 於乾冰-乙醇浴 (-78°C) 中向製造實例 48-1-1 中所述之 5-對甲苯氧基-噻吩-2-腈 (2.00 g, 9.29 mmol) 之四氫呋喃 (70.0 mL) 溶液中逐滴添加二異丁基氫化鋁 (0.97 M 正己烷溶液, 23.9 mL, 23.2 mmol), 室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 並於添加水後用乙酸乙酯加以萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:5) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (958 mg, 47.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 6.47 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 9.69 (1H, s)。

[製造實例 48-1-3] 2-((E)-2-硝基-乙烯基)-5-對甲苯氧基-

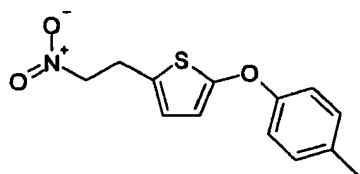
噻吩



室溫下，於氮氣氛下向製造實例48-1-2中所述之5-對甲
 苯氧基-噻吩-2-甲醛(2.30 g, 10.5 mmol)之乙酸(20.0 mL)溶
 液中添加硝基甲烷(3.20 g, 52.5 mmol)及乙酸銨(1.62 g,
 21.0 mmol)，100°C下攪拌2.5小時。將水及乙酸乙酯添加
 至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和
 氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。在
 減壓下將溶劑自濾液中蒸出以獲得標題化合物粗產物(2.50
 g)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 6.70 (1H, d,
 J=4.0Hz), 7.18 (2H, d, J=8.0Hz), 7.28 (2H, d, J=8.0Hz),
 7.65 (1H, d, J=4.0Hz), 7.78 (1H, d, J=12.8Hz), 8.26 (1H, d,
 J=12.8Hz)。

[製造實例48-1-4] 2-(2-硝基-乙基)-5-對甲苯氧基-噻吩

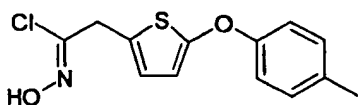


在氮氣氛下，於適當冷卻下，於室溫下向製造實例48-1-
 3中所述之2-((E)-2-硝基-乙烯基)-5-對甲苯氧基-噻吩(2.50
 g, 9.57 mmol)及乙酸(2.50 mL)之二甲亞砷(30.0 mL)溶液中
 添加硼氫化鈉(610 mg, 20.6 mmol)，室溫下攪拌30分鐘。

隨後，在適當冷卻下，於室溫下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:4)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.20 g, 47.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 3.33 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.81 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.45-6.46 (1H, m), 6.67-6.69 (1H, m), 6.98-7.00 (2H, m), 7.17-7.20 (2H, m)。

[製造實例 48-1-5] (5-對甲苯氧基-噻吩-2-基)-乙羥肟鹽

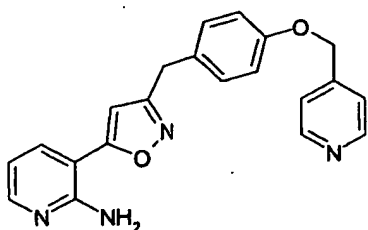


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 48-1-4 中所述之 2-(2-硝基-乙基)-5-對甲苯氧基-噻吩(500 mg, 1.90 mmol)之甲醇(10.0 mL)溶液中添加甲醇鋰(144 mg, 3.80 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。在減壓下將溶劑自反應混合物中蒸出，並將無水二氯甲烷(15.0 mL)及無水四氫呋喃(10.0 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(668 μL , 6.08 mmol)逐滴添加至反應混合物中，在室溫下攪拌 45 分鐘。於冰浴(0°C)中，將水、乙酸乙酯及四氫呋喃添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。在減壓下將溶劑自濾液中蒸出以獲得標題化合物粗產物(530 mg, 99.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 3.94 (2H, s),

6.48 (1H, d, J=3.6Hz), 6.74 (1H, d, J=3.6Hz), 7.00-7.01 (2H, m), 7.18-7.20 (2H, m), 11.81 (1H, s)。

[實例 49] 3-(3-(4-(吡啶-4-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

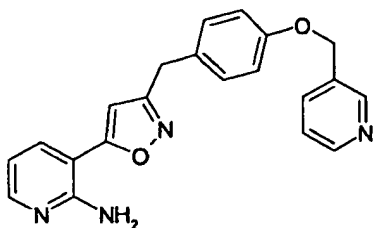


將四氫呋喃 (3 mL) 及 5 N 氫氧化鈉水溶液 (22.4 μ L, 0.11 mmol) 添加至製造實例 5-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (30 mg, 0.11 mmol) 中，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。接下來，減壓濃縮反應溶液以獲得白色固體。使所得固體懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中。同時，將 THF (390 μ L) 及 1 N 氫氧化鈉水溶液 (390 μ L, 0.39 mmol) 添加至 4-(氯甲基)吡啶氫氯酸鹽 (50 mg, 0.39 mmol) 中，且隨後分離有機層以獲得 4-(氯甲基)吡啶之四氫呋喃溶液。將此四氫呋喃溶液之一部分 (224 μ L) 添加至上文所製備之 N,N-二甲基甲醯胺懸浮液中，並於 60°C 下攪拌 45 分鐘。將此混合物冷卻至室溫，並使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (36 mg, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97 (2H, s), 5.17 (2H, s),

6.26 (2H, brs), 6.68-6.72 (1H, m), 6.79 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$), 8.57 (2H, dd, $J=1.6, 4.4\text{Hz}$)。

[實例 50] 3-(3-(4-(吡啶-3-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

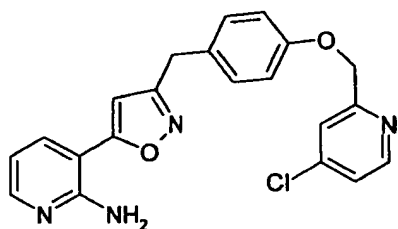


將四氫呋喃 (3 mL) 及 5 N 氫氧化鈉水溶液 (22.4 μL , 0.11 mmol) 添加至製造實例 5-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (30 mg, 0.11 mmol) 中，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。接下來，減壓濃縮反應溶液以獲得白色固體。使此固體懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中。同時，將 THF (390 μL) 及 1 N 氫氧化鈉水溶液 (390 μL , 0.39 mmol) 添加至 3-(氯甲基)吡啶氫氯酸鹽 (50 mg, 0.39 mmol) 中，且隨後分離有機層以獲得 3-(氯甲基)吡啶之四氫呋喃溶液。將此四氫呋喃溶液之一部分 (224 μL) 添加至上文所製備之 N,N-二甲基甲醯胺懸浮液中，並於 60°C 下攪拌 45 分鐘。將此混合物冷卻至室溫，並使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (40.0

mg, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.25 (2H, brs), 6.67-6.74 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.40-7.46 (1H, m), 7.85-7.89 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.65-8.68 (1H, m)。

[實例 51] 3-(3-(4-(4-氯-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

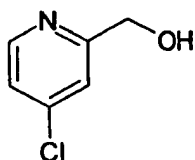


將四氫呋喃 (3 mL) 及 5 N 氫氧化鈉水溶液 (22.4 μL , 0.11 mmol) 添加至製造實例 5-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (30 mg, 0.11 mmol) 中，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。接下來，減壓濃縮反應溶液以獲得白色固體。將製造實例 51-1-2 中所述之 4-氯-2-氯甲基-吡啶 (36.3 mg, 0.22 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 溶液添加至此固體與 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 之懸浮液中，60 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 1 小時。將此混合物冷卻至室溫，並使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (36.6 mg, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.26 (2H, brs), 6.69 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 6.79 (1H, s), 7.01 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=2.0, 5.2\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 8.08 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)。

如下合成起始物質 4-氯-2-氯甲基-吡啶。

[製造實例 51-1-1] (4-氯-吡啶-2-基)-甲醇

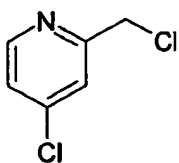


冰浴中，向 4-氯-2-甲基吡啶 (1.0 g, 7.84 mmol) 與二氯甲烷 (20 mL) 之混合物中添加間氯過苯甲酸 (3.5 g, 13.2 mmol)，在室溫下攪拌 1.5 小時。將水及碳酸氫鈉添加至反應中，隨後用二氯甲烷萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。將乙酸酐 (20 mL) 添加至藉由減壓濃縮濾液所獲得之殘餘物中，並於 100°C 下攪拌該反應混合物 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，且減壓濃縮。冰浴中，將 5 N 氫氧化鈉水溶液 (1.57 mL, 7.87 mmol) 添加至所得殘餘物與甲醇 (20 mL) 之混合物中，於室溫下攪拌 1.5 小時。將水添加至混合物中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=6:1) 純化殘餘物以獲得

標題化合物(200 mg, 18%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.76(2H, s), 7.23-7.25(1H, m), 7.32-7.33(1H, m), 8.46(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$)。

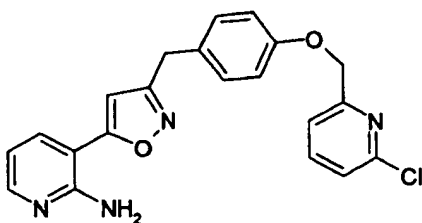
[製造實例 51-1-2] 4-氯-2-氯甲基-吡啶



冰浴中，向製造實例 51-1-1 中所述之(4-氯-吡啶-2-基)-
 甲醇(146.8 mg, 1.0 mmol)與甲苯(3 mL)之混合物中添加亞
 硫醯氯(112 μL , 1.53 mmol)，在室溫下攪拌1小時15分鐘。
 將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中，隨後用乙酸
 乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，
 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽
 膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1)純化殘餘物以獲得標題化
 合物(97 mg, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.65(2H, s), 7.26-7.28(1H, m), 7.52-7.53(1H, m), 8.48(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$)。

[實例 52] 3-(3-(4-(6-氯-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-
 5-基)-吡啶-2-基胺



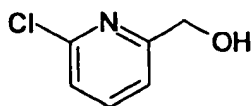
將四氫呋喃(3 mL)及 5 N 氫氧化鈉水溶液(22.4 μL , 0.11

mmol) 添加至製造實例 5-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (30 mg, 0.11 mmol) 中，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。隨後，減壓濃縮反應溶液以獲得白色固體。將製造實例 52-1-2 中所述之 2-氯-6-氯甲基-吡啶 (36.3 mg, 0.22 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 溶液添加至此固體與 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 之懸浮液中，60°C 下攪拌 1 小時。將此混合物冷卻至室溫，並使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (39.5 mg, 90%)。

¹H-NMR 譜 (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.97(2H, s), 5.15(2H, s), 6.26(2H, brs), 6.69(1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 6.79(1H, s), 6.99(2H, d, J=8.4Hz), 7.26(2H, d, J=8.4Hz), 7.46-7.52(2H, m), 7.85-7.92(2H, m), 8.08(1H, dd, J=2.0, 4.8Hz)。

如下合成起始物質 2-氯-6-氯甲基-吡啶。

[製造實例 52-1-1] (6-氯-吡啶-2-基)-甲醇

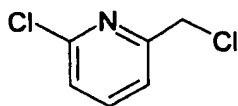


冰浴中，向 2-氯-6-甲基吡啶 (1.0 g, 7.84 mmol) 與二氯甲烷 (20 mL) 之混合物中添加間氯過苯甲酸 (3.5 g, 13.2 mmol)，在 40°C 下攪拌 1.5 小時。將水及碳酸氫鈉添加至反應混合物中，隨後用二氯甲烷萃取該反應混合物。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥

並過濾。減壓濃縮濾液。將乙酸酐(20 mL)添加至所得殘餘物中並在100°C下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫，且減壓濃縮。冰浴中，將5 N氫氧化鈉水溶液(4 mL, 20.1 mmol)添加至所得殘餘物與甲醇(20 mL)之混合物中，攪拌30分鐘。將水添加至此混合物中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=3:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(200.0 mg, 18%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.08(1H, brs), 4.75(2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.23-7.27(2H, m), 7.64-7.69(1H, m)。

[製造實例 52-1-2] 2-氯-6-氯甲基-吡啶

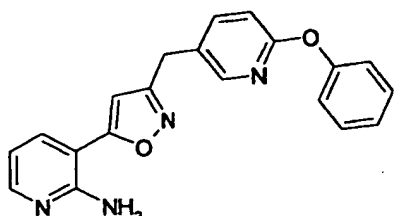


冰浴中，向製造實例 52-1-1 中所述之(6-氯-吡啶-2-基)-甲醇(200 mg, 1.39 mmol)與甲苯(3 mL)之混合物中添加亞硫酸氯(152 μL , 2.09 mmol)，在室溫下攪拌2小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(163.2 mg, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.64(2H, s), 7.29(1H, d,

$J=8.0\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.70(1H, dd, $J=7.6, 8.0\text{Hz}$)。

[實例 53] 3-(3-(6-苯氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

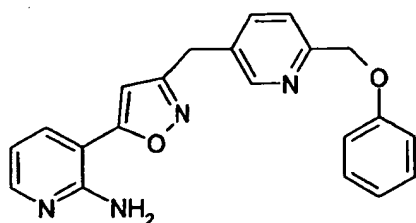


氮氣氛下，向製造實例 40-1-4 中所述之 (2-苯氧基-吡啶-5-基)-乙炔脞醯氯 (100 mg, 0.381 mmol) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (30 mg, 0.25 mmol) 之四氫呋喃 (2 mL) 溶液中添加三乙胺 (71 μL , 0.51 mmol)，50°C 下攪拌 3 小時。室溫下將水添加至反應混合物中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (27 mg, 31%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.02(2H, s), 6.26(2H, s), 6.68(1H, dd, $J=4.8, 7.7\text{Hz}$), 6.83(1H, s), 6.98(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.09(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.18(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.39(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=2.4, 8.6\text{Hz}$), 7.85(1H, dd, $J=1.8, 7.7\text{Hz}$), 8.07(1H, dd, $J=1.8, 4.8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。

[實例 54] 3-(3-(6-苯氧基甲基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-

基)-吡啶-2-基胺

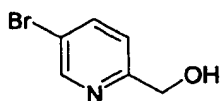


室溫下，向製造實例 54-1-6 中所述之(6-苯氧基甲基-吡啶-3-基)-乙炔肼醯氯(80.0 mg, 0.289 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(20.0 mg, 0.169 mmol)之四氫呋喃(3.00 mL)溶液中添加三乙胺(70.7 μ L, 0.507 mmol)，60 $^{\circ}$ C 下攪拌 4.5 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1 \rightarrow 3:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(4.00 mg, 6.60%)。

¹H-NMR 譜(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.10 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.27 (2H, brs), 6.69-6.72 (1H, m), 6.87 (1H, s), 6.92-7.02 (3H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.48-7.50 (1H, m), 7.78-7.79 (1H, m), 7.86-7.88 (1H, m), 8.09-8.10 (1H, m), 8.58-8.59 (1H, m)。

如下合成起始物質(6-苯氧基甲基-吡啶-3-基)-乙炔肼醯氯。

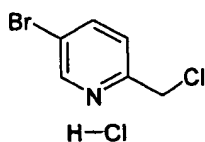
[製造實例 54-1-1] (5-溴-吡啶-2-基)-甲醇



氮氣氛下，於乾冰-乙醇浴(-78°C)中向2,5-二溴吡啶(10.0 g, 42.2 mmol)之甲苯(300 mL)溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.55 M正己烷溶液，18.2 mL，46.4 mmol)，在-78°C下攪拌2小時。隨後將N,N-二甲基甲醯胺(3.7 g, 50.6 mmol)逐滴添加於其中並於-78°C下攪拌10分鐘。隨後添加硼氫化鈉(3.20 g, 84.4 mmol)及甲醇(20.0 mL)，並於室溫下攪拌30分鐘。將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:1→2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(4.70 g, 59.2%)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ(ppm): 4.54 (2H, d, J=5.6Hz), 5.28 (1H, t, J=5.6Hz), 7.44-7.47 (1H, m), 8.03-8.05 (1H, m), 8.59-8.60 (1H, m)。

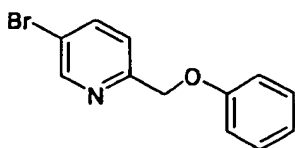
[製造實例 54-1-2] 5-溴-2-氯甲基-吡啶氫氯酸鹽



氮氣氛下，於冰浴(0°C)中向製造實例54-1-1中所述之(5-溴-吡啶-2-基)-甲醇(4.70 g, 25.0 mmol)之甲苯(20.0 mL)溶液中逐滴添加亞硫酸氫(3.65 mL, 50.1 mmol)，在室溫下攪拌5分鐘。減壓蒸發溶劑以獲得氫氯酸鹽形式之標題化合物(4.2 g, 69.2%)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ(ppm): 4.78 (2H, s), 7.55-7.57 (1H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 8.70-8.72 (1H, m)。

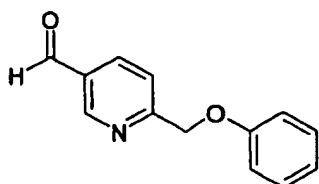
[製造實例 54-1-3] 5-溴-2-苯氧基甲基-吡啶



氮氣氛下，於冰浴(0°C)中向苯酚(1.92 g, 20.4 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(40.0 mL)溶液中添加氫化鈉(815 mg, 20.4 mmol, 60%於油中)，在室溫下攪拌20分鐘。隨後，向反應溶液中添加製造實例54-1-2中所述之5-溴-2-氯甲基-吡啶氫氨酸鹽(4.2 g, 20.4 mmol)與三乙胺(28.0 mL, 20.4 mmol)之混合物，首先於室溫下攪拌30分鐘且隨後於70°C下攪拌45分鐘。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。在減壓下將溶劑自濾液中蒸出，並藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:10)純化殘餘物以獲得標題化合物(4.40 g, 81.7%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃)δ (ppm): 5.15 (2H, s), 6.95-6.99 (3H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.81-7.83 (1H, m), 8.64-8.65 (1H, m)。

[製造實例 54-1-4] 6-苯氧基甲基-吡啶-3-甲醛

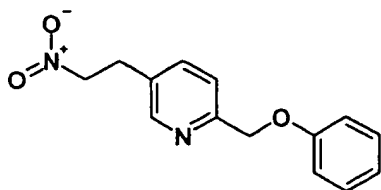


氮氣氛下，於乾冰-乙醇浴(-78°C)中向製造實例54-1-3中所述之5-溴-2-苯氧基甲基-吡啶(4.40 g, 16.6 mmol)之乙醚

(250 mL) 溶液中逐滴添加正丁基鋰 (2.55 M 正己烷溶液, 8.46 mL, 21.6 mmol), 在 -78°C 下攪拌 40 分鐘。隨後將 N,N-二甲基甲醯胺 (1.93 mL, 25.0 mmol) 逐滴添加於其中並於 -78°C 下攪拌 20 分鐘。使反應溶液達到室溫, 添加水並用乙酸乙酯萃取溶液。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:3) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.00 g, 28.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 5.29 (2H, s), 6.97-7.01 (3H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.73-7.75 (1H, m), 8.19-8.21 (1H, m), 9.05-9.06 (1H, m), 10.12 (1H, s)。

[製造實例 54-1-5] 5-(2-硝基-乙基)-2-苯氧基甲基-吡啶

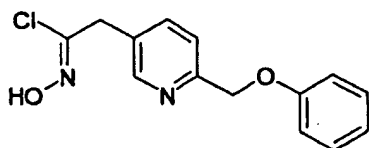


室溫下, 於氮氣氛下向製造實例 54-1-4 中所述之 6-苯氧基甲基-吡啶-3-甲醛 (1.00 g, 4.69 mmol) 之甲醇 (20.0 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (21.4 mg, 0.56 mmol)。將其冷卻至 0°C , 並添加硝基甲烷 (372 mg, 6.10 mmol) 及甲醇鋰 (193 mg, 5.07 mmol), 且於室溫下攪拌 10 分鐘。隨後減壓濃縮反應溶液。將四氫呋喃 (20.0 mL) 添加至殘餘物中, 且隨後添加乙酸酐 (6.24 g, 61.1 mmol) 及三乙胺 (1.42 mL, 10.2 mmol) 並於 70°C 下攪拌 1 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中, 並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶

液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。在減壓下將溶劑自濾液中蒸出。將甲醇(20.0 mL)添加至殘餘物中，且隨後於冰浴(0°C)中添加硼氫化鈉(263 mg, 6.96 mmol)。0°C下攪拌5分鐘後，於0°C下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。在減壓下將溶劑自濾液中蒸出，並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(170 mg, 14.2%)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.25 (2H, t, J=6.8Hz), 4.91 (2H, t, J=6.8Hz), 5.14 (2H, s), 6.93-6.97 (1H, m), 7.00-7.02 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.46-7.48 (1H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 8.49-8.50 (1H, m)。

[製造實例 54-1-6] (6-苯氧基甲基-吡啶-3-基)-乙羥肟鹽氣

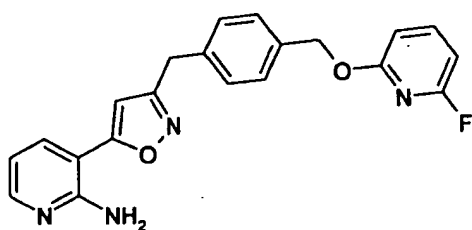


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 54-1-5 中所述之 5-(2-硝基-乙基)-2-苯氧基甲基-吡啶(170 mg, 0.658 mmol)之甲醇(7.00 mL)溶液中添加甲醇鋰(50.0 mg, 1.32 mmol)，在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下將溶劑自反應混合物中蒸出，並將無水二氯甲烷(10.0 mL)及無水四氫呋喃(5.00 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(231 μL, 2.11 mmol)逐滴添加至反應混合物中，在室溫下攪拌30分鐘。於冰浴(0°C)中，將水、乙酸乙酯及四氫呋喃添加

至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。在減壓下將溶劑自濾液中蒸出以獲得標題化合物粗產物 (169 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.90 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.93-6.97 (1H, m), 7.01-7.03 (2H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 7.49-7.51 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 8.49-8.50 (1H, m), 11.83 (1H, s)。

[實例 55] 3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



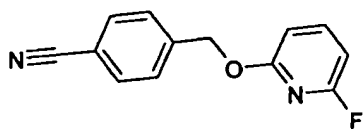
室溫下，向製造實例 55-1-5 中所述之 (4-(6-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)乙脛脲鹽 (200 mg, 0.679 mmol) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (50 mg, 0.423 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加三乙胺 (237 μL , 1.7 mmol)， 50°C 下攪拌 2 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=4:1 \rightarrow 2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (59 mg, 23%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.07(2H, s), 5.32(2H,

s), 5.64(2H, brs), 6.27(1H, s), 6.47-6.50(1H, m), 6.64-6.67(1H, m), 6.71-6.74(1H, m), 7.30(2H, d, J=8.4Hz), 7.43(2H, d, J=8.4Hz), 7.63-7.69(1H, m), 7.72-7.75(1H, m), 8.11-8.12(1H, m)。

如下合成起始物質(4-(6-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙脛肟鹽氣。

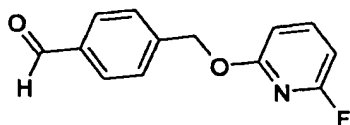
[製造實例 55-1-1] 4-(6-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲腈



室溫下，向 2,6-二氟吡啶(5 g, 43.4 mmol)及 4-(羥基甲基)苯甲腈(8.67 g, 65.1 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)溶液中添加氫化鈉(2.56 g, 65.1 mmol, 60%於油中)。70 °C 下攪拌此混合物 4 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯 = 10:1 - 4:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(5.99 g, 61%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 5.41 (2H, s), 6.74-6.77(1H, m), 6.87-6.89(1H, m), 7.63-7.66(2H, m), 7.85-7.88(2H, m), 7.90-7.96(1H, m)。

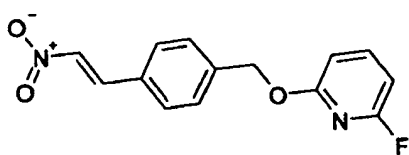
[製造實例 55-1-2] 4-(6-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛



在 -70°C 至 -78°C 下，於氮氣氛下向製造實例 55-1-1 中所述之 4-(6-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲腈 (5.99 g, 26.2 mmol) 之甲苯 (41 mL) 溶液中添加二異丁基氫化鋁 (1.01 M 甲苯溶液, 39.3 mmol)。室溫下攪拌此混合物 2 小時。使此混合物於乙酸乙酯及 20% 洛瑟爾氏鹽 (Rochelle salt) 水溶液中分溶。藉由濾過矽藻土床移除不可溶物質後，分溶濾液。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷: 乙酸乙酯 = 10:1-4:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (4.57 g, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 5.43 (2H, s), 6.50-6.53 (1H, m), 6.70-6.72 (1H, m), 7.60-7.62 (2H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 7.88-7.91 (2H, m), 10.0 (1H, s)。

[製造實例 55-1-3] 2-氟-6-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡啶

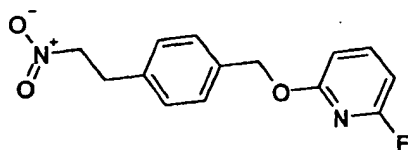


100°C 下，將製造實例 55-1-2 中所述之 4-(6-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛 (4.57 g, 19.8 mmol)、硝基甲烷 (2.13 mL, 39.6 mmol)、乙酸銨 (2.29 g, 29.7 mmol) 及乙酸 (45.7 mL) 之混合物攪拌 19 小時。將此混合物冷卻至室溫，且減壓濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉

由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(3.44 g, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 5.39(2H, s), 6.50-6.53(1H, m), 6.68-6.71 (1H, m), 7.52-7.61 (5H, m), 7.66-7.72(1H, m), 8.03-8.99 (1H, m)。

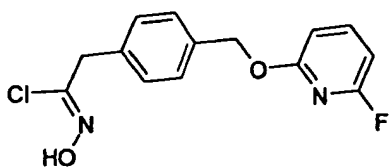
[製造實例 55-1-4] 2-氟-6-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶



在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 55-1-3 中所述之 2-氟-6-(4-(E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡啶(3.44 g, 12.5 mmol)及乙酸(3.44 mL)之二甲亞碸(58.5 mL)溶液中添加硼氫化鈉(757 mg, 20 mmol)。室溫下攪拌此混合物 4 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=10:1-4:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.6 g, 46%)。

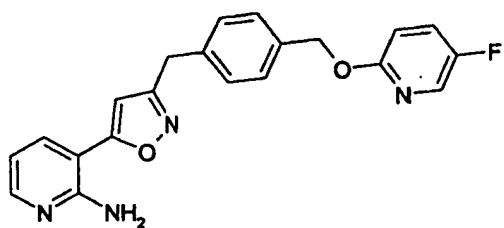
$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.31-3.35(2H, m), 4.60-4.63(2H, m), 5.31 (2H, s), 6.48-6.50(1H, m), 6.64-6.67(1H, m), 7.22-7.24(2H, m), 7.41-7.43(2H, m), 7.63-7.69(1H, m)。

[製造實例 55-1-5] 4-(6-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙羥肟鹽氣



向製造實例 55-1-4 中所述之 2-氟-6-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶 (1.6 g, 5.79 mmol) 之甲醇 (20 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (449 mg, 11.6 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷 (24 mL) 及四氫呋喃 (12 mL) 稀釋此殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦 (IV) (2.04 mL, 18.5 mmol) 逐滴添加至懸浮液中。室溫下攪拌此混合物 2 小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並於乙酸乙酯中濕磨殘餘物。收集固體並減壓乾燥以獲得標題化合物 (1.36 g)。無需進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

[實例 56] 3-(3-(4-(5-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



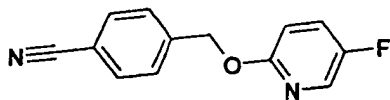
室溫下，向製造實例 56-1-5 中所述之 ((4-(5-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙羥肟醯氯 (800 mg, 2.72 mmol) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (200 mg, 1.69 mmol) 之四氫呋喃 (5 mL) 溶液中添加三乙胺 (948 μL , 6.8

mmol), 50°C 下攪拌 4 小時。室溫下將水添加至反應溶液中, 隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(214 mg, 21%)。

¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm): 4.08(2H, s), 5.08(2H, s), 5.54(2H, brs), 6.27(1H, s), 6.71-6.74(1H, m), 7.13-7.16(1H, m), 7.31-7.39(5H, m), 7.71-7.73(1H, m), 8.11-8.14(2H, m)。

如下合成起始物質(4-(5-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙脛肟鹽酸。

[製造實例 56-1-1] 4-(5-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲腈

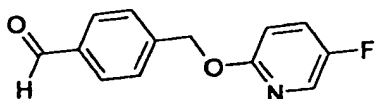


室溫下, 向 2-溴-5-氟吡啶(5 g, 28.4 mmol)及 4-(羥基甲基)-苯甲腈(5.67 g, 42.4 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)溶液中添加氫化鈉(1.7 g, 42.4 mmol, 60%於油中)。70°C 下攪拌混合物 3 小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層, 用水洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由 NH 矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1-1:1 -乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(5.5 g, 85%)。

¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm): 5.15(2H, s), 7.14-7.17(1H, m), 7.39-7.41(1H, m), 7.53-7.55(2H, m), 7.70-7.72(2H, m),

8.12-8.13(1H, m)。

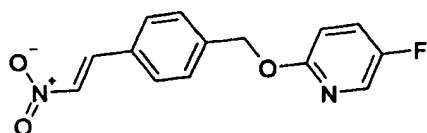
[製造實例 56-1-2] 4-(5-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛



-70°C 至 -78°C 下，於氮氣氛下向製造實例 56-1-1 中所述之 4-(5-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲腈 (5.5 g, 24.1 mmol) 之甲苯溶液 (37 mL) 中添加二異丁基氫化鋁 (35.8 mL, 1.01 M 甲苯溶液, 36.2 mmol)。室溫下攪拌此混合物 3 小時。使此混合物於乙酸乙酯及 20% 洛瑟爾氏鹽水溶液中分溶。藉由濾過矽藻土墊移除不可溶物質後，分溶濾液。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯 = 4:1-2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.71 g, 49%)。

¹H-NMR 譜 (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.31-5.33(2H, m), 7.46-7.50(1H, m), 7.57-7.59(1H, m), 7.64-7.69(2H, m), 7.88-7.96(2H, m), 8.21-8.22(1H, m), 10.0(1H, s)。

[製造實例 56-1-3] 5-氟-2-(4-((E)-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡啶

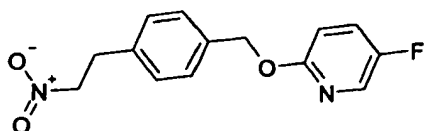


100°C 下，將製造實例 56-1-2 中所述之 4-(5-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛 (2.71 g, 11.7 mmol)、硝基甲烷 (1.26 mL, 23.4 mmol)、乙酸銨 (1.35 g, 17.6 mmol) 及乙酸 (30 mL) 之

混合物攪拌10小時。將此混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸乙酯稀釋。用水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(2.9 g)。

無需純化即將此化合物用於下列反應中。

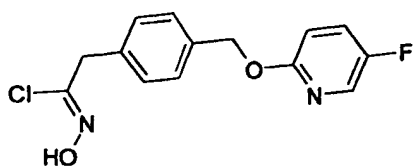
[製造實例 56-1-4] (5-氟-2-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶



在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 56-1-3 中所述之 5-氟-2-(4-((E)-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡啶(2.9 g, 10.6 mmol)及乙酸(2.9 mL)之二甲亞碲(49 mL)溶液中添加硼氫化鈉(642 mg, 17 mmol)。室溫下攪拌此混合物1小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=10:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.63 g, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.21-3.25(2H, m), 4.83-4.87(2H, m), 5.15(2H, s), 7.31 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.44-7.48(1H, m), 7.54-7.57(1H, m), 8.18-8.19(1H, m)。

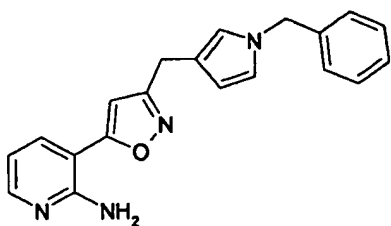
[製造實例 56-1-5] (4-(5-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙脛肟鹽



向製造實例 56-1-4 中所述之 5-氟-2-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶 (1.63 g, 5.9 mmol) 之甲醇 (20 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (448 mg, 11.8 mmol)。室溫下攪拌此混合物 2 小時。減壓濃縮此混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷 (24 mL) 及四氫呋喃 (12 mL) 稀釋殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦 (IV) (2.07 mL, 18.9 mmol) 逐滴添加至懸浮液中。室溫下攪拌此混合物 2 小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並於乙酸乙酯中濕磨殘餘物。收集此固體並減壓乾燥以獲得標題化合物 (1.75 g)。

無需進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

[實例 57] 3-(3-(1-苯甲基-1H-吡咯-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

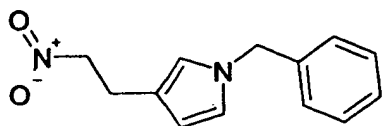


根據與實例 3 之方法類似之方法使用製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (74 mg, 0.56 mmol) 及製造實例 57-1-3 中所述之 (1-苯甲基-1H-吡咯-3-基)-乙羥肟醯氯 (280 mg, 1.1 mmol) 獲得標題化合物 (27 mg, 7.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.78 (2H, s), 5.03 (2H, s), 5.99 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.24 (2H, brs), 6.68-6.80 (4H, m), 7.18 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23-7.36 (3H, m), 7.87 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 8.08 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$)。

如下合成起始物質(1-苯甲基-1H-吡咯-3-基)乙脛脛鹽氣。

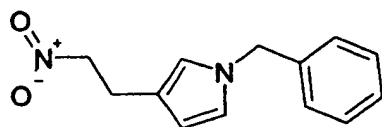
[製造實例 57-1-1] 1-苯甲基-3-((E)-2-硝基-乙烯基)-1H-吡咯



根據與製造實例 3-1-3 之方法類似之方法使用 1-苯甲基-1H-吡咯-3-甲醛 (2.9 g, 15 mmol) 獲得標題化合物 (3.0 g, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.16 (2H, s), 6.60-6.63 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$), 7.22-7.40 (5H, m), 7.60 (1H, dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$)。

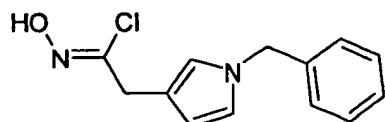
[製造實例 57-1-2] 1-苯甲基-3-(2-硝基-乙基)-1H-吡咯



根據與製造實例 3-1-4 之方法類似之方法使用製造實例 57-1-1 中所述之 1-苯甲基-3-((E)-2-硝基-乙烯基)-1H-吡咯 (3.0 g, 13 mmol) 獲得標題化合物 (2.3 g, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.00 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 4.67 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 5.01 (2H, s), 5.92 (1H, dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$), 6.66 (1H, dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$), 7.13-7.17 (2H, m), 7.23-7.35 (3H, m)。

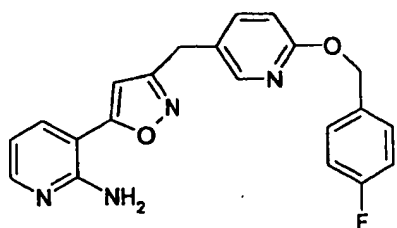
[製造實例 57-1-3] (1-苯甲基-1H-吡咯-3-基)-乙羥肟鹽氣



● 根據與製造實例 3-1-5 之方法類似之方法使用製造實例 57-1-2 中所述之 1-苯甲基-3-(2-硝基-乙基)-1H-吡咯 (280 mg, 1.1 mmol) 獲得標題化合物 (550 mg, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.57 (2H, s), 5.03 (2H, s), 5.97 (1H, dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$), 6.79 (1H, dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$), 7.15-7.22 (2H, m), 7.23-7.40 (3H, m), 11.46 (1H, s)。

[實例 58] 3-(3-(6-(4-氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基)甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



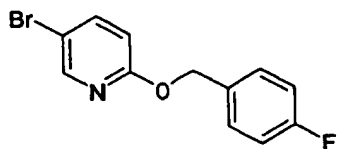
● 室溫下，向製造實例 58-1-5 中所述之 (6-(4-氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基)-乙羥肟鹽氣 (150 mg, 0.508 mmol) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (30.0 mg, 0.254 mmol) 之四氫呋喃 (10.0 mL) 溶液中添加三乙胺 (106 μL ,

0.762 mmol), 60°C 下攪拌 4 小時。室溫下將水添加至反應溶液中, 隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:2)純化殘餘物以獲得標題化合物(21.2 mg, 22.2%)。

¹H-NMR 譜(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.00 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.27 (2H, brs), 6.68-6.71 (1H, m), 6.83 (1H, s), 6.84-6.86 (1H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.47-7.51 (2H, m), 7.67-7.70 (1H, m), 7.86-7.88 (1H, m), 8.08-8.10 (1H, m), 8.16-8.17 (1H, m)。

如下合成起始物質(6-(4-氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基)-乙脛肼鹽氣。

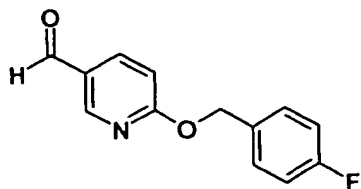
[製造實例 58-1-1] 5-溴-2-(4-氟-苯甲氧基)-吡啶



0°C 下, 於氮氣氛下向 4-氟苯甲醇(2.60 g, 20.6 mmol)之 N,N-二甲基甲脛胺(30.0 mL)溶液中添加氫化鈉(0.88 g, 22.2 mmol, 60% 於油中), 在室溫下攪拌 10 分鐘。接下來, 於 0°C 下添加 2,5-二溴吡啶(3.50 g, 14.8 mmol), 並於室溫下攪拌 19 小時。室溫下將水添加至反應溶液中, 隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:5)純化殘餘物以獲得標題化合物(3.75 g, 89.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 5.29 (2H, s), 6.68-6.70 (1H, m), 7.02 -7.06 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 8.19-8.20 (1H, m)。

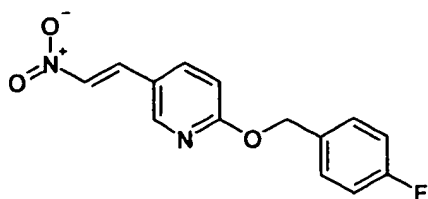
[製造實例 58-1-2] 6-(4-氟-苯甲氧基)-吡啶-3-甲醛



氮氣氛下，於乾冰-乙醇浴 (-78°C) 中向製造實例 58-1-1 中所述之 5-溴-2-(4-氟-苯甲氧基)-吡啶 (3.75 g, 13.3 mmol) 之乙醚 (150 mL) 溶液中添加正丁基鋰 (2.55 M 正己烷溶液, 6.26 mL, 16.0 mmol)，在 -78°C 下攪拌 30 分鐘。隨後逐滴添加 N,N-二甲基甲醯胺 (1.54 mL, 20.0 mmol) 並於 -78°C 下攪拌 5 分鐘。使反應溶液達到室溫，添加水並用乙酸乙酯萃取溶液。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:3) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.23 g, 72.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 5.45 (2H, s), 6.87-6.90 (1H, m), 7.05-7.09 (2H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.64-8.65 (1H, m), 9.96 (1H, s)。

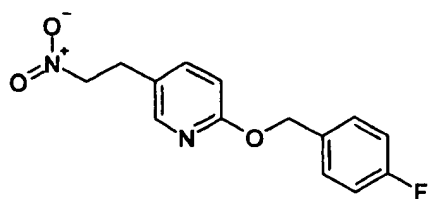
[製造實例 58-1-3] 2-(4-氟-苯甲氧基)-5-((E)-2-硝基-乙烯基)-吡啶



氮氣氛下，向製造實例 58-1-2 中所述之 6-(4-氟-苯甲氧基)-吡啶-3-甲醛(2.23 g, 9.64 mmol)之乙酸(20.0 mL)溶液中添加硝基甲烷(2.94 g, 48.2 mmol)及乙酸銨(1.49 g, 19.3 mmol)，105°C 下攪拌 2.5 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。在減壓下將溶劑自濾液中蒸出以獲得標題化合物粗產物(2.60 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 5.41 (2H, s), 7.00-7.02 (1H, m), 7.18-7.24 (2H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 8.14-8.18 (1H, m), 8.22-8.26 (1H, m), 8.26-8.29 (1H, m), 8.64-8.65 (1H, m)。

[製造實例 58-1-4] 2-(4-氟-苯甲氧基)-5-(2-硝基-乙基)-吡啶

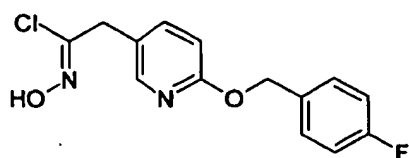


在氮氣氛下，於適當冷卻下，於室溫下向製造實例 58-1-3 中所述之 2-(4-氟-苯甲氧基)-5-((E)-2-硝基-乙烯基)-吡啶(2.60 g, 9.48 mmol)及乙酸(3.00 mL)之二甲亞碲(20.0 mL)溶液中添加硼氫化鈉(574 mg, 15.2 mmol)，攪拌 20 分鐘。隨後，在適當冷卻下，於室溫下逐滴添加水以中止硼氫化

鈉。用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:5)純化殘餘物以獲得標題化合物(785 mg, 30.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.18 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.85 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.31 (2H, s), 6.84-6.86 (1H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.68-7.70 (1H, m), 8.07-8.08 (1H, m)。

[製造實例 58-1-5](6-(4-氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基)-乙羥肟
 醯氯

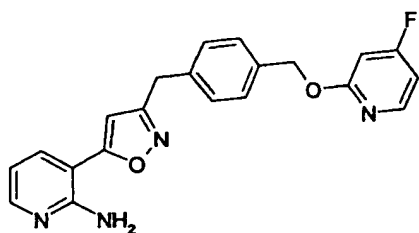


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 58-1-4 中所述之 2-(4-氟-苯甲氧基)-5-(2-硝基-乙基)-吡啶(785 mg, 2.84 mmol)之甲醇(20.0 mL)溶液中添加甲醇鋰(216 mg, 5.68 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。在減壓下將溶劑自反應混合物中蒸出，並將無水二氯甲烷(20.0 mL)及無水四氫呋喃(5.00 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(998 μL , 9.09 mmol)逐滴添加至反應混合物中，在室溫下攪拌 45 分鐘。於冰浴(0°C)中，將水、乙酸乙酯及四氫呋喃添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。在減壓下將溶劑自濾液中蒸出以獲得標題化合物

粗產物 (801 mg, 95.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.79 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.85-6.87 (1H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.60-7.62 (1H, m), 8.07-8.08 (1H, m), 11.76 (1H, s)。

[實例 59] 3-(3-(4-(4-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



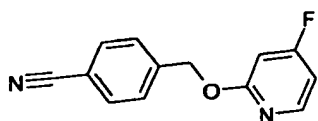
室溫下，向製造實例 59-1-5 中所述之 (4-(4-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙炔肼鹽酸 (200 mg, 0.679 mmol) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (50 mg, 0.423 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加三乙胺 (237 μL , 1.7 mmol)，50 $^\circ\text{C}$ 下攪拌 4 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1-1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (57 mg, 22%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.09 (2H, s), 5.09 (2H, s), 5.84 (2H, brs), 6.30 (1H, s), 6.74-6.77 (1H, m), 6.80-6.82 (1H, m), 6.90-6.91 (1H, m), 7.33-7.42 (3H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.19-8.21 (2H, m)。

如下合成起始物質 (4-(4-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-

乙脛肟醯氯。

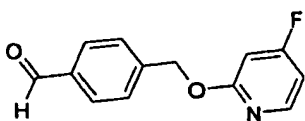
[製造實例 59-1-1] 4-(4-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲腈



室溫下，向2-氯-4-氟吡啶(2.88 g, 21.9 mmol)及4-(羥基甲基)-苯甲腈(4.37 g, 32.9 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)溶液中添加氫化鈉(1.29 g, 32.9 mmol, 60%於油中)。70°C下攪拌此混合物4小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(4.08 g, 82%)。

¹H-NMR譜(CDCl₃) δ(ppm): 5.17(2H, s), 6.81-6.83(1H, m), 6.908-6.913(1H, m), 7.52-7.54(2H, m), 7.70-7.73(2H, m), 8.23-8.24(1H, m)。

[製造實例 59-1-2] 4-(4-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛

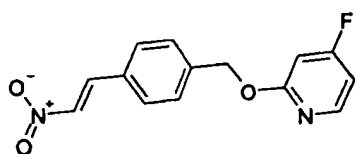


-70°C至-78°C下，於氮氣氛下向製造實例59-1-1中所述之4-(4-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲腈(4.08 g, 17.9 mmol)之甲苯(28 mL)溶液中添加二異丁基氫化鋁(26.6 mL, 1.01 M甲苯溶液, 26.9 mmol)。室溫下攪拌此混合物3小時。使此混合物於乙酸乙酯及20%洛瑟爾氏鹽水溶液中分溶。藉

由濾過矽藻土墊移除不可溶物質，隨後分溶濾液。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.5 g, 36%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 5.20(2H, s), 6.82-6.84(1H, m), 6.92-6.93(1H, m), 7.57-7.59(2H, m), 7.93-7.95(2H, m), 8.22-8.24(1H, m), 10.0(1H, s)。

[製造實例 59-1-3] 4-氟-2-(4-((E)-2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶

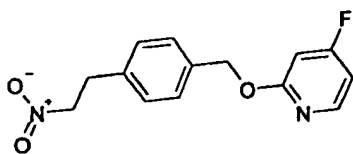


100°C 下，將製造實例 59-1-2 中所述之 4-(4-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛(1.5 g, 6.49 mmol)、硝基甲烷(698 μL , 13 mmol)、乙酸銨(750 mg, 9.74 mmol)及乙酸(15 mL)之混合物攪拌 6 小時。將此混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸乙酯稀釋。用水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(1.72 g)。

無需純化即將此化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 5.16(2H, s), 6.82-6.84(1H, m), 6.917-6.923(1H, m), 7.49-7.51 (2H, m), 7.59-7.62(3H, m), 8.00-8.04(1H, m), 8.23-8.24(1H, m)。

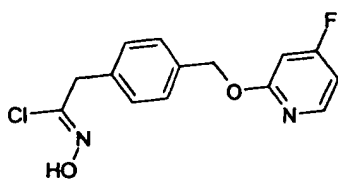
[製造實例 59-1-4] 4-氟-2-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶



在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 59-1-3 中所述之 4-氟-2-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡啶(1.72 g, 6.27 mmol)之乙酸(1.7 mL)及二甲亞砷(29 mL)溶液中添加硼氫化鈉(380 mg, 10 mmol)。室溫下攪拌此混合物 5 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(960 mg, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.33-3.37(2H, m), 4.61-4.65(2H, m), 5.09(2H, s), 6.81-6.83(1H, m), 6.91-6.92(1H, m), 7.25-7.27(3H, m), 7.36-7.38(1H, m), 8.20-8.22(1H, m)。

[製造實例 59-1-5] (4-(4-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙脛肼鹽氮

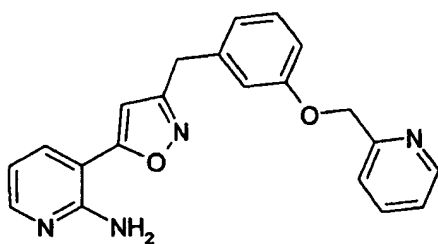


向製造實例 59-1-4 中所述之 4-氟-2-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶(960 mg, 3.47 mmol)之甲醇(12 mL)溶液中添加甲醇鋰(264 mg, 6.94 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。減壓濃縮此混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷(14 mL)及四氫呋喃(7.2 mL)稀釋該殘

餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦(IV)(1.22 mL, 11.1 mmol)逐滴添加至懸浮液中。室溫下攪拌此混合物2小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並於乙酸乙酯中濕磨殘餘物。收集此固體並減壓乾燥以獲得標題化合物(969 mg)。

無需進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

[實例 60] 3-(3-(3-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



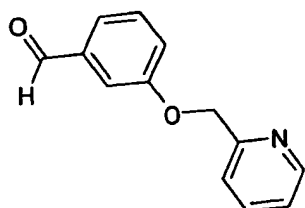
室溫下，向製造實例 60-1-4 中所述之 3-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基)乙炔肼鹽(200 mg, 0.723 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(55 mg, 0.461 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(252 μL , 1.81 mmol)， 50°C 下攪拌2小時。室溫下將水添加至反應混合物中，隨後用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1-1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(52 mg, 20%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.03(2H, s), 5.20(2H, s),

5.80(2H, brs), 6.26(1H, s), 6.73-6.76(1H, m), 6.89-6.91(4H, m), 7.19-7.24(1H, m), 7.50-7.51(1H, m), 7.68-7.77(2H, m), 8.09-8.11(1 H, m), 8.57-8.59(1 H, m)。

如下合成起始物質3-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-乙羧肟鹽
氣。

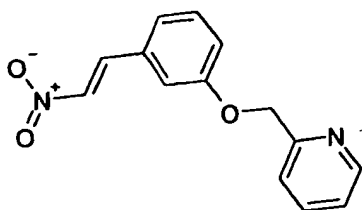
[製造實例 60-1-1] 3-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲醛



使3-羥基苯甲醛(3 g, 24.6 mmol)及碳酸鉀(10.2 g, 73.8 mmol)懸浮於N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中。將2-氯甲基吡啶氫酸鹽(4.44 g, 27.1 mmol)添加至此懸浮液中，並於室溫下攪拌14小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1-1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.98 g, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 5.27(2H, s), 7.24-7.29(2H, m), 7.44-7.52(4H, m), 7.71-7.76(1H, m), 8.62-8.63(1H, m), 9.98(1H, s)。

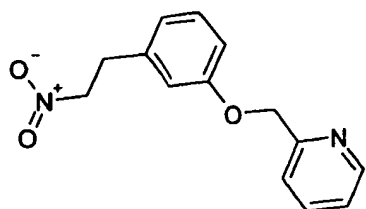
[製造實例 60-1-2] 2-(3-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯氧基甲基)吡啶



100°C 下，將製造實例 60-1-1 中所述之 3-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲醛(2.98 g, 14 mmol)、硝基甲烷(1.51 mL, 28 mmol)、乙酸銨(1.62 g, 21 mmol)及乙酸(30 mL)之混合物攪拌 6 小時。將此混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸乙酯稀釋。用水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1-1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.56 g, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 5.27(2H, s), 7.12-7.17(3H, m), 7.28-7.30(1H, m), 7.35-7.39(1H, m), 7.52-7.58(2H, m), 7.74-7.78(1H, m), 7.94-7.97(1H, m), 8.62-8.64(1H, m)。

[製造實例 60-1-3] 2-(3-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)吡啶

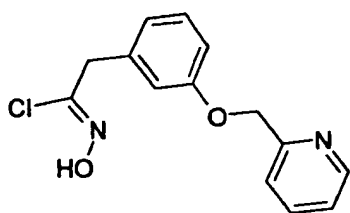


在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 60-1-2 中所述之 2-(3-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯氧基甲基)-吡啶(2.56 g, 10 mmol)之乙酸(2.5 mL)及二甲亞砷(43 mL)溶液中添加硼氫化鈉(605 mg, 16 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1.5 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=10:1-4:1-1:1)純化殘餘物以獲

得標題化合物(1.66 g, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.20-3.23(2H, m), 4.83-4.87(2H, m), 5.44(2H, s), 6.86-6.89(1H, m), 6.91-6.93(1H, m), 7.00(1H, m), 7.26-7.30(1H, m), 7.64-7.67(1H, m), 7.86-7.88(1H, m), 8.21-8.24(1H, m), 8.75-8.76(1H, m)。

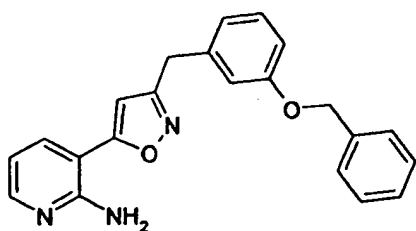
[製造實例 60-1-4] 3-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-乙羧肟鹽氣



向製造實例 60-1-3 中所述之 2-(3-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)-吡啶(1.66 g, 6.43 mmol)之甲醇(20 mL)溶液中添加甲醇鋰(488 mg, 12.9 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。減壓濃縮此混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷(24 mL)及四氫呋喃(12 mL)稀釋該殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦(IV)(2.26 mL, 20.6 mmol)逐滴添加至懸浮液中。室溫下攪拌此混合物 2 小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(1.25 g)。

無需進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

[實例 61] 3-(3-(3-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

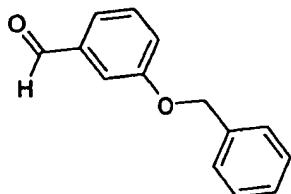


室溫下，向製造實例 61-1-4 中所述之(3-苯甲氧基-苯基)-乙羥肟醯氯(200 mg, 0.724 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(55 mg, 0.462 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(252 μ L, 1.81 mmol)，50 $^{\circ}$ C 下攪拌 4 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(58 mg, 22%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.03(2H, s), 5.05(2H, s), 5.68(2H, brs), 6.24(1 H, s), 6.72-6.75(1H, m), 6.88-6.90(3H, m), 7.30-7.43(6H, m), 7.72-7.74(1H, m), 8.10-8.12(1H, m)。

如下合成起始物質(3-苯甲氧基-苯基)-乙羥肟醯氯。

[製造實例 61-1-1] 3-苯甲氧基-苯甲醛

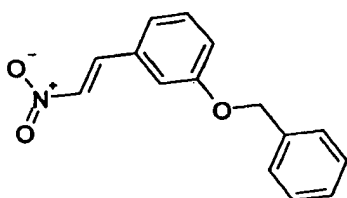


使 3-羥基苯甲醛(3 g, 24.6 mmol)及碳酸鉀(10.2 g, 73.8 mmol)懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中。將苯甲基溴

(3.21 mL, 27.1 mmol)添加至此懸浮液中，並於室溫下攪拌14小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(5.16 g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 5.13(2H, s), 7.24-7.25(1H, m), 7.35-7.49(8H, m), 9.98 (1H, s)。

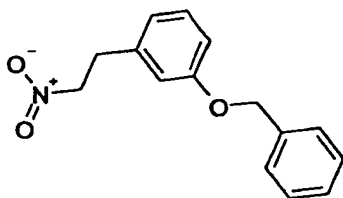
[製造實例 61-1-2] 1-苯甲氧基-3-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯



100°C 下，將製造實例 61-1-1 中所述之 3-苯甲氧基-苯甲醛(5.16 g, 24.3 mmol)、硝基甲烷(2.61 mL, 48.6 mmol)、乙酸銨(2.81 g, 36.5 mmol)及乙酸(50 mL)之混合物攪拌6小時。將此混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸乙酯稀釋。用水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1-1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(5.50 g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 5.11(2H, s), 7.10-7.16(3H, m), 7.35-7.45(6H, m), 7.53-7.57(1H, m), 7.95-7.98(1H, m)。

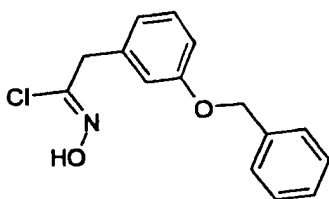
[製造實例 61-1-3] 1-苯甲氧基-3-(2-硝基-乙基)-苯



在適當冷卻下，於室溫下向製造實例61-1-2中所述之1-苯甲氧基-3-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯(5.5 g, 21.5 mmol)之乙酸(5.5 mL)及二甲亞碲(94 mL)溶液中添加硼氫化鈉(1.3 g, 34.4 mmol)。室溫下攪拌此混合物1.5小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=10:1-4:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(3.14 g, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.17-3.21(2H, m), 4.83-4.86(2H, m), 5.07(2H, s), 6.84-6.86(1H, m), 6.88-6.90(1H, m), 6.96-6.97(1H, m), 7.20-7.24(1H, m), 7.31-7.35(1H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.44-7.46(2H, m)。

[製造實例61-1-4] (3-苯甲氧基-苯基)-乙羥肟鹽氣

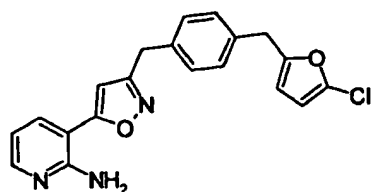


向製造實例61-1-3中所述之1-苯甲氧基-3-(2-硝基-乙基)-苯(3.14 g, 12.2 mmol)之甲醇(40 mL)溶液中添加甲醇鋰(927 mg, 24.4 mmol)。室溫下攪拌此混合物1小時。減壓濃縮此混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用

二氯甲烷(48 mL)及四氫呋喃(24 mL)稀釋該殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦(IV)(2.95 mL, 26.8 mmol)逐滴添加至懸浮液中。室溫下攪拌此混合物2小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(3.48 g)。

無需進一步純化即將此化合物用於隨後反應中。

[實例 62] 3-(3-(4-(5-氯-呋喃-2-基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



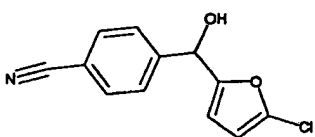
室溫下，向製造實例 62-1-6 中所述之(4-(5-氯-呋喃-2-基甲基)-苯基)-乙炔肟醯氯(25 mg, 0.088 mmol)與四氫呋喃(1 mL)之混合物中添加製造實例 1-2-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2-基胺(8.0 mg, 0.068 mmol)及三乙胺(19 μL , 0.14 mmol)， 55°C 下攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫，於相同溫度下添加水，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化殘餘物以獲得標題化合物粗產物，且隨後藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:1)加以純化以獲得標題化合物(3.8 mg, 15%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.90 (2H, s), 4.04 (2H, s), 5.54

(2H, brs), 5.99 (1H, td, $J=0.9, 3.3\text{Hz}$), 6.04 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.27 (1H, s), 6.72 (1H, dd, $J=4.9, 7.7\text{Hz}$), 7.19-7.25 (4H, m), 7.73 (1H, dd, $J=1.8, 7.7\text{Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J=1.8, 4.9\text{Hz}$)。

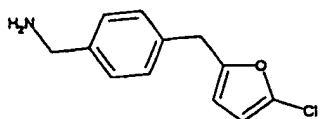
如下合成起始物質(4-(5-氯-呋喃-2-基甲基)-苯基)-乙羧酐醯氯。

[製造實例 62-1-1] 4-((5-氯-呋喃-2-基)-羥基-甲基)-苯甲腈



-78°C 下，向 4-碘苯甲腈(3.0 g, 13 mmol)與四氫呋喃(40 mL)之混合物中逐滴添加異丙基氯化鎂(1-2 M 乙醚溶液，11 mL, 11-22 mmol)，0°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至 -78°C，在該溫度下添加 5-氯-2-糠醛(2.2 g, 17 mmol)且將溫度逐漸升至 0°C。0°C 下攪拌 30 分鐘後，添加飽和氯化銨水溶液、水及乙酸乙酯以萃取反應混合物。用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液連續洗滌有機層，且減壓蒸發溶劑。將乙酸乙酯添加至殘餘物中，隨後用 NH 矽膠過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(3.2 g)。無需進一步純化即將此化合物用於隨後反應中。

[製造實例 62-1-2] 4-(5-氯-呋喃-2-基甲基)-苯甲胺

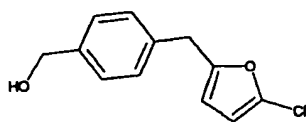


0°C 下，向氫化鋁鋰(3.3 g, 69 mmol)與四氫呋喃(100

mL)之混合物中添加氯化鋁(13 g, 96 mmol)，於室溫下攪拌1小時。將製造實例62-1-1中所述之4-((5-氯-咪喃-2-基)-羥基-甲基)-苯甲腈(3.2 g)與四氫咪喃之混合物逐滴添加至反應混合物中，並於室溫下攪拌1小時。在0°C下，將28%氨水溶液逐滴添加至反應混合物中以中止過量試劑。將反應混合物冷卻至室溫，並使其濾過矽藻土墊。在減壓下將溶劑自濾液中蒸出，並於添加乙醚之後過濾殘餘物。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(2.6 g)。

¹H-NMR譜(CDCl₃) δ (ppm): 3.85 (2H, s), 3.90 (2H, s), 5.97 (1H, td, J=0.9, 3.1Hz), 6.04 (1H, d, J=3.1Hz), 7.20 (2H, d, J=8.2Hz), 7.26 (2H, d, J=7.9Hz)。

[製造實例62-1-3] (4-(5-氯-咪喃-2-基甲基)-苯基)-甲醇

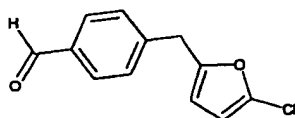


0°C下，向製造實例62-1-2中所述之4-(5-氯-咪喃-2-基甲基)-苯甲胺(2.6 g)、乙酸(25 mL)及水(25 mL)之混合物中添加亞硝酸鈉(9.8 g, 140 mmol)，在室溫下攪拌40分鐘。添加水及乙酸乙酯以萃取反應混合物。用水、飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉水溶液連續洗滌有機層，且減壓蒸發溶劑。0°C下，將甲醇(25 mL)添加至殘餘物中，隨後在相同溫度下添加碳酸鉀(3.3 g, 24 mmol)。在相同溫度下攪拌1小時。添加水及乙酸乙酯以萃取反應混合物。用水、飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉水溶液連續洗滌有機層，且減壓濃縮有機層。藉由中性矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:2)純化

殘餘物以獲得標題化合物(1.2 mg, 44%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.91 (2H, s), 4.68 (2H, s), 5.97 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.04 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)。

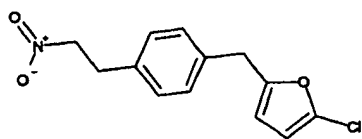
[製造實例 62-1-4] 4-(5-氯-呋喃-2-基甲基)-苯甲醛



室溫下，向製造實例 62-1-3 中所述之(4-(5-氯-呋喃-2-基甲基)-苯基)-甲醇(650 mg, 2.9 mmol)與二氯甲烷(20 mL)之混合物中添加二氧化錳(6.5 g, 75 mmol)，在室溫下攪拌隔夜。使反應混合物濾過矽藻土墊。減壓蒸發濾液以獲得標題化合物(530 mg, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.00 (2H, s), 6.04-6.05 (1H, m), 6.07-6.08 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 10.00 (1H, s)。

[製造實例 62-1-5] 2-氯-5-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲基)-呋喃

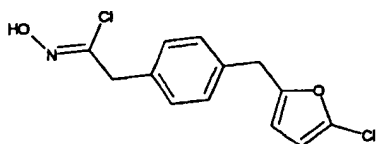


室溫下，向製造實例 62-1-4 中所述之 4-(5-氯-呋喃-2-基甲基)-苯甲醛(270 mg, 1.2 mmol)與乙酸(3 mL)之混合物中添加硝基甲烷(500 μL , 9.3 mmol)及乙酸銨(290 mg, 3.7 mmol)， 100°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並藉由添加水及乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液

洗滌此有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓濃縮。在適當冷卻下，於室溫下向乙酸(0.6 mL)與二甲亞砜(10 mL)之混合物中添加硼氫化鈉(76 mg, 2.0 mmol)，室溫下攪拌10分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層。減壓濃縮有機層，並藉由中性矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:5)純化殘餘物以獲得標題化合物(210 mg, 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.30 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.89 (2H, s), 4.60 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.97 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.04 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$)。

[製造實例 62-1-6] (4-(5-氯-咪喃-2-基甲基)-苯基)-乙羥肟
醯氯

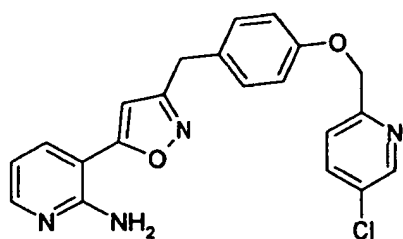


室溫下，向製造實例 62-1-5 中所述之 2-氯-5-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲基)-咪喃(100 mg, 0.38 mmol)與甲醇(2 mL)之混合物中添加甲醇鋰(29 mg, 0.75 mmol)，在室溫下攪拌10分鐘。在減壓下將溶劑自反應混合物中蒸出。 -78°C 下，將氯化鈦(IV)(91 μL , 0.83 mmol)添加至所得殘餘物、二氯甲烷(2 mL)及四氫咪喃(1 mL)之混合物中，並於 0°C 下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至 -78°C ，添加水(1 mL)且將溫度逐漸升至室溫。添加乙酸乙酯及水以萃取反應混合物。用水洗滌有機層直至pH值變為約5。用飽和氯化鈉水溶液洗

滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮有機層以獲得標題化合物(110 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.78 (2H, s), 3.91 (2H, s), 5.97-5.99 (1H, m), 6.04 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.21 (4H, d, $J=1.7\text{Hz}$)。

[實例 63] 3-(3-(4-(5-氯-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



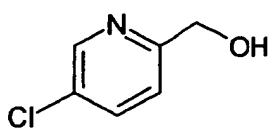
將四氫呋喃(3 mL)及5 N氫氧化鈉水溶液(22.4 μL , 0.11 mmol)添加至製造實例5-1-1中所述之4-(5-(2-氨基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚(30 mg, 0.11 mmol)中，藉由照射超音波1分鐘使其溶解。隨後減壓濃縮反應溶液以獲得白色固體。將製造實例63-1-2中所述之5-氯-2-氯甲基-吡啶(20 mg, 0.12 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液添加至此固體與N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)之懸浮液中，並於60°C下攪拌1小時。將此混合物冷卻至室溫，並使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1)純化所得殘餘物以獲得標題化合物(41.1 mg, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.97 (2H, s), 5.17 (2H, s),

6.26 (2H, brs), 6.68-6.72 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$), 7.97 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

如下合成起始物質 5-氯-2-氯甲基-吡啶。

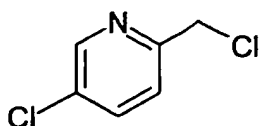
[製造實例 63-1-1] (5-氯-吡啶-2-基)-甲醇



-78°C 下，向 2-溴-5-氯吡啶 (2.0 g, 10.4 mmol) 與甲苯 (50 mL) 之混合物中添加 1.6 M 正丁基鋰己烷溶液 (7.8 mL, 12.5 mmol)，攪拌 1 小時。隨後於相同溫度下將 N,N-二甲基甲醯胺 (4.0 mL, 52.0 mmol) 逐滴添加至混合物中，接著在室溫下再攪拌 15 分鐘。將水及四氫呋喃添加至此反應溶液中，隨後劇烈攪拌。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。0°C 下將硼氫化鈉 (1.18 g, 31.2 mmol) 添加至濾液中，並於室溫下攪拌 1 小時。使此反應溶液於水及四氫呋喃中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (己烷:乙醚=1:2) 純化所得殘餘物以獲得標題化合物 (706 mg, 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.75 (2H, s), 7.25 (1H, dd, $J=0.8, 8.4\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

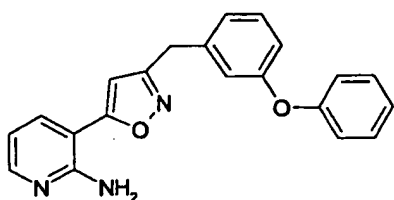
[製造實例 63-1-2] 5-氯-2-氯甲基-吡啶



向製造實例 63-1-1 中所述之(5-氯-吡啶-2-基)-甲醇(706 mg, 4.92 mmol)與二氯甲烷(70 mL)之混合物中添加亞硫酸氯(539 μ L, 7.38 mmol), 在室溫下攪拌1小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中, 隨後用二氯甲烷萃取。分離有機層, 用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(620.0 mg, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.66 (2H, s), 7.45 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=2.8, 8.0\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$)。

[實例 64] 3-(3-(3-苯氧基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



室溫下, 向製造實例 64-1-3 中所述之(3-苯氧基-苯基)-乙炔肼醯氯(150 mg, 0.573 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2-基胺(30.0 mg, 0.254 mmol)之四氫呋喃(10.0 mL)溶液中添加三乙胺(106 μ L, 0.762 mmol), 60°C 下攪拌2小時。室溫下將水添加至反應溶液中, 隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水

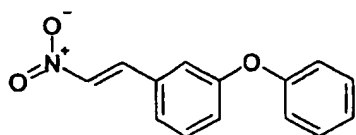
硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:2)純化殘餘物，進一步藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化混合物以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物(6.6 mg, 43%)。

MS m/e (ESI) 344.07 (MH⁺)。

¹H-NMR 譜(CD₃OD) δ (ppm): 4.08 (2H, s), 6.81 (1H, s), 6.85-6.87 (1H, m), 6.96-6.98 (3H, m), 7.03-7.12 (3H, m), 7.29-7.36 (3H, m), 8.03-8.04 (1H, m), 8.32-8.34 (1H, m)。

如下合成起始物質(3-苯氧基-苯基)-乙羧酐鹽。

[製造實例 64-1-1] 1-((E)-2-硝基-乙烯基)-3-苯氧基-苯

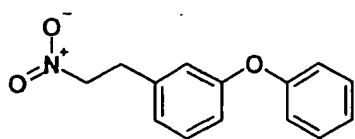


室溫下，於氮氣氛下向3-苯氧基苯甲醛(3.00 g, 15.1 mmol)之乙酸(20.0 mL)溶液中添加硝基甲烷(4.61 g, 75.5 mmol)及乙酸銨(2.33 g, 30.2 mmol)，100°C下攪拌3小時。

將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(3.60 g)。

¹H-NMR 譜(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.03-7.06 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=13.6Hz), 8.25 (1H, d, J=13.6Hz)。

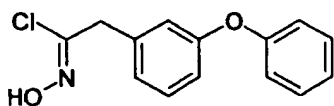
[製造實例 64-1-2] 1-(2-硝基-乙基)-3-苯氧基-苯



在氮氣氛下，於適當冷卻下，於室溫下向製造實例 64-1-1 中所述之 1-((E)-2-硝基-乙烯基)-3-苯氧基-苯 (3.60 g, 14.9 mmol) 及乙酸 (3.00 mL) 之二甲亞砷 (30.0 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (902 mg, 23.8 mmol)，攪拌 3 分鐘。隨後，在適當冷卻下，於室溫下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:5) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.47 g, 68.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.22 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.84 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.85-6.88 (1H, m), 6.98-7.00 (3H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.37-7.41 (2H, m)。

[製造實例 64-1-3] (3-苯氧基-苯基)-乙羥肟鹽

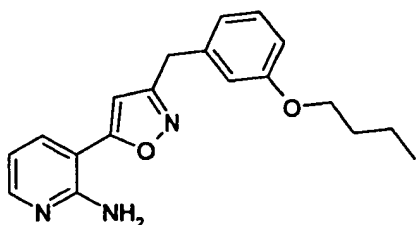


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 64-1-2 中所述之 1-(2-硝基-乙基)-3-苯氧基-苯 (800 mg, 3.29 mmol) 之甲醇 (10.0 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (250 mg, 6.58 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。在減壓下將溶劑自反應混合物中蒸出，並將無水二

氯甲烷(20.0 mL)及無水四氫呋喃(10.0 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(1.08 mL, 9.87 mmol)逐滴添加至反應混合物中，且隨後在室溫下攪拌45分鐘。於冰浴(0°C)中，將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(860 mg, 100%)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.81 (2H, s), 6.90-6.91 (2H, m), 7.00-7.04 (3H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.34-7.42 (3H, m), 11.75 (1H, s)。

[實例 65] 3-(3-(3-丁氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

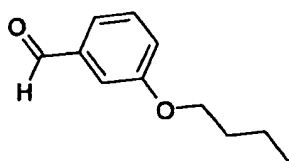


室溫下，向製造實例 65-1-4 中所述之(3-丁氧基-苯基)-乙炔肼醯氯(150 mg, 0.621 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(47 mg, 0.396 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(216 μL, 1.55 mmol)，50°C 下攪拌 2 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(33 mg, 8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.95-0.99(3H, m), 1.46-1.51(2H, m), 1.72-1.79(2H, m), 3.93-3.96(2H, m), 4.02(2H, s), 5.51 (2H, brs), 6.27(1H, s), 6.70-6.73(1H, m), 6.79-6.86(4H, m), 7.71-7.73(1H, m), 8.12-8.13(1H, m)。

如下合成起始物質(3-丁氧基-苯基)-乙羧酐。

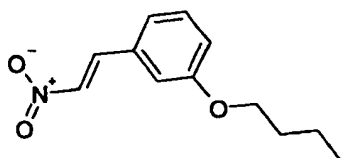
[製造實例 65-1-1] 3-丁氧基-苯甲醛



使3-羥基苯甲醛(3 g, 24.6 mmol)及碳酸鉀(10.2 g, 73.8 mmol)懸浮於N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中。將1-溴丁烷(3.17 mL, 29.5 mmol)添加至此懸浮液中，並於室溫下攪拌19小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離此有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(4.23 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.97-1.01(3H, m), 1.48-1.56(2H, m), 1.76-1.81(2H, m), 4.01-4.04(2H, m), 7.16-7.19(1H, m), 7.384-7.390(1H, m), 7.43-7.45(2H, m), 9.97(1H, s)。

[製造實例 65-1-2] 1-丁氧基-3-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯

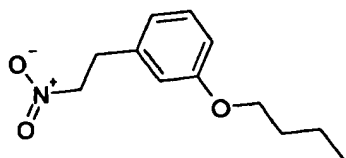


100°C 下，將製造實例 65-1-1 中所述之3-丁氧基-苯甲醛

(4.23 g, 23.7 mmol)、硝基甲烷(2.55 mL, 47.7 mmol)、乙酸銨(2.74 g, 35.6 mmol)及乙酸(40 mL)之混合物攪拌5小時。將此混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸乙酯稀釋。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(3.92 g, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93-0.96(3H, m), 1.42-1.47(2H, m), 1.68-1.75(2H, m), 3.97-4.05(2H, m), 7.07-7.10(1H, m), 7.35-7.41(2H, m), 7.458-7.462(1H, m), 8.09(1H, d, $J=13.6$ Hz), 8.27(1H, d, $J=13.6$ Hz)。

[製造實例 65-1-3] 1-丁氧基-3-(2-硝基-乙基)-苯

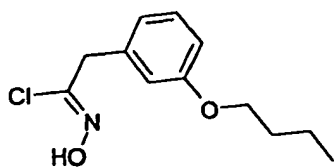


在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 65-1-2 中所述之 1-丁氧基-3-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯(3.92 g, 17.7 mmol)之乙酸(3.9 mL)及二甲亞砷(67 mL)溶液中添加硼氫化鈉(1.07 g, 28.3 mmol)。室溫下攪拌此混合物4小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=10:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.29 g, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.91-0.95(3H, m), 1.38-1.47(2H, m), 1.65-1.70(2H, m), 3.16-3.20(2H, m), 3.92-

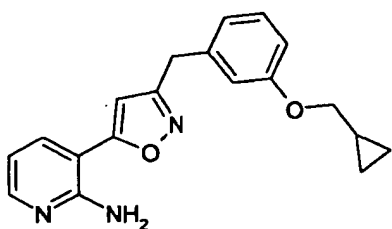
3.95(2H, m), 4.82-4.86(2H, m), 6.78-6.82(2H, m), 6.85-6.86(1H, m), 7.18-7.22(1H, m)。

[製造實例 65-1-4] (3-丁氧基-苯基)-乙羥肟鹽氣



向製造實例 65-1-3 中所述之 1-丁氧基-3-(2-硝基-乙基)-苯 (2.29 g, 10.3 mmol) 之甲醇 (28 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (782 mg, 20.6 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷 (33 mL) 及四氫呋喃 (16.5 mL) 稀釋該殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦 (IV) (2.49 mL, 22.7 mmol) 逐滴添加至懸浮液中。室溫下攪拌此混合物 2 小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (2.85 g)。無需進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

[實例 66] 3-(3-(3-環丙基甲氧基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



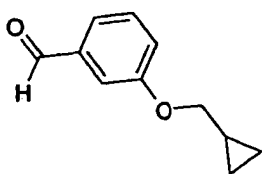
室溫下，向製造實例 66-1-4 中所述之 (3-環丙基甲氧基-

苯基)-乙羥肟鹽氣(150 mg, 0.624 mmol)及製造實例1-2-3中所述之3-乙炔基-吡啶-2-基胺(47 mg, 0.398 mmol)之四氫吡喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(220 μ L, 1.56 mmol), 50°C下攪拌2小時。室溫下將水添加至反應溶液中, 隨後用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(26 mg, 13%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.32-0.36(2H, m), 0.62-0.66(2H, m), 1.24-1.28(1H, m), 3.78-3.80(2H, m), 4.02(2H, s), 5.55(2H, brs), 6.27(1H, s), 6.70-6.74(1H, m), 6.79-6.87(3H, m), 7.22-7.24(1H, m), 7.71-7.74(1H, m), 8.11-8.13(1H, m)。

如下合成起始物質(3-環丙基甲氧基-苯基)-乙羥肟鹽氣。

[製造實例66-1-1] 3-環丙基甲氧基-苯甲醛

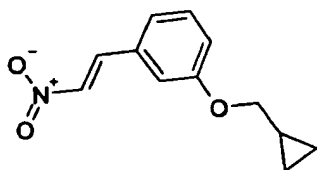


使3-羥基苯甲醛(3 g, 24.6 mmol)及碳酸鉀(10.2 g, 73.8 mmol)懸浮於N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中。將環丙基甲基氯(2.86 mL, 29.5 mmol)添加至此懸浮液中, 並於室溫下攪拌19小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層, 用水洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液

以獲得標題化合物(4.32 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.36-0.39(2H, m), 0.65-0.69(2H, m), 1.24-1.29(1H, m), 3.86-3.88(2H, m), 7.18-7.21(1H, m), 7.37-7.38(1H, m), 7.44-7.45(2H, m), 9.97(1H, s)。

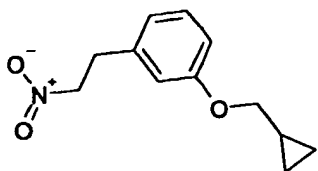
[製造實例 66-1-2] 1-環丙基甲氧基-3-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯



100°C 下，將製造實例 66-1-1 中所述之 3-環丙基甲氧基-苯甲醛 (4.32 g, 24.5 mmol)、硝基甲烷 (2.64 mL, 49 mmol)、乙酸銨 (2.83 g, 36.8 mmol) 及乙酸 (40 mL) 之混合物攪拌 5 小時。將此混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸乙酯稀釋。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=4:1-1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (3.73 g, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO-d_6) δ (ppm): 0.31-0.36(2H, m), 0.56-0.61(2H, m), 1.22-1.26(1H, m), 3.86-3.91(2H, m), 7.08-7.11(1H, m), 7.35-7.41(2H, m), 7.45-7.46(1H, m), 8.08(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J=14\text{Hz}$)。

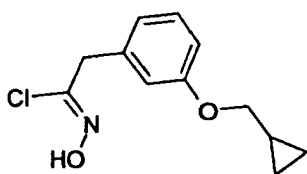
[製造實例 66-1-3] 1-環丙基甲氧基-3-(2-硝基-乙基)-苯



在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 66-1-2 中所述之 1-環丙基甲氧基-3-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯 (3.73 g, 17 mmol) 之乙酸 (3.7 mL) 及二甲亞砷 (63 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (1.03 g, 27.2 mmol)。室溫下攪拌此混合物 4 小時。使該混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=10:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.21 g, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.30-0.32(2H, m), 0.54-0.57(2H, m), 1.17-1.24(1H, m), 3.17-3.19(2H, m), 3.78-3.80(2H, m), 4.82-4.85(2H, m), 6.77-6.82(2H, m), 6.85-6.86(1H, m), 7.17-7.21(1H, m)。

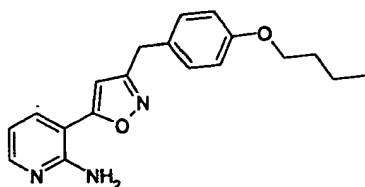
[製造實例 66-1-4] (3-環丙基甲氧基-苯基)-乙羥肟鹽氣



向製造實例 66-1-3 中所述之 1-環丙基甲氧基-3-(2-硝基-乙基)-苯 (2.21 g, 10 mmol) 之甲醇 (27 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (759 mg, 20 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷 (32 mL) 及四氫呋喃 (16 mL) 稀釋該殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦 (IV) (2.42 mL, 22 mmol) 逐滴

添加至懸浮液中。室溫下攪拌此混合物2小時。將混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(2.5 g)。無需進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

[實例 67] 3-(3-(4-丁氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

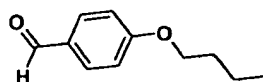


室溫下，向製造實例 67-1-4 中所述之(4-丁氧基-苯基)-乙炔肼醯氯(150 mg, 0.619 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(47 mg, 0.395 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(216 μL , 1.55 mmol)， 50°C 下攪拌2小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸氣液化溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(27 mg, 14%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.95-0.99(3H, m), 1.44-1.53(2H, m), 1.72-1.79(2H, m), 3.93-3.96(2H, m), 4.00(2H, s), 5.65(2H, brs), 6.25(1H, s), 6.71-6.74(1H, m), 6.86-6.88(2H, m), 7.17-7.20(2H, m), 7.72-7.75(1H, m), 8.10-8.12(1H, m)。

如下合成起始物質(4-丁氧基-苯基)-乙羧肟鹽。

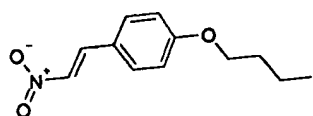
[製造實例 67-1-1] 4-丁氧基-苯甲醛



使4-羥基苯甲醛(3 g, 24.6 mmol)及碳酸鉀(10.2 g, 73.8 mmol)懸浮於N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中。將1-溴丁烷(3.17 mL, 29.5 mmol)添加至此懸浮液中，並於室溫下攪拌17小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(4.72 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.97-1.01 (3H, m), 1.48-1.54 (2H, m), 1.79-1.82 (2H, m), 4.03-4.07 (2H, m), 6.98-7.00 (2H, m), 7.82-7.84 (2H, m), 9.88 (1H, s)。

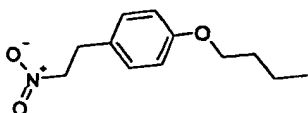
[製造實例 67-1-2] 1-丁氧基-4-((E)-2-硝基-乙炔基)-苯



100°C 下，將製造實例 67-1-1 中所述之4-丁氧基-苯甲醛(4.72 g, 26.5 mmol)、硝基甲烷(2.85 mL, 53 mmol)、乙酸銨(3.06 g, 39.8 mmol)及乙酸(40 mL)之混合物攪拌13小時。將此混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸乙酯稀釋。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(4.44 g, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.92-0.95 (3H, m), 1.41-1.46 (2H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 4.04-4.09 (2H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=13.6\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=13.6\text{ Hz}$)。

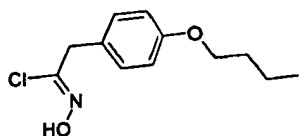
[製造實例 67-1-3] 1-丁氧基-4-(2-硝基-乙基)-苯



在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 67-1-2 中所述之 1-丁氧基-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯 (4.44 g, 20.1 mmol) 之乙酸 (4.4 mL) 及二甲亞砷 (75 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (1.22 g, 32.2 mmol)。室溫下攪拌此混合物 4 小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷: 乙酸乙酯 = 10:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (3.42 g, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.90-0.95 (3H, m), 1.37-1.47 (2H, m), 1.63-1.70 (2H, m), 3.12-3.16 (2H, m), 3.91-3.94 (2H, m), 4.76-4.80 (2H, m), 6.83-6.87 (2H, m), 7.14-7.18 (2H, m)。

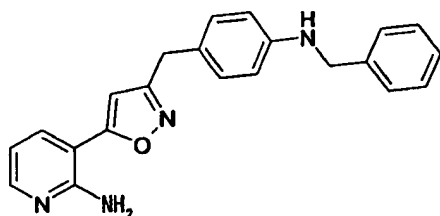
[製造實例 67-1-4] (4-丁氧基-苯基)-乙羥肟鹽氯



向製造實例 67-1-3 中所述之 1-丁氧基-4-(2-硝基-乙基)-苯

(3.42 g, 15.3 mmol)之甲醇(42 mL)溶液中添加甲醇鋰(1.16 g, 30.6 mmol)。室溫下攪拌此混合物1小時。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷(50 mL)及四氫呋喃(25 mL)稀釋該殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦(IV)(3.7 mL, 33.7 mmol)逐滴添加至懸浮液中。室溫下攪拌此混合物2小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(3.5 g)。無需進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

[實例 68] 3-(3-(4-苯甲基胺基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



室溫下，向製造實例 68-1-4 中所述之(4-苯甲基胺基-苯基)-乙炔肼鹽(150 mg, 0.546 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2-基胺(41 mg, 0.348 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(190 μL , 1.37 mmol)， 50°C 下攪拌7小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(14 mg,

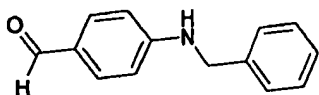
7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.94 (2H, s), 4.32 (2H, s), 5.69 (2H, brs), 6.26 (1H, s), 6.59-6.62 (2H, m), 6.71-6.74 (1H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 7.24-7.38 (4H, m), 7.73-7.75 (1H, m), 8.09-8.10 (1H, m)。

(NMR圖上並未觀察到NH-CH₂Ph之胺基上的質子出現。)

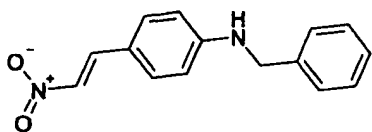
如下合成起始物質(4-苯甲基胺基-苯基)-乙羧酐醯。

[製造實例 68-1-1] 4-苯甲基胺基-苯甲醛



-70°C 至 -78°C 下，於氮氣氛下向4-苯甲基胺基-苯甲腈(5 g, 24 mmol)之甲苯(35 mL)溶液中添加二異丁基氫化鋁(35.6 mL, 1.01 M 甲苯溶液, 36 mmol)。室溫下攪拌此混合物5小時。使混合物於乙酸乙酯及20%洛瑟爾氏鹽水溶液中分溶。藉由濾過矽藻土墊移除不可溶物質後，分溶濾液。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(5 g, 99%)。無需進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

[製造實例 68-1-2] 苯甲基-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯基)-胺

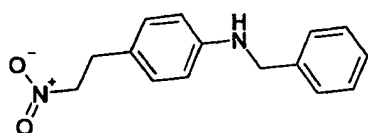


100°C 下，將製造實例 68-1-1 中所述之4-苯甲基胺基-苯

甲醛 (5 g, 23.7 mmol)、硝基甲烷 (2.55 mL, 47.7 mmol)、乙酸銨 (2.74 g, 35.6 mmol) 及乙酸 (50 mL) 之混合物攪拌 6 小時。將此混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸乙酯稀釋。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (5.82 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.41-4.43 (2H, m), 4.68 (1H, brs), 6.62-6.67 (2H, m), 7.25-7.39 (6H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.93-7.96 (1H, m)。

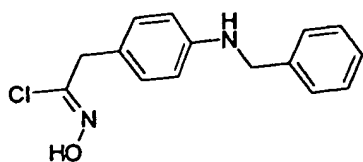
[製造實例 68-1-3] 苯甲基-(4-(2-硝基-乙基)-苯基)-胺



在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 68-1-2 中所述之苯甲基-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯基)-胺 (5.82 g, 22.9 mmol) 之乙酸 (5.8 mL) 及二甲亞砜 (100 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (1.39 g, 36.6 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.79 g, 48%)。

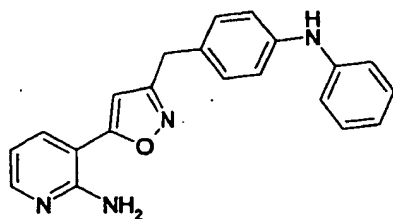
$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.19-3.22 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.52-4.56 (3H, m), 6.60-6.62 (2H, m), 7.00-7.02 (2H, m), 7.27-7.37 (5H, m)。

[製造實例 68-1-4] (4-苯甲基胺基-苯基)-乙羥肟鹽氣



向製造實例 68-1-3 中所述之苯甲基-(4-(2-硝基-乙基)-苯基)-胺 (1 g, 3.91 mmol) 之甲醇 (12 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (297 mg, 30.6 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷 (15 mL) 及四氫呋喃 (7.6 mL) 稀釋該殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦 (IV) (945 μL , 8.6 mmol) 逐滴添加至懸浮液中。室溫下攪拌此混合物 1 小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (1.1 g)。無需進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

[實例 69] 3-(3-(4-苯基胺基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



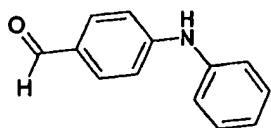
室溫下，向製造實例 69-1-4 中所述之 (4-苯基胺基-苯基)-乙炔肼醯氯 (150 mg, 0.576 mmol) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (43 mg, 0.367 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加三乙胺 (201 μL , 1.44 mmol)， 50°C 下攪拌 7 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃

取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(48 mg, 24%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.00 (2H, s), 5.58 (2H, brs), 5.70 (1H, brs), 6.29 (1H, s), 6.71-6.74 (1H, m), 6.91-6.95 (1H, m), 7.03-7.07 (4H, m), 7.16-7.19 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.73-7.75 (1H, m), 8.11-8.13 (1H, m)。

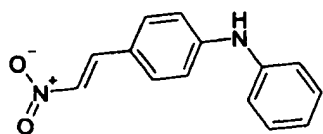
如下合成起始物質(4-苯基氨基-苯基)-乙羧肟鹽氣。

[製造實例 69-1-1] 4-苯基氨基-苯甲醛



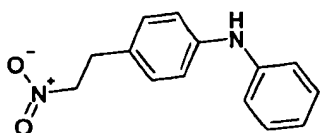
-78°C 下，於氮氣氛下向4-苯基氨基-苯甲腈(3 g, 15.4 mmol)之甲苯(20 mL)溶液中添加二異丁基氫化鋁(22.9 mL, 1.01 M 甲苯溶液, 23.1 mmol)。室溫下攪拌此混合物5小時。使混合物於乙酸乙酯及20%洛瑟爾氏鹽水溶液中分溶。藉由濾過矽藻土墊移除不可溶物質後，分溶濾液。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(3 g, 98%)。無需進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

[製造實例 69-1-2] 4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯基)-苯基-胺



100°C 下，將製造實例 69-1-1 中所述之 4-苯基胺基-苯甲醛 (3 g, 15.2 mmol)、硝基甲烷 (1.63 mL, 30.4 mmol)、乙酸銨 (1.76 g, 22.8 mmol) 及乙酸 (30 mL) 之混合物攪拌 6 小時。將此混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸乙酯稀釋。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (3.2 g)。無需純化即將此化合物用於下列反應中。

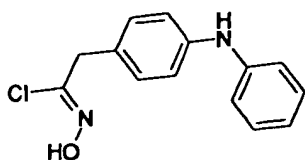
[製造實例 69-1-3] (4-(2-硝基-乙基)-苯基)-苯基-胺



在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 69-1-2 中所述之 4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯基)-苯基-胺 (3.2 g, 13.4 mmol) 之乙酸 (3.2 mL) 及二甲亞碲 (54 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (811 mg, 21.4 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.01 g, 62%)。

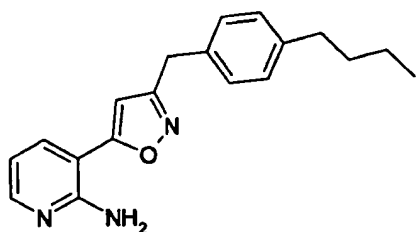
$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.24-3.28 (2H, m), 4.56-4.60 (2H, m), 5.81 (1H, brs), 6.93-6.98 (1H, m), 7.00-7.12 (6H, m), 7.24-7.29 (2H, m)。

[製造實例 69-1-4] (4-苯基胺基-苯基)-乙羥肟鹽氣



向製造實例 69-1-3 中所述之 (4-(2-硝基-乙基)-苯基)-苯基-胺 (1 g, 4.13 mmol) 之甲醇 (12 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (314 mg, 8.26 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷 (15 mL) 及四氫呋喃 (7.6 mL) 稀釋該殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦 (IV) (999 μL , 9.09 mmol) 逐滴添加至懸浮液中。室溫下攪拌混合物 1 小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (1.2 g)。無需進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

[實例 70] 3-(3-(4-丁基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



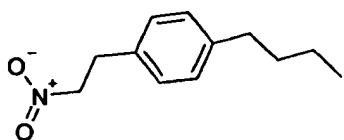
室溫下，向製造實例 70-1-3 中所述之 (4-丁基-苯基)-乙羥肟氯 (150 mg, 0.665 mmol) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (50 mg, 0.424 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加三乙胺 (232 μL , 1.66 mmol)， 50°C 下攪拌 8 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸

鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(55 mg, 18%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.91-0.94 (3H, m), 1.31-1.40 (2H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 4.03 (2H, s), 5.53 (2H, brs), 6.26 (1H, s), 6.70-6.73 (1H, m), 7.14-7.20 (4H, m), 7.71-7.73 (1H, m), 8.11-8.13 (1H, m)。

如下合成起始物質(4-丁基-苯基)-乙羥肟鹽氣。

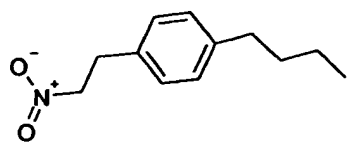
[製造實例 70-1-1] 1-丁基-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯



100°C 下，將4-正丁基苯甲醛(5 g, 30.8 mmol)、硝基甲烷(3.31 mL, 61.6 mmol)、乙酸銨(3.56 g, 46.2 mmol)及乙酸(50 mL)之混合物攪拌5小時。將混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸乙酯稀釋。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(5.7 g)。無需純化即將此化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.92-0.95(3H, m), 1.34-1.39(2H, m), 1.58-1.65(2H, m), 2.64-2.68(2H, m), 7.25-7.27(2H, m), 7.45-7.48(2H, m), 7.56-7.59(1H, m), 7.98-8.02(1H, m)。

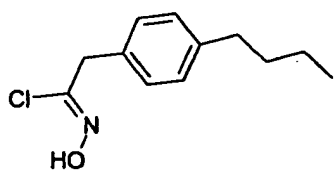
[製造實例 70-1-2] 1-丁基-4-(2-硝基-乙基)-苯



在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 70-1-1 中所述之 1-丁基-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯 (5.7 g, 27.8 mmol) 之乙酸 (5.7 mL) 及二甲亞砷 (95 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (1.68 g, 44.5 mmol)。室溫下攪拌此混合物 3 小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷: 乙酸乙酯 = 4:1-2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.48 g, 26%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.90-0.94(3H, m), 1.31-1.37(2H, m), 1.54-1.61(2H, m), 2.56-2.60(2H, m), 3.27-3.30(2H, m), 4.57-4.61(2H, m), 7.10-7.15(4H, m)。

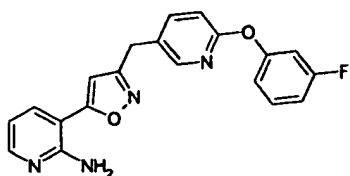
[製造實例 70-1-3] (4-丁基-苯基)-乙羥肟鹽氣



向製造實例 70-1-2 中所述之 1-丁基-4-(2-硝基-乙基)-苯 (1.48 g, 7.14 mmol) 之甲醇 (18 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (542 mg, 14.3 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷 (22 mL) 及四氫呋喃 (11 mL) 稀釋該殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦 (IV) (1.7 mL, 15.7 mmol) 逐滴添加至

懸浮液中。室溫下攪拌此混合物1小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (1.5 g)。無需進一步純化即將此化合物用於隨後反應中。

[實例 71] 3-(3-(6-(3-氟-苯氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

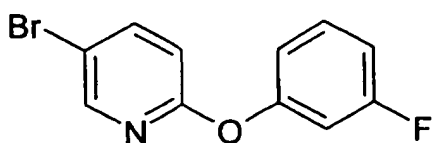


向製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (20 mg, 0.17 mmol) 及製造實例 71-1-4 中所述之 (6-(3-氟-苯氧基)-吡啶-3-基)-乙炔肼醯氯 (95 mg, 0.34 mmol) 之四氫呋喃 (4 mL) 溶液中添加三乙胺 (47 μL , 0.34 mmol)，在氮氣氛下於 50°C 下攪拌 3 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯: 甲醇 = 20:1) 純化濾液且藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 進一步純化以獲得二-三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (33 mg, 33%)。

MS m/e (ESI) (MH^+) 363.01 (MH^+)。

如下合成起始物質 (6-(3-氟-苯氧基)-吡啶-3-基)-乙炔肼醯氯。

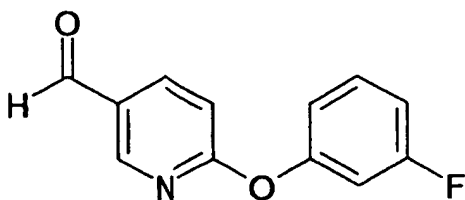
[製造實例 71-1-1] 5-溴-2-(3-氟-苯氧基)-吡啶



向 3-氟苯酚 (3.30 g, 29.4 mmol) 之 *N,N*-二甲基甲醯胺 (100 mL) 溶液中添加氫化鈉 (1.41 g, 29.4 mmol, 50% 於油中)，在 0°C 下攪拌 10 分鐘。隨後於 0°C 下將 2,5-二溴吡啶 (4.64 g, 19.6 mmol) 添加至此混合物中，隨後在 110°C 下攪拌 7 小時 45 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=3:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (5.81 g, 定量)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.00-7.02 (1H, m), 7.08-7.13 (3H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 8.09 (1H, dd, $J=2.8, 8.8$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=2.8$ Hz)。

[製造實例 71-1-2] 6-(3-氟-苯氧基)-吡啶-3-甲醛

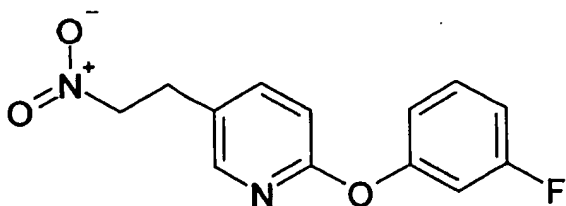


-78°C 下，於氮氣氛下向製造實例 71-1-1 中所述之 5-溴-2-(3-氟-苯氧基)-吡啶 (5.81 g, 21.7 mmol) 之乙醚 (100 mL) 溶液中添加正丁基鋰 (13.8 mL, 1.57 M 正己烷溶液, 21.7 mmol)，在 -78°C 下攪拌 40 分鐘。隨後於 -78°C 下將 *N,N*-二

甲基甲醯胺(2.02 mL, 26.0 mmol)添加至混合物中，並於將溫度逐漸升至0°C之同時，攪拌25分鐘。0°C下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用1 N飽和氫氧化鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=5:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.47 g, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm):6.91-7.01(3H, m), 7.06(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.37-7.42(1H, m), 8.20(1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 8.62(1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.98(1H, s)。

[製造實例 71-1-3] 2-(3-氟-苯氧基)-5-(2-硝基-乙基)-吡啶

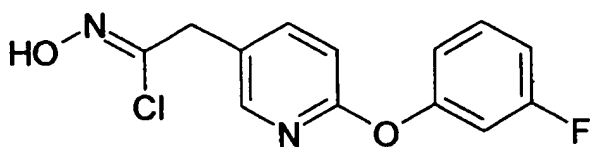


向製造實例 71-1-2 中所述之 6-(3-氟-苯氧基)-吡啶-3-甲醛(2.47 g, 11.4 mmol)之乙酸(20 mL)溶液中添加硝基甲烷(3.09 mL, 57.0 mmol)及乙酸銨(1.76 g, 22.8 mmol)，100°C下攪拌6小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。向殘餘物之二甲亞碸(35 mL)及乙酸(5 mL)溶液中添加硼氫化鈉(681 mg, 17.1 mmol)，室溫下攪拌40分鐘。在適當冷卻下，室溫下將碳酸氫鈉及水添加至反應混合物中，隨後用乙酸乙酯萃

取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.96 g, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.30(2H, t, $J=7.1$ Hz), 4.61(2H, t, $J=7.1$ Hz), 6.86-6.94(4H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.58(1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 8.07(1H, d, $J=2.2$ Hz)。

[製造實例 71-1-4] (6-(3-氟-苯氧基)-吡啶-3-基)-乙羧肟
醯氯

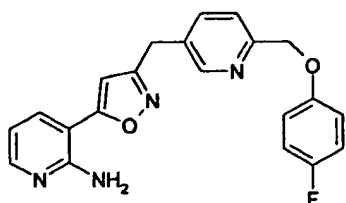


向製造實例 71-1-3 中所述之 2-(3-氟-苯氧基)-5-(2-硝基-乙基)-吡啶(1.96 g, 7.47 mmol)之甲醇(20 mL)溶液中添加甲醇鋰(567 mg, 14.9 mmol)，在室溫下攪拌 35 分鐘。減壓濃縮反應混合物。氮氣氛下，將四氯化鈦(IV)(1.81 mL, 16.4 mmol)添加至殘餘物之四氫呋喃(20 mL)及二氯甲烷(20 mL)懸浮液中，並於 0°C 下攪拌 1 小時 15 分鐘。 0°C 下，將水添加至反應混合物中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(2.1 g, 定量)。無需進一步純化即將此化合物用於隨後之反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.77(2H, s), 6.87-6.95(4H, m), 7.31-7.38(1H, m), 7.65(1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 8.12(1H, d,

$J=2.6$ Hz)。

[實例 72] 3-(3-(6-(4-氟-苯氧基甲基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



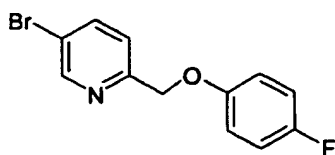
室溫下，於氮氣氛下向製造實例 72-1-3 中所述之 2-(4-氟-苯氧基甲基)-5-(2-硝基-乙基)-吡啶 (50.0 mg, 0.181 mmol) 之甲醇 (5.00 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (13.7 mg, 0.362 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。在減壓下將溶劑自反應混合物中蒸出，並將無水二氯甲烷 (4.00 mL) 及無水四氫呋喃 (2.00 mL) 添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴 (-78°C) 中，將氯化鈦 (IV) (63.7 μL , 0.579 mmol) 逐滴添加至反應混合物中，並在 0°C 下攪拌 40 分鐘。於冰浴 (0°C) 中，將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得粗產物 (43.0 mg)。室溫下，向此粗產物 (23.0 mg) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (3.44 mg, 0.029 mmol) 之四氫呋喃 (5.00 mL) 溶液中添加三乙胺 (12.2 μL , 0.083 mmol)，於室溫下攪拌 2 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚

烷=1:2)純化殘餘物，進一步藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化混合物以獲得二-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(3.62 mg, 25.4%)。

MS m/e (ESI) 377.18 (MH⁺)。

如下合成起始物質2-(4-氟-苯氧基甲基)-5-(2-硝基-乙基)-吡啶。

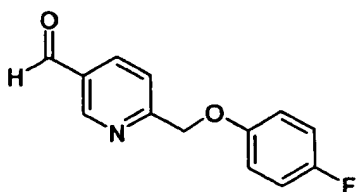
[製造實例 72-1-1] 5-溴-2-(4-氟-苯氧基甲基)-吡啶



氮氣氛下，於冰浴(0℃)中向4-氟苯酚(3.00 g, 26.8 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(40.0 mL)溶液中添加氫化鈉(1.00 g, 25.0 mmol, 60%於油中)，在室溫下攪拌20分鐘。隨後，向反應溶液中添加製造實例54-1-2中所述之5-溴-2-氟甲基-吡啶氫氟酸鹽(4.6 g, 22.3 mmol)與三乙胺(30.6 mL, 20.4 mmol)之混合物，於室溫下攪拌10分鐘。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。在減壓下將溶劑自濾液中蒸出，並藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:4)純化殘餘物以獲得標題化合物(4.0 g, 63.6%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 5.10 (2H, s), 6.88-6.91 (2H, m), 6.95-6.99 (2H, m), 7.40-7.42 (1H, m), 7.81-7.84 (1H, m), 8.64-8.65 (1H, m)。

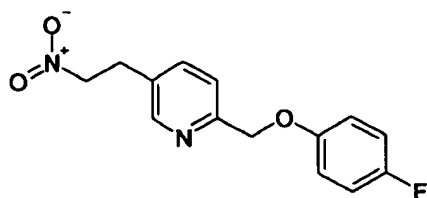
[製造實例 72-1-2] 6-(4-氟-苯氧基甲基)-吡啶-3-甲醛



氮氣氛下，於乾冰-乙醇浴(-78°C)中向製造實例 72-1-1 中所述之 5-溴-2-(4-氟-苯氧基甲基)-吡啶(4.00 g, 14.2 mmol)之乙醚(100 mL)溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.55 M 正己烷溶液, 6.13 mL, 15.6 mmol)，在 -78°C 下攪拌 40 分鐘。隨後逐滴添加 N,N-二甲基甲醯胺(1.32 mL, 17.0 mmol)並於 -78°C 下攪拌 5 分鐘。將反應溶液冷卻至室溫，並添加水，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:4)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.00 g, 30.5%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 5.25 (2H, s), 6.91-7.02 (4H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 9.04-9.05 (1H, m), 10.12 (1H, s)。

[製造實例 72-1-3] 2-(4-氟-苯氧基甲基)-5-(2-硝基-乙基)-吡啶

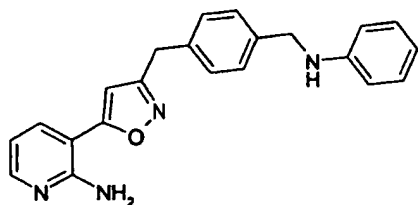


氮氣氛下，向製造實例 72-1-2 中所述之 6-(4-氟-苯氧基甲基)-吡啶-3-甲醛(500 mg, 1.30 mmol)之乙酸(5.00 mL)溶液

中添加硝基甲烷(923 mg, 15.1 mmol)及乙酸銨(333 mg, 4.32 mmol), 105°C下攪拌2小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中, 並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。在減壓下將溶劑自濾液中蒸出。將二甲亞砜(10.0 mL)及乙酸(600 μ L)添加至殘餘物中, 且隨後在適當冷卻下, 於室溫下添加硼氫化鈉(131 mg, 3.46 mmol)。攪拌20分鐘後, 在適當冷卻下, 於室溫下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物, 且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(50 mg, 8.38%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.36 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.96 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.40 (2H, s), 7.01-7.05 (2H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 8.75 (1H, s)。

[實例 73] 3-(3-(4-苯基胺基甲基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



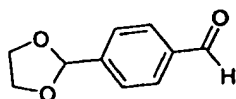
向製造實例 73-1-6 中所述之(4-苯基胺基甲基-苯基)-乙羥肟醯氯(150 mg, 0.546 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之 3-

乙炔基-吡啶-2-基胺(41 mg, 0.348 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(104 μ L, 0.748 mmol)，室溫下攪拌7小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1-1:2)純化殘餘物以獲得標題化合物(11 mg, 6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.05(2H, s), 4.32(2H, s), 5.39(2H, brs), 6.26(1H, s), 6.62-6.64(2H, m), 6.69-6.74(2H, m), 7.15-7.23(5H, m), 7.34-7.36(2H, m), 7.69-7.72(1H, m), 8.13-8.15(1H, m)。

如下合成起始物質(4-苯基胺基甲基-苯基)-乙羧酐醯氣。

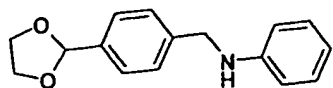
[製造實例 73-1-1] 4-[1,3]二氧戊環-2-基苯甲醛



-78°C 下，向 2-(4-溴-苯基)-1,3-二氧戊環(8 g, 34.9 mmol)之四氫呋喃(100 mL)溶液中逐滴添加正丁基鋰(19.6 mL, 2.67 M 己烷溶液, 52.4 mmol)。於 -78°C 下攪拌 1 小時後，將 N-甲醯基嗎啉(4.42 g, 38.4 mmol)添加至混合物中，並於相同溫度下攪拌 3 小時。使此混合物於乙醚及水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(6.3 g)。無需純化即將此化合物用於隨後之反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.04-4.16(4H, m), 5.89(1H, s), 7.65-7.67(2H, m), 7.90-7.92(2H, m), 10.0(1H, s)。

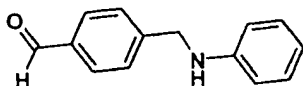
[製造實例 73-1-2] (4-[1,3]二氧戊環-2-基-苯甲基)-苯基-胺



向製造實例 73-1-1 中所述之 4-[1,3]二氧戊環-2-基苯甲醛 (6.32 g, 35.5 mmol)、苯胺 (2.08 mL, 35.5 mmol) 及乙酸 (10.2 mL, 178 mmol) 之四氫呋喃 (200 mL) 溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (15 g, 71 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=4:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (4.16 g, 46%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.02-4.15(5H, m), 4.35(2H, s), 5.81(1H, s), 6.61-6.63(2H, m), 6.69-6.73(1H, m), 7.14-7.18(2H, m), 7.38-7.40(2H, m), 7.45-7.47(2H, m)。

[製造實例 73-1-3] 4-苯基胺基甲基-苯甲醛

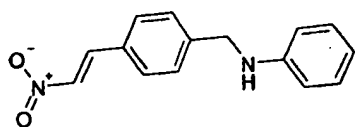


向製造實例 73-1-2 中所述之 (4-[1,3]二氧戊環-2-基-苯甲基)-苯基-胺 (4.16 g, 16.3 mmol) 之甲醇及四氫呋喃 (1:1, 20 mL) 混合物溶液中添加 5 N 氫氯酸 (20 mL)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液中中和此混合物，並用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂

乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(3.5 g)。無需純化即將此化合物用於隨後之反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.19(1H, brs), 4.45(2H, s), 6.59-6.62(2H, m), 6.72-6.76(1H, m), 7.15-7.20(2H, m), 7.53-7.55(2H, m), 7.84-7.87(2H, m), 10.0(1H, s)。

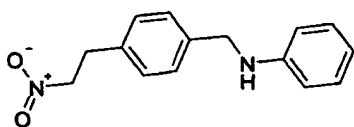
[製造實例 73-1-4] (4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲基)-苯基-胺



100°C 下，將製造實例 73-1-3 中所述之 4-苯基胺基甲基-苯甲醛(3.5 g, 16.6 mmol)、硝基甲烷(4.46 mL, 83 mmol)、乙酸銨(2.56 g, 33.2 mmol)及乙酸(30 mL)之混合物攪拌 4 小時。將此混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸乙酯稀釋。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=10:1-4:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.53 g, 36%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.16(1H, brs), 4.42(2H, m), 6.60-6.62(2H, m), 6.72-6.76(1H, m), 7.15-7.19(2H, m), 7.45-7.47(2H, m), 7.51-7.53(2H, m), 7.58(1H, d, $J=13.6$ Hz), 8.00(1H, d, $J=13.6$ Hz)。

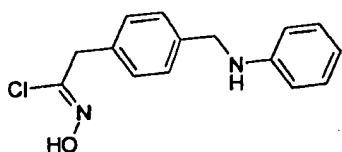
[製造實例 73-1-5] (4-(2-硝基-乙基)-苯甲基)-苯基-胺



在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 73-1-4 中所述之 (4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲基)-苯基-胺 (1.53 g, 6.02 mmol) 之乙酸 (1.5 mL) 及二甲亞砷 (26 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (364 mg, 9.63 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1.5 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (1.5 g)。無需純化即將此化合物用於隨後之反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.29-3.33 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.59-4.62 (2H, m), 6.61-6.63 (2H, m), 6.70-6.74 (1H, m), 7.15-7.20 (4H, m), 7.33-7.35 (2H, m)。

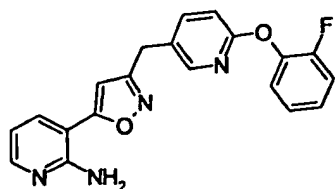
[製造實例 73-1-6] (4-苯基胺基甲基-苯基)-乙羥肟鹽氣



向製造實例 73-1-5 中所述之 (4-(2-硝基-乙基)-苯甲基)-苯基-胺 (1.5 g, 5.66 mmol) 之甲醇 (24 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (430 mg, 11.3 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。減壓濃縮此混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷 (25 mL) 及四氫呋喃 (12.5 mL) 稀釋該殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦 (IV) (1.99 mL, 18.1 mmol) 逐滴添加至懸浮液中。室溫下攪拌此混合物 1 小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (1.5 g)。無需進

一步純化即將此化合物用於隨後之反應中。

[實例 74] 3-(3-(6-(2-氟-苯氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



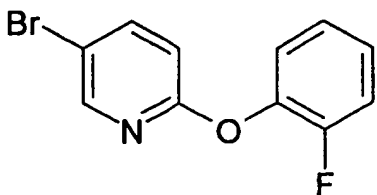
向製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (9.0 mg, 0.076 mmol) 及製造實例 74-1-4 中所述之 (6-(2-氟-苯氧基)-吡啶-3-基)-乙羥肟鹽氣 (28 mg) 之四氫呋喃 (1 mL) 溶液中添加三乙胺 (21 μ L, 0.15 mmol)，於 55°C 下攪拌 5 小時。將混合物冷卻至室溫，並於該溫度下添加水，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物粗產物。隨後藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 純化該粗產物。當濃縮移動相時，添加三乙胺以使溶劑呈鹼性，並減壓濃縮洗出液。用水洗滌所得殘餘物以獲得標題化合物 (1.0 mg, 4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.01 (2H, s), 5.53 (2H, brs), 6.27 (1H, s), 6.73 (1H, dd, $J=4.9, 7.7$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.14-7.25 (4H, m), 7.63 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=1.8, 7.7$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J=1.9, 4.9$ Hz)。

如下合成起始物質 (6-(2-氟-苯氧基)-吡啶-3-基)-乙羥肟

醯氣。

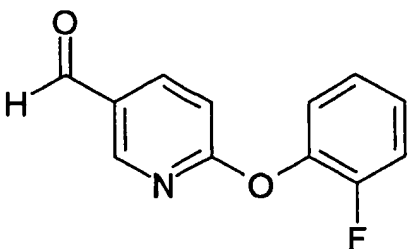
[製造實例 74-1-1] 5-溴-2-(2-氟-苯氧基)-吡啶



0°C 下，向 2-氟苯酚 (2.1 g, 19 mmol)、2,5-二溴吡啶 (3.0 g, 13 mmol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (30 mL) 之混合物中添加氫化鈉 (730 mg, 15 mmol, 50% 於油中)，室溫下攪拌 10 分鐘。隨後在 110°C 下攪拌反應混合物 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並添加水，隨後用乙酸乙酯萃取。用水洗滌有機層兩次，且隨後用飽和氯化鈉水溶液洗滌，減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=15:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (940 mg, 28%)。

¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm): 6.91-6.93 (1H, m), 7.16-7.24 (4H, m), 7.79 (1H, ddd, J=0.6, 2.6, 8.6 Hz), 8.17 (1H, dd, J=0.6, 2.6 Hz)。

[製造實例 74-1-2] 6-(2-氟-苯氧基)-吡啶-3-甲醛

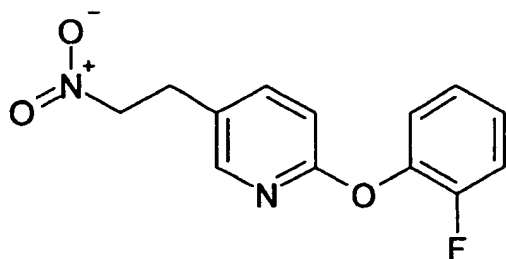


-78°C 下，向製造實例 74-1-1 中所述之 5-溴-2-(2-氟-苯氧基)-吡啶 (500 mg, 1.9 mmol) 與四氫呋喃 (7 mL) 之混合物中

添加正丁基鋰(1.7 mL, 1.5 M正己烷溶液, 2.6 mmol)。在相同溫度下, 將N,N-二甲基甲醯胺(0.29 mL, 3.7 mmol)添加至反應混合物中, 且隨後將溫度逐漸升至0°C。將水添加至反應溶液中, 隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷: 乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(210 mg, 53%)。

¹H-NMR譜(CDCl₃) δ (ppm): 7.12-7.15 (1H, m), 7.20-7.31 (4H, m), 8.22 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 8.60 (1H, dd, J=0.6, 2.4 Hz), 9.99 (1H, d, J=0.6 Hz)。

[製造實例 74-1-3] 2-(2-氟-苯氧基)-5-(2-硝基-乙基)-吡啶

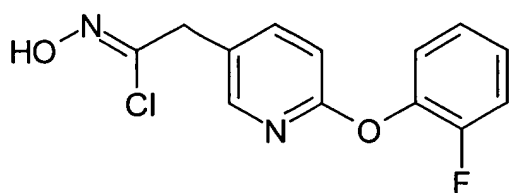


向製造實例 74-1-2中所述之6-(2-氟-苯氧基)-吡啶-3-甲醛(210 mg, 0.97 mmol)與乙酸(3 mL)之混合物中添加硝基甲烷(0.39 mL, 7.3 mmol)及乙酸銨(220 mg, 2.9 mmol), 100°C下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫, 並將水添加於其中, 隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓濃縮。將二甲亞砜(3 mL)與乙酸(0.2 mL)之混合物添加至所得殘餘物中, 且隨後在適當冷卻下, 於室溫下將硼氫化鈉(58 mg, 1.5 mmol)添加至反應混合物中。攪拌反應混合物10分鐘。室

溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(150 mg, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.28 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 4.59 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.15-7.24 (4H, m), 7.57 (1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=2.6$ Hz)。

[製造實例 74-1-4] (6-(2-氟-苯氧基)-吡啶-3-基)-乙羥肟
醯氯

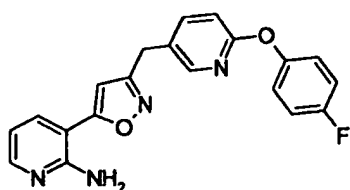


室溫下，向製造實例 74-1-3 中所述之 2-(2-氟-苯氧基)-5-(2-硝基-乙基)-吡啶(150 mg, 0.59 mmol)與甲醇(1.5 mL)之混合物中添加甲醇鋰(45 mg, 1.2 mmol)，在室溫下攪拌 5 分鐘。在減壓下將溶劑自反應混合物中蒸出。 -78°C 下，將氯化鈦(IV)(140 μL , 1.3 mmol)添加至所得殘餘物、二氯甲烷(2 mL)及四氫呋喃(1 mL)之混合物中，並於 0°C 下攪拌 80 分鐘。將反應混合物冷卻至 -78°C ，添加水(1 mL)且將溫度逐漸升至室溫。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用水洗滌有機層直至 pH 值為 5，且隨後用飽和氯化鈉水溶液加以洗滌。用無水硫酸鎂乾燥有機層，且減壓濃縮以獲得標題化合物粗產物(160 mg)。無需進一步

純化即將此化合物用於隨後之反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.74 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.15-7.25 (4H, m), 7.63 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=2.0$ Hz)。

[實例 75] 3-(3-(6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



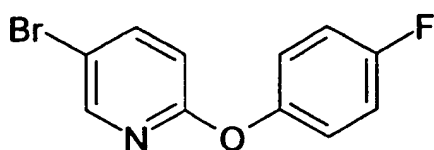
向製造實例 75-1-4 中所述之 (6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基)-乙炔肼鹽氣 (25 mg) 與四氫呋喃 (1 mL) 之混合物中添加製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (6.0 mg, 0.051 mmol) 及三乙胺 (21 μL , 0.15 mmol), 55°C 下攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並於該溫度下將水添加於其中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷 = 2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (5.9 mg, 32%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.02 (2H, s), 5.41 (2H, brs), 6.27 (1H, s), 6.73 (1H, dd, $J=4.8, 7.7$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.06-7.12 (4H, m), 7.62 (1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J=1.7, 7.6$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J=1.7, 4.9$ Hz)。

如下合成起始物質 (6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基)-乙炔肼

醯氯。

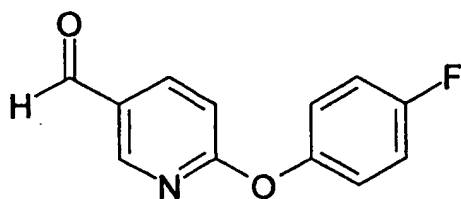
[製造實例 75-1-1] 5-溴-2-(4-氟-苯氧基)-吡啶



0°C 下，向 4-氟苯酚 (2.1 g, 19 mmol)、2,5-二溴吡啶 (3.0 g, 13 mmol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (30 mL) 之混合物中添加氫化鈉 (730 mg, 15 mmol, 50% 於油中)，室溫下攪拌 10 分鐘。隨後，在 110°C 下攪拌反應混合物 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並將水添加於其中，隨後用乙酸乙酯萃取。用水洗滌有機層兩次，且隨後用飽和氯化鈉水溶液加以洗滌，並減壓濃縮，且藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=15:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.6 g, 75%)。

¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm): 6.83-6.85 (1H, m), 7.09 (4H, d, J=6.4 Hz), 7.76-7.79 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J=0.6, 2.6 Hz)。

[製造實例 75-1-2] 6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-甲醛

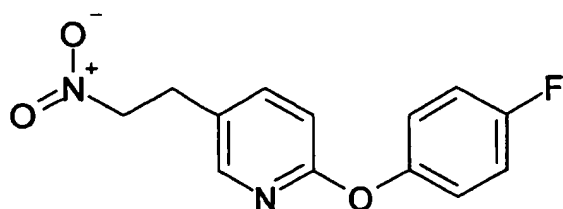


-78°C 下，於氮氣氛下向製造實例 75-1-1 中所述之 5-溴-2-(4-氟-苯氧基)-吡啶 (940 mg, 3.5 mmol) 與四氫呋喃 (10 mL) 之混合物中添加正丁基鋰 (1.7 mL, 1.5 M 正己烷溶液, 2.6 mmol)，在該溫度下攪拌 30 分鐘。在相同溫度下，將 N,N-

二甲基甲醯胺(0.54 mL, 7.0 mmol)添加至反應混合物中，且將溫度逐漸升至0°C。將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(280 mg, 36%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 7.04-7.06 (1H, m), 7.13-7.15 (4H, m), 8.20 (1H, ddd, $J=0.9, 2.4, 8.6$ Hz), 8.61 (1H, dd, $J=0.6, 2.4$ Hz), 9.99 (1H, d, $J=0.6$ Hz)。

[製造實例 75-1-3] 2-(4-氟-苯氧基)-5-(2-硝基-乙基)-吡啶

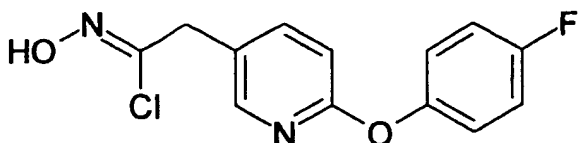


向製造實例 75-1-2 中所述之 6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-甲醛(150 mg, 0.69 mmol)與乙酸(2 mL)之混合物中添加硝基甲烷(0.28 mL, 5.2 mmol)及乙酸銨(160 mg, 2.1 mmol)，100°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並將水添加於其中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓濃縮。將二甲亞砜(3 mL)與乙酸(0.2 mL)之混合物添加至所得殘餘物中，且在適當冷卻下，於室溫下添加硼氫化鈉(42 mg, 1.1 mmol)。在該溫度下攪拌反應混合物 10 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析

(庚烷:乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(130 mg, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.28 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 4.60 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J=0.4, 8.4$ Hz), 7.09 (4H, d, $J=6.4$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=2.2$ Hz)。

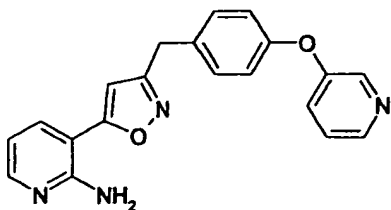
[製造實例 75-1-4] (6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基)-乙羧肟
鹽氣



室溫下，向製造實例 75-1-3 中所述之 2-(4-氟-苯氧基)-5-(2-硝基-乙基)-吡啶(120 mg, 0.46 mmol)與甲醇(2 mL)之混合物中添加甲醇鋰(35 mg, 0.91 mmol)，在室溫下攪拌 5 分鐘。減壓濃縮反應混合物。將二氯甲烷(2 mL)與四氫呋喃(1 mL)之混合物添加至殘餘物中，且於 -78°C 下將氯化鈦(IV)(110 μL , 1.0 mmol)添加至反應混合物中並於 0°C 下攪拌 100 分鐘。將反應混合物冷卻至 0°C ，添加水(1 mL)且將溫度逐漸升至室溫。將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用水洗滌有機層直至 pH 值為 5，且隨後用飽和氯化鈉水溶液加以洗滌。用無水硫酸鎂乾燥有機層，且減壓濃縮以獲得標題化合物粗產物(130 mg)。無需進一步純化即將此化合物用於隨後之反應中。

[實例 76] 3-(3-(4-(吡啶-3-基氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-

吡啶-2-基胺



室溫下，於氮氣氛下向製造實例 76-1-3 中所述之 3-(4-(2-硝基-乙基)-苯氧基)吡啶(819 mg, 3.35 mmol)之甲醇(10.0 mL)溶液中添加甲醇鋰(254 mg, 6.70 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。在減壓下將溶劑自反應混合物中蒸出，並將無水二氯甲烷(15.0 mL)及無水四氫呋喃(7.00 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(1.18 mL, 10.7 mmol)逐滴添加至反應混合物中，且在室溫下攪拌 30 分鐘。冰浴(0°C)中，將碳酸氫鈉溶液及乙酸乙酯添加至反應混合物中，隨後使其濾過矽藻土墊。用乙酸乙酯萃取濾液之有機層，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌該有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得粗產物(400 mg)。室溫下，向此粗產物(250 mg)及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(40.0 mg, 0.339 mmol)之四氫呋喃(5.00 mL)溶液中添加三乙胺(142 μ L, 1.02 mmol)，於 60°C 下攪拌 3 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:1)純化殘餘物，進一步藉由逆相高效液相層析(使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為

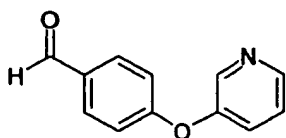
移動相)純化混合物以獲得二-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(11.7 mg, 10.0%)。

MS m/e (ESI) 345.13 (MH⁺)。

¹H-NMR 譜(CD₃OD) δ (ppm): 4.17 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.06-7.10 (1H, m), 7.19-7.22 (2H, m), 7.48-8.50 (2H, m), 7.94-7.98 (1H, m), 8.04-8.06 (1H, m), 8.08-8.11 (1H, m), 8.37-8.39 (1H, m), 8.55 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.60 (1H, d, J=2.8 Hz)。

如下合成起始物質3-(4-(2-硝基-乙基)苯氧基)-吡啶。

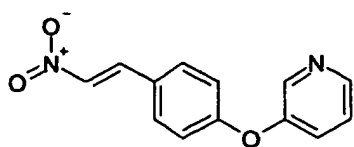
[製造實例 76-1-1] 4-(吡啶-3-基氧基)-苯甲醛



氮氣氛下，向3-羥基吡啶(3.00 g, 31.5 mmol)及4-氟苯甲醛(5.08 g, 41.0 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(30.0 mL)溶液中添加碳酸鉀(8.71 g, 63.0 mmol)，70°C下攪拌17小時。隨後，將反應混合物冷卻至室溫，並將水添加於其中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:1→3:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.70 g, 27.1%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 7.09-7.11 (2H, s), 7.35-7.39 (1H, m), 7.41-7.44 (1H, m), 7.88-7.91 (2H, m), 8.48-8.51 (2H, m), 9.96 (1H, s)。

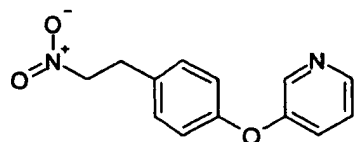
[製造實例 76-1-2] 3-(4-(E)-2-硝基-乙烯基)-苯氧基)-吡啶



氮氣氛下，向製造實例 76-1-1 中所述之 4-(吡啶-3-基氧基)-苯甲醛 (1.70 g, 8.53 mmol) 之乙酸 (17.0 mL) 溶液中添加硝基甲烷 (2.60 g, 42.7 mmol) 及乙酸銨 (1.32 g, 17.1 mmol)，110°C 下攪拌 3 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應溶液中，且隨後用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物 (2.00 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.12-7.14 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 7.91-7.94 (2H, m), 8.16-8.19 (2H, m), 8.46-8.47 (2H, m)。

[製造實例 76-1-3] 3-(4-(2-硝基-乙基)-苯氧基)-吡啶

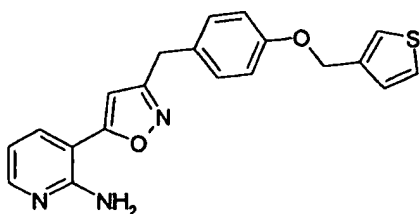


在氮氣氛下，於適當冷卻下，於室溫下向製造實例 76-1-2 中所述之 3-(4-(E)-2-硝基-乙烯基)-苯氧基)-吡啶 (2.00 g, 8.26 mmol) 及乙酸 (2.00 mL) 之二甲亞砷 (15.0 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (500 mg, 13.2 mmol)，室溫下攪拌 30 分鐘。隨後在適當冷卻下，於室溫下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠

管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:3→1:2)純化殘餘物以獲得標題化合物(819 mg, 40.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.26 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.88 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.68-7.76 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=5.2$ Hz)。

[實例 77] 3-(3-(4-(噻吩-3-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



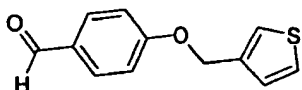
向製造實例 77-1-4 中所述之(4-(噻吩-3-基甲氧基)-苯基)-乙炔肼醯氯(150 mg, 0.532 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2-基胺(40 mg, 0.339 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(185 μL , 1.33 mmol), 50°C 下攪拌3小時。室溫下將水添加至反應溶液中, 隨後用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1-1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(46 mg, 24%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.00(2H, s), 5.06(2H, s), 5.41 (2H, brs), 6.24(1H, s), 6.69-6.72(1H, m), 6.93-6.95(2H, m), 7.14-7.15(1H, m), 7.19-7.22(2H, m), 7.31-7.35(2H, m),

7.69-7.71(1H, m), 8.13-8.14(1H, m)。

如下合成起始物質(4-(噻吩-3-基甲氧基)-苯基)-乙羧肟
鹽氣。

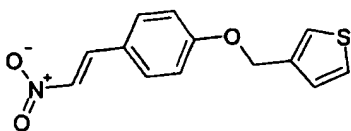
[製造實例 77-1-1] 4-(噻吩-3-基甲氧基)-苯甲醛



向偶氮二羧酸二乙酯(16.1 mL, 40.9 mmol)之四氫呋喃
(250 mL)溶液中添加4-羥基苯甲醛(5 g, 40.9 mmol)、3-噻
吩甲醇(3.86 mL, 40.9 mmol)及PS-三苯基膦(29 g, 1.41
mmol/g, 40.9 mmol)。室溫下攪拌此混合物7小時。減壓濃
縮此混合物，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純
化殘餘物以獲得標題化合物(3.61 g, 40%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 5.17(2H, s), 7.07-7.09(2H, m),
7.15-7.17(1H, m), 7.35-7.39(2H, m), 7.84-7.86(2H, m),
9.90(1H, s)。

[製造實例 77-1-2] 3-(4-((E)-2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)-
噻吩

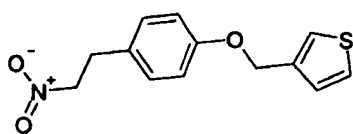


100°C 下，將製造實例 77-1-1 中所述之 4-(噻吩-3-基甲氧
基)-苯甲醛(3.61 g, 16.5 mmol)、硝基甲烷(4.44 mL, 82.5
mmol)、乙酸銨(2.54 g, 33 mmol)及乙酸(36 mL)之混合物
攪拌5小時。將此混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸

乙酯稀釋。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(4.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 5.14(2H, s), 7.01-7.03(2H, m), 7.14-7.16(1H, m), 7.34-7.35(1H, m), 7.37-7.39(1H, m), 7.50-7.54(3H, m), 7.96-8.00(1H, m)。

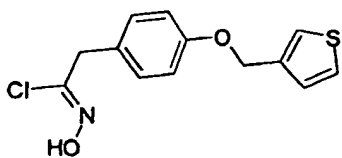
[製造實例 77-1-3] 3-(4-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)-噻吩



在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 77-1-2 中所述之 3-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯氧基甲基)-噻吩(4.1 g, 15.7 mmol)之乙酸(4.1 mL)及二甲亞砷(70 mL)溶液中添加硼氫化鈉(950 mg, 25.1 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1.5 小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.93 g, 47%)。

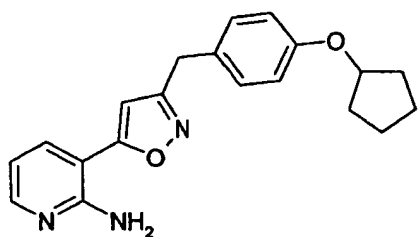
$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.24-3.28(2H, m), 4.55-4.59(2H, m), 5.05(2H, s), 6.91-6.93(2H, m), 7.11-7.15(3H, m), 7.31-7.32(1H, m), 7.34-7.36(1H, m)。

[製造實例 77-1-4](4-(噻吩-3-基甲氧基)-苯基)-乙羥肟鹽氣



向製造實例 77-1-3 中所述之 3-(4-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)-噻吩 (1 g, 3.8 mmol) 之甲醇 (12 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (289 mg, 7.6 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1.5 小時。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷 (16 mL) 及四氫呋喃 (8 mL) 稀釋該殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦 (IV) (1.34 mL, 12.2 mmol) 逐滴添加至懸浮液中。室溫下攪拌此混合物 1 小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (1.1 g)。無需進一步純化即將此化合物用於隨後之反應中。

[製造實例 78] 3-(3-(4-環戊氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



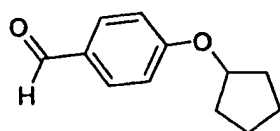
向製造實例 78-1-4 中所述之 (4-環戊氧基-苯基)-乙羥肟醯氯 (150 mg, 0.592 mmol) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (45 mg, 0.378 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加三乙胺 (206 μL , 1.48 mmol)， 50°C 下攪拌 3 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用水

及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(44 mg, 22%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 1.57-1.75(2H, m), 1.75-1.92(6H, m), 3.98(2H, s), 4.71-4.75(1H, m), 5.39(2H, brs), 6.24(1H, s), 6.69-6.72(1H, m), 6.82-6.85(2H, m), 7.16-7.18(2H, m), 7.69-7.71(1H, m), 8.12-8.14(1H, m)。

如下合成起始物質(4-環戊氧基-苯基)-乙羧肟鹽氣。

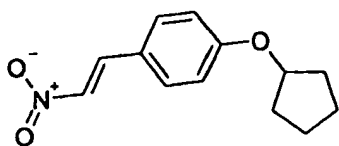
[製造實例 78-1-1] 4-環戊氧基-苯甲醛



向偶氮二羧酸二乙酯(16.1 mL, 40.9 mmol)之四氫呋喃(250 mL)溶液中添加4-羥基苯甲醛(5 g, 40.9 mmol)、環戊醇(3.71 mL, 40.9 mmol)及三苯基膦(10.7 g, 40.9 mmol)。室溫下攪拌此混合物30分鐘。減壓濃縮混合物，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(4.36 g, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 1.61-1.70(2H, m), 1.77-2.00(6H, m), 4.84-4.87(1H, m), 6.95-6.98(2H, m), 7.80-7.83(2H, m), 9.87(1H, s)。

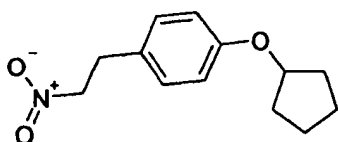
[製造實例 78-1-2] 1-環戊氧基-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯



100°C 下，將製造實例 78-1-1 中所述之 4-環戊氧基-苯甲醛 (4.36 g, 22.9 mmol)、硝基甲烷 (6.16 mL, 115 mmol)、乙酸銨 (3.53 g, 33 mmol) 及乙酸 (45 mL) 之混合物攪拌 14 小時。將此混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸乙酯稀釋。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (4.8 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 1.61-1.66(2H, m), 1.78-1.97(6H, m), 4.80-4.84(1H, m), 6.90-6.93(2H, m), 7.46-7.53(3H, m), 7.96-7.99(1H, m)。

[製造實例 78-1-3] 1-環戊氧基-4-(2-硝基-乙基)-苯

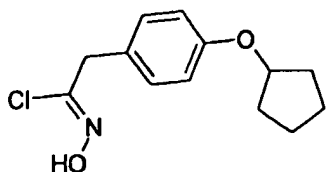


在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 78-1-2 中所述之 1-環戊氧基-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯 (4.8 g, 20.4 mmol) 之乙酸 (4.8 mL) 及二甲亞砷 (82 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (1.23 g, 32.6 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1.5 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (3.24 g, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 1.59-1.65(2H, m), 1.76-

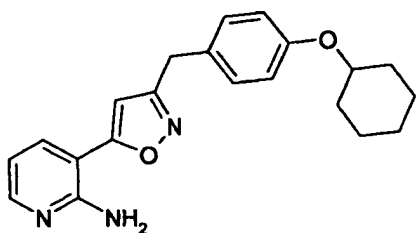
1.92(6H, m), 3.23-3.27(2H, m), 4.55-4.58(2H, m), 4.70-4.74(1H, m), 6.80-6.84(2H, m), 7.07-7.11(2H, m)。

[製造實例 78-1-4] (4-環戊氧基-苯基)-乙羥肟鹽氣



向製造實例 78-1-3 中所述之 1-環戊氧基-4-(2-硝基-乙基)-苯(1 g, 4.26 mmol)之甲醇(12 mL)溶液中添加甲醇鋰(356 mg, 9.37 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1.5 小時。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷(16 mL)及四氫呋喃(8 mL)稀釋該殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦(IV)(1.03 mL, 9.37 mmol)逐滴添加至懸浮液中。室溫下攪拌此混合物 1 小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(1.1 g)。無需進一步純化即將此化合物用於隨後之反應中。

[實例 79] 3-(3-(4-環己氧基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



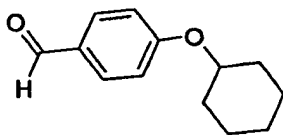
向製造實例 79-1-4 中所述之 (4-環己氧基-苯基)-乙羥肟鹽

氯(150 mg, 0.56 mmol)及製造實例1-2-3中所述之3-乙炔基-吡啶-2-基胺(42 mg, 0.357 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(195 μ L, 1.4 mmol), 50°C下攪拌4小時。室溫下將水添加至反應溶液中, 隨後用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(37 mg, 19%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 1.29-1.41(3H, m), 1.47-1.56(3H, m), 1.79-1.80(2H, m), 1.96-1.99(2H, m), 3.99(2H, s), 4.18-4.24(1H, m), 5.38(2H, brs), 6.25(1H, s), 6.69-6.72(1H, m), 6.85-6.88(2H, m), 7.12-7.18(2H, m), 7.69-7.71(1H, m), 8.13-8.14(1H, m)。

如下合成起始物質(4-環己氧基-苯基)-乙羧肟鹽。

[製造實例79-1-1] 4-環己氧基-苯甲醛

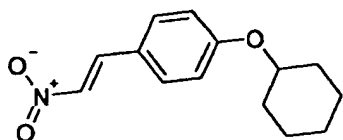


向偶氮二羧酸二乙酯(16.1 mL, 40.9 mmol)之四氫呋喃(250 mL)溶液中添加4-羥基苯甲醛(5 g, 40.9 mmol)、環己醇(4.31 mL, 40.9 mmol)及三苯基膦(10.7 g, 40.9 mmol)。室溫下攪拌此混合物30小時。減壓濃縮混合物, 並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.84 g, 34%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 1.31-1.46(4H, m), 1.53-

1.63(2H, m), 1.80-1.86(2H, m), 1.98-2.02(2H, m), 4.35-4.41 (1H, m), 6.97-7.00(2H, m), 7.80-7.84(2H, m), 9.87(1H, s)。

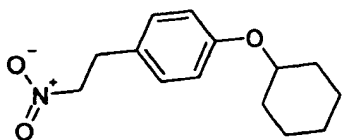
[製造實例 79-1-2] 1-環己氧基-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯



100°C 下，將製造實例 79-1-1 中所述之 4-環己氧基-苯甲醛 (2.84 g, 13.9 mmol)、硝基甲烷 (3.74 mL, 69.5 mmol)、乙酸銨 (2.14 g, 27.8 mmol) 及乙酸 (30 mL) 之混合物攪拌 14 小時。將此混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸乙酯稀釋。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (3.3 g)。

¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm): 1.34-1.45(3H, m), 1.51-1.61(3H, m), 1.80-1.82(2H, m), 1.98-2.00(2H, m), 4.31-4.36(1H, m), 6.91-6.95(2H, m), 7.45-7.50(2H, m), 7.53-7.57(1H, m), 7.96-7.99(1H, m)。

[製造實例 79-1-3] 1-環己氧基-4-(2-硝基-乙基)-苯

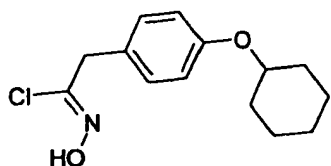


在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 79-1-2 中所述之 1-環己氧基-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯 (3.3 g, 13.1 mmol) 之乙酸 (3.3 mL) 及二甲亞砷 (55 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (793 mg, 21 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。使此混合物於

乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.45 g, 44%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 1.26-1.43(3H, m), 1.46-1.58(3H, m), 1.79-1.81(2H, m), 1.95-1.98(2H, m), 3.23-3.27(2H, m), 4.17-4.24(1H, m), 4.55-4.58(2H, m), 6.83-6.87(2H, m), 7.08-7.10(2H, m)。

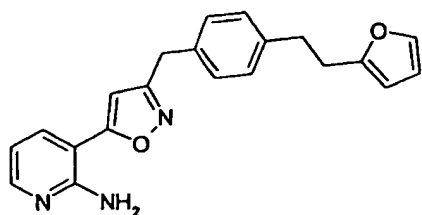
[製造實例 79-1-4] (4-環己氧基-苯基)-乙羥肟鹽氣



向製造實例 79-1-3 中所述之 1-環己氧基-4-(2-硝基-乙基)-苯(1.45 g, 5.82 mmol)之甲醇(17 mL)溶液中添加甲醇鋰(442 mg, 11.6 mmol)。室溫下攪拌此混合物 2 小時。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷(24 mL)及四氫呋喃(12 mL)稀釋該殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦(IV)(1.41 mL, 12.8 mmol)逐滴添加至懸浮液中。室溫下攪拌此混合物 1.5 小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(1.5 g)。無需進一步純化即將此化合物用於隨後之反應中。

[實例 80] 3-(3-(4-(2-呋喃-2-基-乙基)-苯甲基)-異噁唑-5-

基)-吡啶-2-基胺

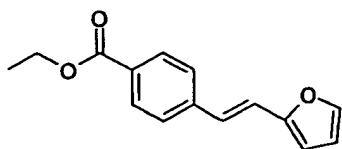


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (33.1 mg, 0.281 mmol) 之無水四氫呋喃 (5 mL) 溶液中添加製造實例 80-1-7 中所述之 (4-(2-呋喃-2-基-乙基)-苯基)-乙羥肟醯氯 (224 mg, 0.85 mmol)。接著逐滴添加三乙胺 (0.24 mL, 1.7 mmol)，隨後於 60°C 下攪拌 1.5 小時。室溫下，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷 = 1:9 隨後 3:7) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (39.6 mg, 40.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.88-2.98 (4H, m), 4.03 (2H, s), 5.41 (2H, brs), 5.97 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.25 (1H, s), 6.27 (1H, dd, $J=2.0, 3.2$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J=2.0, 4.8$ Hz)。

如下合成起始物質 (4-(2-呋喃-2-基-乙基)-苯基)-乙羥肟醯氯。

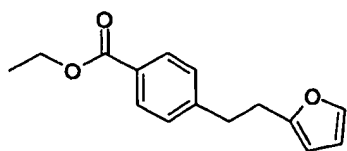
[製造實例 80-1-1] 4-((E)-2-呋喃-2-基-乙烯基)-苯甲酸乙酯



氮氣氛下，使60%氫化鈉(0.48 g, 12 mmol)懸浮於無水四氫呋喃(10 mL)中，且於室溫下添加根據與製造實例93-1-1之方法類似之方法由4-溴甲基苯甲酸乙酯及亞磷酸三乙酯製備的4-乙氧羰基苯甲基膦酸二乙酯(3.6 g, 12 mmol)，並於室溫下攪拌30分鐘。隨後於室溫下添加糠醛(1 g, 10.4 mmol)，並於室溫下攪拌2小時。冰浴(0°C)中，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:20)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.07 g, 42%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 1.40 (3H, t, $J=5.2$ Hz), 4.38(2H, q, $J=5.2$ Hz), 6.40-6.48 (2H, m), 6.99(1H, d, $J=16$ Hz), 7.05(1H, d, $J=16$ Hz), 7.43(1H, m), 7.50(2H, dd, $J=2.0, 6.4$ Hz), 8.01 (2H, dd, $J=2.0, 6.4$ Hz)。

[製造實例80-1-2] 4-(2-呋喃-2-基-乙基)-苯甲酸乙酯

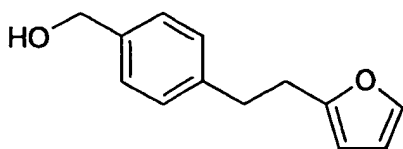


向製造實例80-1-1中所述之4-((E)-2-呋喃-2-基-乙基)-苯甲酸乙酯(1.07 g, 4.4 mmol)之無水四氫呋喃(25 mL)溶液中添加10%碳載鈀(50%水合物, 500 mg)，室溫下於氮氣氛下添加該10%碳載鈀持續2小時。過濾反應產物，並減

壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(第三丁基甲基醚:庚烷=5:95)純化殘餘物以獲得標題化合物(706 mg, 65.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 1.39 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.90-3.08(4H, m), 4.36 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.94(1H, m), 6.26(1H, m), 7.21 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.32 (1H, m), 7.95(2H, d, $J=8.0$ Hz)。

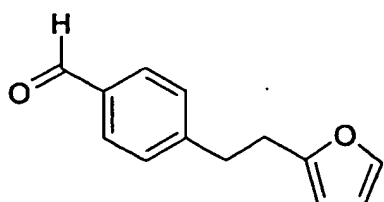
[製造實例 80-1-3](4-(2-呋喃-2-基-乙基)-苯基)-甲醇



氮氣氛下，於乾冰-乙醇浴(-78°C)中向製造實例 80-1-2 中所述之 4-(2-呋喃-2-基-乙基)苯甲酸乙酯(706 mg, 2.89 mmol)之無水四氫呋喃(10 mL)溶液中添加二異丁基氫化鋁(0.97 M 甲苯溶液, 7.45 mL, 7.23 mmol)。攪拌 30 分鐘後，將 15% 酒石酸鉀鈉水溶液(40 mL)添加至反應溶液中，並於室溫下攪拌 30 分鐘。添加乙酸乙酯(100 mL)，並分離有機層與水層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物(580 mg, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 1.58 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 2.90-3.00(4H, m), 4.66 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.96(1H, m), 6.27(1H, m), 7.17(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.28(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.32(1H, m)。

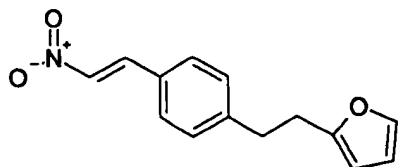
[製造實例 80-1-4] 4-(2-呋喃-2-基-乙基)-苯甲醛



向製造實例 80-1-3 中所述之 (4-(2-呋喃-2-基-乙基)-苯基)-甲醇 (580 mg, 2.87 mmol) 之乙酸乙酯 (50 mL) 溶液中添加活性二氧化錳 (8 g, 92 mmol)，在室溫下攪拌 12 小時。抽吸反應溶液使其濾過矽藻土墊，並用乙酸乙酯 (50 mL) 洗滌。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (480 mg, 83.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.94-3.08 (4H, m), 5.96 (1H, m), 6.27 (1H, m), 7.32 (3H, d, $J=8.0$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 9.98 (1H, s)。

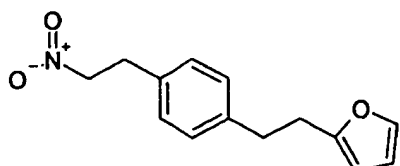
[製造實例 80-1-5] 4-(2-呋喃-2-基-乙基)-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯



室溫下，於氮氣氛下向製造實例 80-1-4 中所述之 4-(2-呋喃-2-基-乙基)-苯甲醛 (480 mg, 2.4 mmol) 之乙酸 (5 mL) 溶液中添加硝基甲烷 (732 mg, 12 mmol) 及乙酸銨 (370 mg, 4.8 mmol)， 120°C 下攪拌 2 小時。使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物粗產物 (554 mg, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.90-3.08(4H, m), 5.95 (1H, m), 6.27 (1H, m), 7.23(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.32(1H, m), 7.46(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.57(1H, d, $J=13.6$ Hz), 7.99(1H, d, $J=13.6$ Hz)。

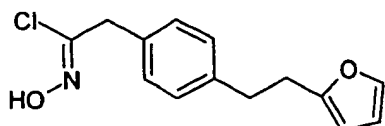
[製造實例 80-1-6] 4-(2-呋喃-2-基-乙基)-(2-硝基-乙基)-苯



在氮氣氛下，在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 80-1-5 中所述之 4-(2-呋喃-2-基-乙基)-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯 (554 mg, 2.28 mmol) 及乙酸 (0.5 mL) 之混合四氫呋喃-二甲亞碸 (1:1, 10 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (129 mg, 3.42 mmol)，室溫下攪拌 10 分鐘。在適當冷卻下，於室溫下將水逐滴添加至此反應溶液中。使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (第三丁基甲基醚:庚烷=5:95) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (300 mg, 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.88-2.96 (4H, m), 3.29 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.59 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.95(1H, m), 6.27(1H, m), 7.10-7.16(4H, m), 7.32(1H, m)。

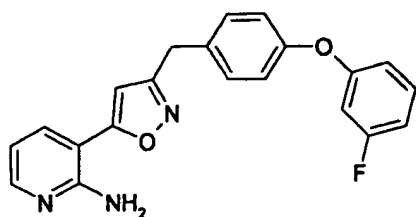
[製造實例 80-1-7] (4-(2-呋喃-2-基-乙基)苯基)-乙羥肟鹽氯



室溫下，於氮氣氛下向製造實例 80-1-6 中所述之 4-(2-咪喃-2-基-乙基)-(2-硝基-乙基)-苯 (300 mg, 1.22 mmol) 之甲醇 (5 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (92.7 mg, 2.44 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。減壓濃縮反應混合物。將無水二氯甲烷 (7 mL) 及無水四氫咪喃 (3 mL) 添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴 (-78°C) 中，將氯化鈦 (IV) (2.7 mL, 1 M 二氯甲烷溶液, 2.7 mmol) 逐滴添加至反應混合物中，並在 0°C 下攪拌 45 分鐘。於冰浴 (0°C) 中，將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並分離有機層。用飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物 (324 mg, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.88-2.96 (4H, m), 3.77 (2H, s), 5.96 (1H, m), 6.27 (1H, m), 7.15 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.32 (1H, m), 7.36 (1H, s)。

[實例 81] 3-(3-(4-(3-氟-苯氧基)-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



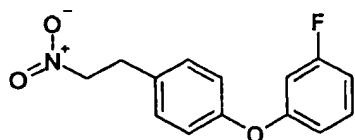
向製造實例 81-1-2 中所述之 (4-(3-氟-苯氧基)-苯基)-乙羥肟氯 (290 mg, 1.04 mmol) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (50.0 mg, 0.423 mmol) 之四氫咪喃 (5.00 mL) 溶液中添加三乙胺 (177 μL , 1.27 mmol)，60°C 下攪拌

30分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:5)純化殘餘物以獲得標題化合物(38.7 mg, 25.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.05 (2H, s), 6.27 (2H, brs), 6.70 (1H, dd, $J=3.2, 8.0$ Hz), 6.79-6.93 (2H, m), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.04-7.06 (2H, m), 7.37-7.43 (3H, m), 7.88 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz), 8.08-8.10 (1H, m)。

如下合成起始物質(4-(3-氟-苯氧基)-苯基)-乙脛肟鹽氣。

[製造實例 81-1-1] 1-(3-氟-苯氧基)-4-(2-硝基-乙基)-苯

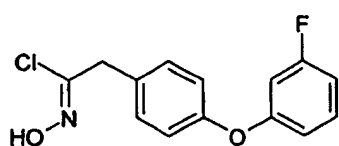


氮氣氛下，向3-氟苯酚(5.43 g, 48.4 mmol)及4-氟苯甲醛(3.00 g, 24.2 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(30.0 mL)溶液中添加碳酸鉀(10.1 g, 72.5 mmol)，80°C下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫，並添加水，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:15→1:10)純化殘餘物以獲得含有起始物質之混合物(6.00 g)。室溫下，向此混合物(6.0 g)之乙酸(50.0 mL)溶液中添加硝基甲烷(6.78 g, 111 mmol)及乙酸銨(3.42 g, 44.4 mmol)，110°C下攪拌4小

時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得粗產物(5.5 g)。適當冷卻下，於室溫下向此粗產物(5.5 g)及乙酸(5.00 mL)之二甲亞砷(40.0 mL)溶液中添加硼氫化鈉(1.28 g, 33.9 mmol)，室溫下攪拌5分鐘。隨後在適當冷卻下，於室溫下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:5)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.10 g, 37.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.24 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.86 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 6.78-6.85 (2H, m), 6.94-6.98 (1H, m), 7.03 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.40-7.42 (1H, m)。

[製造實例 81-1-2] (4-(3-氟-苯氧基)-苯基)-乙羥肟鹽氣

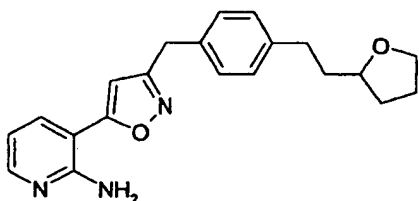


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 81-1-1 中所述之 1-(3-氟-苯氧基)-4-(2-硝基-乙基)-苯(500 mg, 1.91 mmol)之甲醇(10.0 mL)溶液中添加甲醇鋰(145 mg, 3.82 mmol)，在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下將溶劑自濾液中蒸出，並將無水二氯甲烷(20.0 mL)及無水四氫呋喃(10.0 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(525 μL ,

4.78 mmol)逐滴添加至反應混合物中，在室溫下攪拌40分鐘。於冰浴(0°C)中，將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(490 mg, 91.7%)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.83 (2H, s), 6.80-6.89 (2H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.05 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.38-7.45 (1H, m), 11.75 (1H, s)。

[實例 82] 3-(3-(4-(2-(四氫呋喃-2-基)-乙基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



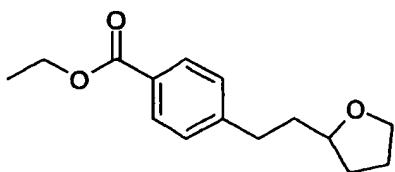
室溫下，於氮氣氛下向製造實例1-2-3中所述之3-乙炔基-吡啶-2-基胺(43.7 mg, 0.37 mmol)之無水四氫呋喃(5 mL)溶液中添加製造實例82-1-6中所述之(4-(2-四氫呋喃-2-基-乙基)-苯基)-乙羥肟醯氯(300 mg, 1.12 mmol)。接著逐滴添加三乙胺(0.31 mL, 2.24 mmol)並於60°C下攪拌2小時。室溫下，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:9隨後3:7)純化殘餘物以獲得標題化合物(68 mg, 53%)。

¹H-NMR譜(CDCl₃) δ (ppm): 1.40-1.55 (1H, m), 1.70-2.00 (5H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.02 (2H,

s), 5.41 (2H, brs), 6.25 (1H, s), 6.70 (1 H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz), 7.16-7.24(4H, m), 7.70 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J=2.0, 4.8$ Hz)。

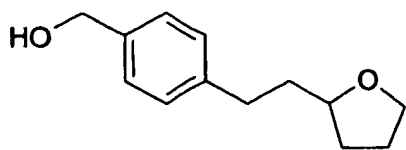
如下合成起始物質(4-(2-四氫呋喃-2-基-乙基)-苯基)-乙醇醯氯。

[製造實例 82-1-1] 4-(2-(四氫呋喃-2-基)-乙基)-苯甲酸乙酯



向製造實例 80-1-1 中所述之 4-((E)-2-呋喃-2-基-乙烯基)-苯甲酸乙酯 (2.2 g, 9.39 mmol) 之無水四氫呋喃 (25 mL) 溶液中添加 10% 碳載鈀 (50% 水合物, 1 g), 在室溫下於氫氣氛下攪拌 6 小時。過濾反應液體, 並減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物 (2.2 g, 100%)。

[製造實例 82-1-2] (4-(2-(四氫呋喃-2-基)-乙基)-苯基)-甲醇

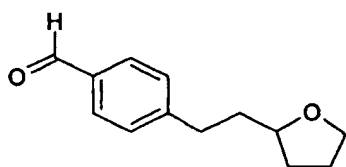


氫氣氛下, 於乾冰-乙醇浴 (-78°C) 中向製造實例 82-1-1 中所述之 4-(2-四氫呋喃-2-基)-乙基) 苯甲酸乙酯 (2.2 g, 9.39 mmol) 之無水四氫呋喃 (20 mL) 溶液中添加二異丁基氫化鋁 (0.97 M 甲苯溶液, 24.2 mL, 23.5 mmol)。攪拌 30 分鐘後, 將 15% 酒石酸鉀鈉水溶液 (100 mL) 添加至反應液體中, 並於室溫下攪拌 30 分鐘。添加乙酸乙酯 (200 mL) 後,

分離有機層與水層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:9隨後2:8)純化殘餘物以獲得標題化合物(600 mg, 31%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 1.40-1.55 (1H, m), 1.63 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 1.70-2.00 (5H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.66 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.0$ Hz)。

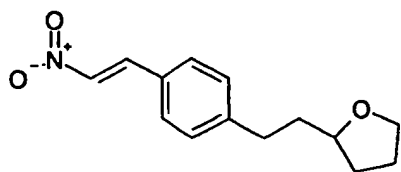
[製造實例 82-1-3] 4-(2-四氫呋喃-2-基-乙基)-苯甲醛



向製造實例 82-1-2 中所述之(4-(2-四氫呋喃-2-基)-乙基)-苯基甲醇(600 mg, 2.91 mmol)之乙酸乙酯(50 mL)溶液中添加活性二氧化錳(10 g, 115 mmol)，在室溫下攪拌12小時。抽吸反應液體使其濾過矽藻土墊，並用乙酸乙酯(50 mL)洗滌。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(565 mg, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 1.40-1.55 (1H, m), 1.70-2.00 (5H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 7.37 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 9.97 (1H, s)。

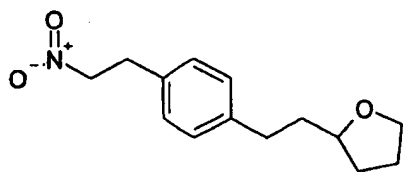
[製造實例 82-1-4] 4-(2-四氫呋喃-2-基-乙基)-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯



室溫下，於氮氣氛下向製造實例 82-1-3 中所述之 4-(2-四氫呋喃-2-基-乙基)-苯甲醛 (565 mg, 2.77 mmol) 之乙酸 (10 mL) 溶液中添加硝基甲烷 (1.69 g, 27.7 mmol) 及乙酸銨 (427 mg, 5.54 mmol)，120°C 下攪拌 4 小時。使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物粗產物 (646 mg, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 1.40-1.55 (1H, m), 1.70-2.00 (5H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 7.29 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=13.6$ Hz)。

[製造實例 82-1-5] 4-(2-四氫呋喃-2-基-乙基)-(2-硝基-乙基)-苯

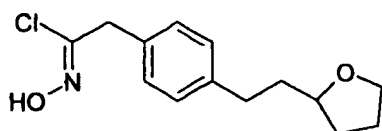


在氮氣氛下，在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 82-1-4 中所述之 4-(2-四氫呋喃-2-基-乙基)-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯 (646 mg, 2.61 mmol) 及乙酸 (0.6 mL) 之混合四氫呋喃-二甲亞砷 (1:1, 10 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (148 mg, 3.92 mmol)，室溫下攪拌 10 分鐘。在適當冷卻下，於室溫下將

水逐滴添加至此反應混合物中。使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:8)純化殘餘物以獲得標題化合物(421 mg, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 1.40-1.55 (1H, m), 1.70-2.00 (5H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.29 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.70-3.90 (3H, m), 4.59 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=8.4$ Hz)。

[製造實例 82-1-6] (4-(2-四氫呋喃-2-基-乙基)-苯基)-乙羧肟氯

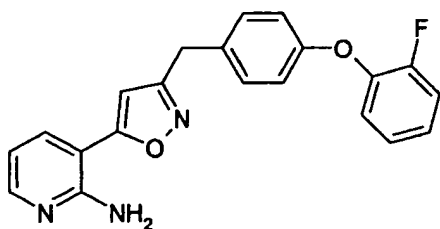


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 82-1-5 中所述之 4-(2-四氫呋喃-2-基-乙基)-(2-硝基-乙基)-苯(421 mg, 1.69 mmol) 之甲醇(5 mL)溶液中添加甲醇鋰(128 mg, 3.38 mmol)，且在室溫下攪拌 30 分鐘。減壓濃縮反應混合物。將無水二氯甲烷(10 mL)及無水四氫呋喃(5 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(1 M 二氯甲烷溶液(3.7 mL, 3.72 mmol))逐滴添加至反應混合物中，在 0°C 下攪拌 45 分鐘。於冰浴(0°C)中，將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並分離有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化

合物粗產物(445 mg, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 1.40-1.55 (1H, m), 1.70-2.00 (5H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 3.77 (2H, s), 7.18 (4H, brs), 7.51 (1H, brs)。

[實例 83] 3-(3-(4-(2-(氟-苯氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

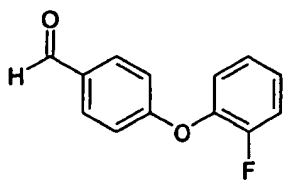


室溫下，向製造實例 83-1-3 中所述之(4-(2-氟-苯氧基)-苯基)-乙炔肟醯氯(290 mg, 1.04 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(50.0 mg, 0.423 mmol)之四氫呋喃(10.0 mL)溶液中添加三乙胺(177 μL , 1.27 mmol)，60 $^\circ\text{C}$ 下攪拌 30 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:5)純化殘餘物以獲得標題化合物(57.0 mg, 37.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO-d_6) δ (ppm): 4.02 (2H, s), 6.27 (2H, brs), 6.81-6.72 (1H, m), 6.82 (1H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.13-7.18 (1H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.33 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.87-7.89 (1H, m), 8.08-8.10 (1H, m)。

如下合成起始物質(4-(2-氟-苯氧基)-苯基)-乙羧肟
 氯。

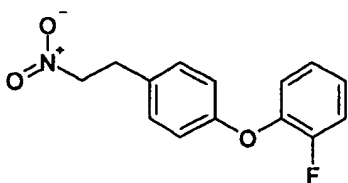
[製造實例 83-1-1] 4-(2-氟-苯氧基)-苯甲醛



氮氣氛下，向 2-氟苯酚(5.43 g, 48.4 mmol)及 4-氟苯甲醛(3.00 g, 24.2 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(30.0 mL)溶液中添加碳酸鉀(10.1 g, 72.5 mmol)，80°C 下攪拌 16 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:15 → 1:10)純化殘餘物以獲得標題化合物(5.20 g, 99.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 7.04 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.17-7.24 (4H, m), 7.85 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.91 (1H, s)。

[製造實例 83-1-2] 1-(2-氟-苯氧基)-4-(2-硝基-乙基)-苯

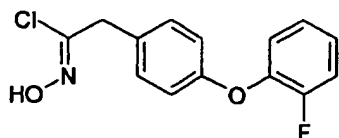


氮氣氛下，向製造實例 83-1-1 中所述之 4-(2-氟-苯氧基)-苯甲醛(3.00 g, 13.9 mmol)之乙酸(30.0 mL)溶液中添加硝基甲烷(4.24 g, 69.5 mmol)及乙酸銨(2.14 g, 27.8 mmol)，110°C 下攪拌 3 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液

洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得粗產物(3.60 g)。適當冷卻下，於室溫下向此粗產物(3.60 g)及乙酸(3.00 mL)之二甲亞砷(50.0 mL)溶液中添加硼氫化鈉(789 mg, 20.9 mmol)，室溫下攪拌20分鐘。隨後在適當冷卻下，於室溫下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:10→1:5)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.80 g, 49.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.20 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 4.83 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 6.91-6.93 (2H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.20-7.29 (4H, m), 7.36-7.41 (1H, m)。

[製造實例 83-1-3] (4-(2-氯-苯氧基)-苯基)-乙羥肟鹽氣

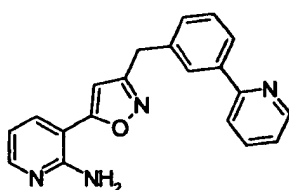


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 83-1-2 中所述之 1-(2-氯-苯氧基)-4-(2-硝基-乙基)-苯(1.80 g, 6.89 mmol)之甲醇(20.0 mL)溶液中添加甲醇鋰(524 mg, 13.8 mmol)，在室溫下攪拌30分鐘。減壓濃縮反應混合物，並將無水二氯甲烷(15.0 mL)及無水四氫呋喃(5.00 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78 °C)中，將氯化鈦(IV)(1.74 mL, 15.8 mmol)逐滴添加至反應混合物中，在室溫下攪拌30分鐘。於冰浴(0 °C)中，將水、乙酸乙酯及四氫呋喃添加至反應混

合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(2.00 g, 51.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.79 (2H, s), 6.93-6.95 (2H, m), 7.16-7.27 (5H, m), 7.28-7.42 (1H, m), 11.73 (1H, s)。

[實例 84] 3-(3-(3-吡啶-2-基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

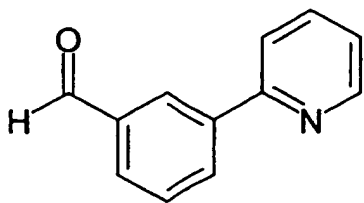


室溫下，向製造實例 84-1-3 中所述之(3-(吡啶-2-基)-苯基)-乙羥肟鹽氣(100 mg)與四氫呋喃(2 mL)之混合物中添加製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(10 mg, 0.20 mmol)及三乙胺(71 μL , 0.51 mmol)，55 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 2.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並於該溫度下添加水，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物粗產物。隨後，藉由逆相高效液相層析(使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化該粗產物以獲得二-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(7.2 mg, 15%)。

MS m/e (ESI) 329.20 (MH^+)。

如下合成起始物質(3-(吡啶-2-基)-苯基)-乙羥肟鹽氣。

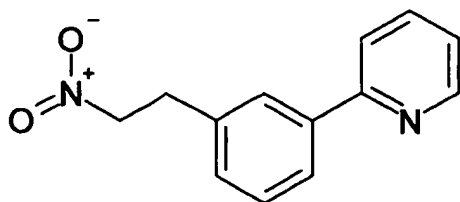
[製造實例 84-1-1] 3-吡啶-2-基-苯甲醛



向3-溴苯甲醛(930 mg, 5.0 mmol)與甲苯(10 mL)之混合物中添加三正丁基(2-吡啶基)錫(2.1 g, 5.6 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈹(II)(350 mg, 0.50 mmol)，並使反應混合物回流5小時。將反應混合物冷卻至室溫，且於該溫度下添加飽和氯化鉀水溶液(1 mL)，並於室溫下攪拌30分鐘。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，隨後使其濾過矽藻土墊。分離濾液之有機層並用飽和氯化鈉水溶液加以洗滌。減壓蒸發溶劑，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(530 mg, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 7.28-7.32 (1H, m), 7.65 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.80-7.82 (2H, m), 7.93-7.95 (1H, m), 8.29-8.31 (1H, m), 8.50-8.51 (1H, m), 8.72-8.74 (1H, m), 10.12 (1H, s)。

[製造實例 84-1-2] 2-(3-(2-硝基-乙基)-苯基)-吡啶

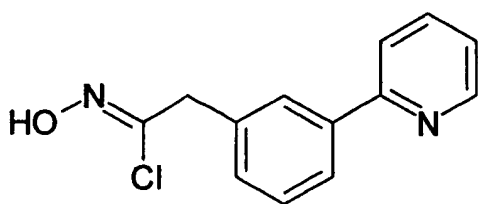


向製造實例 84-1-1 中所述之 3-吡啶-2-基-苯甲醛(290 mg, 1.6 mmol)與乙酸(5 mL)之混合物中添加硝基甲烷(0.65 mL, 12 mmol)及乙酸銨(370 mg, 4.8 mmol)， 100°C 下攪拌 2 小

時。將反應混合物冷卻至室溫，並添加水，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。將二甲亞砜(6 mL)與乙酸(0.4 mL)之混合物添加至所得殘餘物中，且在適當冷卻下，於室溫下添加硼氫化鈉(97 mg, 2.6 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化所得殘餘物以獲得標題化合物(260 mg, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.41 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.67 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.24-7.27 (2H, m), 7.44 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.70-7.79 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.68-8.70 (1H, m)。

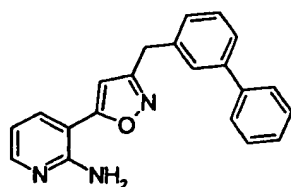
[製造實例 84-1-3] (3-(吡啶-2-基)-苯基)-乙羥肟鹽氣



室溫下，向製造實例 84-1-2 中所述之 2-(3-(2-硝基-乙基)-苯基)吡啶(260 mg, 1.1 mmol)與甲醇(4 mL)之混合物中添加甲醇鋰(86 mg, 2.3 mmol)，在室溫下攪拌5分鐘。減壓濃縮反應混合物。將二氯甲烷(6 mL)與四氫呋喃(3 mL)之混合物添加至所得殘餘物中，且於 -78°C 下將氯化鈦(IV)(400 μL , 3.6 mmol)添加至反應混合物中並於 0°C 下攪拌60分

鐘。將反應混合物冷卻至0°C，並在該溫度下添加飽和碳酸氫鈉水溶液，隨後添加水及乙酸乙酯。使反應混合物濾過矽藻土墊，並分離濾液之有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且隨後過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(160 mg)。無需進一步純化即將此化合物用於隨後之反應中。

[實例 85] 3-(3-聯苯-3-基甲基-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

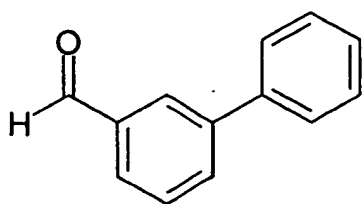


室溫下，向製造實例 85-1-3 中所述之聯苯-3-基-乙炔肼醯氯(120 mg)與四氫呋喃(6 mL)之混合物中添加製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(28 mg, 0.24 mmol)及三乙胺(200 μ L, 1.4 mmol)，55°C 下攪拌 2.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並於該溫度下添加水，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(27 mg, 34%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.13 (2H, s), 5.41 (2H, brs), 6.28 (1H, s), 6.70 (1H, dd, $J=4.9, 7.7\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.33-7.37 (1H, m), 7.40-7.46 (3H, m), 7.50 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.56-7.59 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J=1.8, 7.7\text{Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=1.7, 4.9\text{Hz}$)。

如下合成起始物質聯苯-3-基-乙羧醯氯。

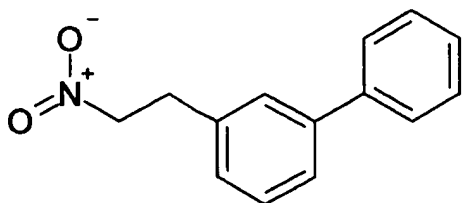
[製造實例 85-1-1] 3-苯基-苯甲醛



-78°C 下，於氮氣氛下向3-溴聯苯(0.50 mL, 3.0 mmol)與四氫呋喃(8 mL)之混合物中添加正丁基鋰(2.6 mL, 1.5 M 正己烷溶液, 3.9 mmol)，在該溫度下攪拌20分鐘。在相同溫度下，將N,N-二甲基甲醯胺(0.35 mL, 4.5 mmol)添加至反應混合物中，且將溫度逐漸升至0°C。將水添加至反應混合物中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=6:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(430 mg, 79%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 7.38-7.42 (1H, m), 7.46-7.50 (2H, m), 7.60-7.64 (3H, m), 7.86 (2H, dd, J=1.7, 7.9Hz), 8.11 (1H, t, J=1.8Hz), 10.09 (1H, s)。

[製造實例 85-1-2] 3-(2-硝基-乙基)-聯苯

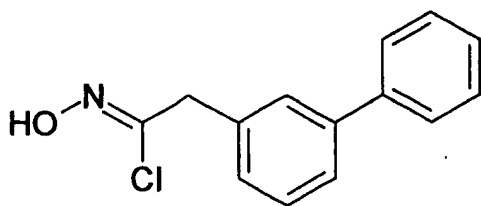


向製造實例 85-1-1 中所述之3-苯基-苯甲醛(430 mg, 2.4 mmol)與乙酸(7 mL)之混合物中添加硝基甲烷(0.95 mL, 18 mmol)及乙酸銨(540 mg, 7.1 mmol)，100°C 下攪拌2.5小

時。將反應混合物冷卻至室溫，並於相同溫度下添加水，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。將二甲亞砜(9.3 mL)與乙酸(0.62 mL)之混合物添加至所得殘餘物中，且在適當冷卻下，於室溫下將硼氫化鈉(140 mg, 3.8 mmol)添加至反應混合物中。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=5:1)純化所得殘餘物以獲得標題化合物(380 mg, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.39 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.64-4.68 (2H, m), 7.18-7.20 (1H, m), 7.34-7.52 (6H, m), 7.55-7.57 (2H, m)。

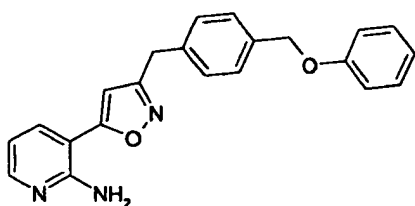
[製造實例 85-1-3] 聯苯-3-基-乙羥肟鹽氣



室溫下，向製造實例 85-1-2 中所述之 3-(2-硝基-乙基)-聯苯(380 mg, 1.7 mmol)與甲醇(6 mL)之混合物中添加甲醇鋰(130 mg, 3.4 mmol)，在室溫下攪拌5分鐘。在減壓下將溶劑自反應混合物中蒸出。室溫下，將二氯甲烷(7 mL)與四氫呋喃(3.5 mL)之混合物添加至所得殘餘物中，且於 -78°C 下將氯化鈦(IV)(410 μL , 3.7 mmol)添加至 -78°C 之反應混合物中，於 0°C 下攪拌60分鐘。將反應混合物冷卻至 0°C ，於

該溫度下添加水，且隨後於室溫下添加乙酸乙酯以萃取混合物。用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液連續洗滌有機層，並用硫酸鎂乾燥有機層，且隨後過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(420 mg)。無需進一步純化即將此化合物用於隨後之反應中。

[實例 86] 3-(3-(4-苯氧基甲基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

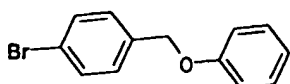


向製造實例 86-1-5 中所述之(4-苯氧基甲基-苯基)-乙脛脲醯氯(150 mg, 0.545 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(41 mg, 0.348 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(104 μ L, 0.747 mmol)，50 $^{\circ}$ C 下攪拌 2 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1-2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(39 mg, 20%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.07 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.39 (2H, brs), 6.25 (1H, s), 6.70-6.73 (1H, m), 6.95-6.98 (3H, m), 7.29-7.32 (4H, m), 7.41-7.43 (2H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 8.13-8.15 (1H, m)。

如下合成起始物質(4-苯氧基甲基-苯基)-乙脛脲醯氯。

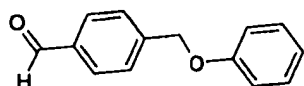
[製造實例 86-1-1] 1-溴-4-苯氧基甲基-苯



向 4-溴苯甲基溴 (5 g, 20 mmol) 及 苯酚 (2.26 g, 24 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (50 mL) 溶液中添加碳酸鉀 (8.29 g, 60 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷: 乙酸乙酯 = 4:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (4.69 g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 5.02 (2H, s), 6.94-6.99 (3H, m), 7.27-7.33 (4H, m), 7.49-7.52 (2H, m)。

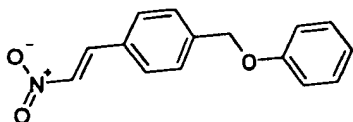
[製造實例 86-1-2] 4-苯氧基甲基-苯甲醛



-78°C 下，向製造實例 86-1-1 中所述之 1-溴-4-苯氧基甲基-苯 (4.69 g, 17.8 mmol) 之四氫呋喃 (50 mL) 溶液中逐滴添加正丁基鋰 (16.8 mL, 1.59 M 己烷溶液, 26.7 mmol)。於 -78°C 下攪拌 40 分鐘後，將 N-甲醯基嗎啉 (2.25 g, 19.6 mmol) 添加至此混合物中，隨後於該溫度下再攪拌 30 分鐘。使此混合物於乙醚及水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (3.8 g)。無需純化即將此化合物用於隨後之反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 5.16 (2H, s), 6.96-6.99 (3H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.60-7.62 (2H, m), 7.90-7.92 (2H, m), 10.0 (1H, s)。

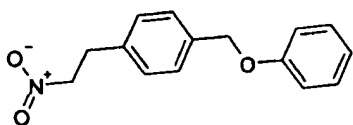
[製造實例 86-1-3] 1-((E)-2-硝基-乙烯基)-4-苯氧基甲基-苯



100°C 下，將製造實例 86-1-2 中所述之 4-苯氧基甲基-苯甲醛 (3.8 g, 17.8 mmol)、硝基甲烷 (4.79 mL, 89 mmol)、乙酸銨 (2.74 g, 35.6 mmol) 及乙酸 (38 mL) 之混合物攪拌 3 小時。將此混合物冷卻至室溫，減壓濃縮並用乙酸乙酯稀釋。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (4.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 5.13 (2H, s), 6.96-7.01 (4H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.52-7.62 (4H, m), 8.00-8.03 (1H, m)。

[製造實例 86-1-4] 1-(2-硝基-乙基)-4-苯氧基甲基-苯

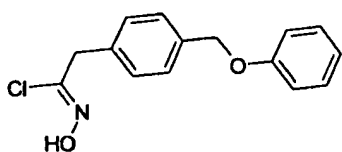


在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 86-1-3 中所述之 1-((E)-2-硝基-乙烯基)-4-苯氧基甲基-苯 (4.1 g, 16.2 mmol) 之乙酸 (4.1 mL) 及二甲亞碲 (70 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (981 mg, 25.9 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫

酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=4:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.11 g, 51%)。

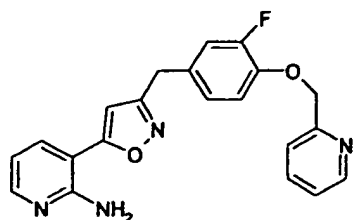
$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.21-3.24 (2H, m), 4.83-4.87 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.91-6.95 (1H, m), 6.98-7.01 (2H, m), 7.27-7.31 (4H, m), 7.38-7.40 (2H, m)。

[製造實例 86-1-5] (4-苯氧基甲基-苯基)-乙脛肟鹽氯



向製造實例 86-1-4 中所述之 1-(2-硝基-乙基)-4-苯氧基甲基-苯(1 g, 3.89 mmol)之甲醇(12 mL)溶液中添加甲醇鋰(295 mg, 7.78 mmol)。室溫下攪拌此混合物 1 小時。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷(16 mL)及四氫呋喃(8 mL)稀釋該殘餘物。將其冷卻至 -78°C ，並將四氯化鈦(IV)(940 μL , 8.56 mmol)逐滴添加至懸浮液中。室溫下攪拌混合物 1.5 小時。將此混合物冷卻至 -78°C ，並使其於乙酸乙酯及冰水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(1 g)。無需進一步純化即將此化合物用於隨後之反應中。

[實例 87] 3-(3-(3-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

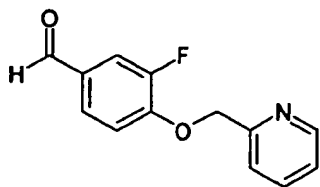


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 87-1-3 中所述之 2-(2-氟-4-(2-硝基-乙基)-苯氧基)-吡啶 (500 mg, 1.81 mmol) 之甲醇 (20.0 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (137 mg, 3.61 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。在減壓下將溶劑自反應混合物中蒸出，並將無水二氯甲烷 (15.0 mL) 及無水四氫呋喃 (7.00 mL) 添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴 (-78°C) 中，將氯化鈦 (IV) (656 μ L, 5.97 mmol) 逐滴添加至反應混合物中，在該溫度下攪拌 30 分鐘。冰浴 (0°C) 中，將碳酸氫鈉及乙酸乙酯添加至反應混合物中，隨後使其濾過矽藻土墊。用乙酸乙酯萃取濾液之有機層，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌該有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得粗產物 (300 mg)。室溫下，向此粗產物 (150 mg) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (30.0 mg, 0.254 mmol) 之四氫呋喃 (5.00 mL) 溶液中添加三乙胺 (106 μ L, 0.762 mmol)，於 50°C 下攪拌 30 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:1) 純化殘餘物，進一步藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 純化混合物以獲得二-三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (6.9 mg, 4.49%)。

MS m/e (ESI) 377.15 (MH⁺)。

如下合成起始物質 2-(2-氟-4-(2-硝基-乙基)-苯氧基)-吡啶。

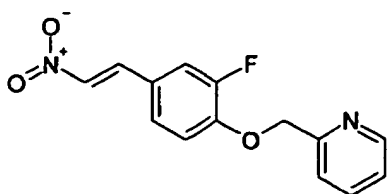
[製造實例 87-1-1] 3-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲醛



0°C 下，於氮氣氛下向 2-(羥甲基)-吡啶 (3.00 g, 27.5 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (40.0 mL) 溶液中添加氫化鈉 (1.00 g, 25.0 mmol, 60% 於油中)，在室溫下攪拌 20 分鐘。隨後於 0°C 下添加 3,4-二氟苯甲醛 (4.69 g, 33.0 mmol)，並於室溫下攪拌 20 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯：庚烷 = 1:1 → 2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.90 g, 45.6%)。

¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm): 5.36 (2H, s), 7.15 (1H, t, J=8.0Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.55 -7.67 (3H, m), 7.74-7.78 (1H, m), 8.61-8.63 (1H, m), 9.86-9.87 (1H, m)。

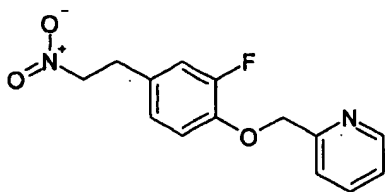
[製造實例 87-1-2] 2-(2-氟-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯氧基甲基)-吡啶



室溫下，於氮氣氛下向製造實例 87-1-1 中所述之 3-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲醛(2.80 g, 12.1 mmol)之乙酸(25.0 mL)溶液中添加硝基甲烷(3.69 g, 60.5 mmol)及乙酸銨(1.87 g, 24.2 mmol)，110°C 下攪拌 2 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(3.00 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 5.35 (2H, s), 7.34-7.40 (2H, s), 7.54-6.84 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.85-7.92 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$)。

[製造實例 87-1-3] 2-(2-氟-4-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)-吡啶

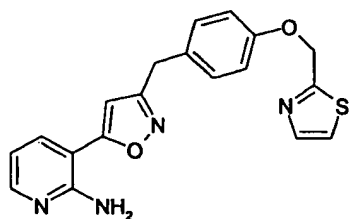


在氮氣氛下，於適當冷卻下，於室溫下向製造實例 87-1-2 中所述之 2-(2-氟-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯氧基甲基)-吡啶(3.00 g, 10.9 mmol)及乙酸(3.00 mL)之二甲亞碲(30.0 mL)溶液中添加硼氫化鈉(660 mg, 17.4 mmol)，室溫下攪拌 20 分鐘。隨後，在適當冷卻下，於室溫下逐滴添加水。

用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，且用四氫呋喃-乙酸乙酯-庚烷系統使殘餘物結晶並過濾以獲得標題化合物(1.50 g, 49.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.18 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.84 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.50 (2H, s), 7.06-7.08 (2H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.23-8.27 (1H, m), 8.76 (1H, $J=5.6\text{Hz}$)。

[實例 88] 3-(3-(4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



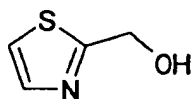
向製造實例 5-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚(50.0 mg, 0.19 mmol)中添加四氫呋喃(3 mL)及 5 N 氫氧化鈉水溶液(37.3 μL , 0.19 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。隨後，減壓濃縮反應混合物以獲得白色固體。將製造實例 88-1-2 中所述之 2-氯甲基-噻唑(29.8 mg, 0.22 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液添加至此固體與 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)之懸浮液中， 60°C 下攪拌 1 小時。將此混合物冷卻至室溫，並使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由

NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(53.0 mg, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.25 (2H, brs), 6.68-6.71 (1H, m), 6.79 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.85-7.88 (1H, m), 8.08 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$)。

如下合成起始物質2-氯甲基-噻唑。

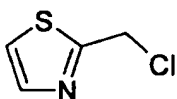
[製造實例 88-1-1] 噻唑-2-基-甲醇



0°C 下，向2-甲醯基噻唑(300 mg, 2.65 mmol)與甲醇(30 mL)之混合物中添加硼氫化鈉(201.0 mg, 5.30 mmol)，於室溫下攪拌1小時。將水添加至此反應混合物中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(乙醚)純化殘餘物以獲得標題化合物(251.2 mg, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.74 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.04 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.63-7.65 (1H, m), 7.73-7.75 (1H, m)。

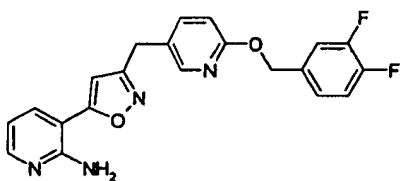
[製造實例 88-1-2] 2-氯甲基-噻唑



室溫下，向製造實例 88-1-1 中所述之噻唑-2-基-甲醇 (251 mg, 2.18 mmol) 與二氯甲烷 (10 mL) 之混合物中添加亞硫醯氯 (191 μ L, 2.62 mmol)，攪拌 30 分鐘。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中，隨後用二氯甲烷萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (220.5 mg, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.11 (2H, s), 7.81-7.83 (2H, m)。

[實例 89] 3-(3-(6-(3,4-二氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



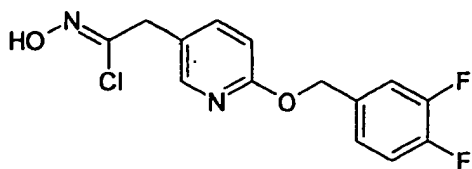
根據與實例 3 之方法類似之方法使用製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (40 mg, 0.34 mmol) 及製造實例 89-1-1 中所述之 (6-(3,4-二氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基)-乙炔肼醯氯 (210 mg, 0.68 mmol) 獲得標題化合物 (23 mg, 17%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.01 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.27 (2H, brs), 6.70 (1H, ddd, $J=2.0, 4.8, 8.0\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.28-7.34 (1H, m), 7.39-7.48 (1H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.68-7.73 (1H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m), 8.17 (1H, s)。

如下合成起始物質 (6-(3,4-二氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基)-

乙羥肟鹽氯。

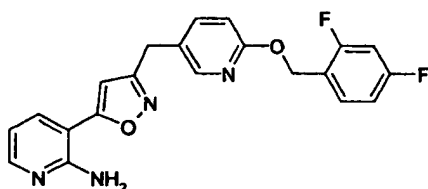
[製造實例 89-1-1] (6-(3,4-二氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基)-乙羥肟鹽氯



根據與製造實例 12-1-1 至 12-1-5 中之方法類似之方法使用 3,4-二氟-苯甲醇獲得標題化合物 (810 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.80 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.29-7.34 (1H, m), 7.40-7.49 (1H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.08 (1H, s), 11.76 (1H, s)。

[實例 90] 3-(3-(6-(2,4-二氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



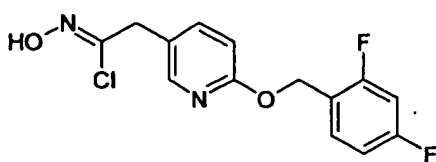
根據與實例 3 之方法類似之方法使用製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (40 mg, 0.34 mmol) 及製造實例 90-1-1 中所述之 (6-(2,4-二氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基)-乙羥肟鹽氯 (210 mg, 0.68 mmol) 獲得標題化合物 (45 mg, 34%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.01 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.27 (2H, brs), 6.70 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.08-7.14 (1H, m), 7.26-7.33 (1H,

m), 7.57-7.64 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 7.87 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.09 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 8.18 (1H, d, J=2.4Hz)。

如下合成起始物質(6-(2,4-二氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基)-乙羥肟鹽酸。

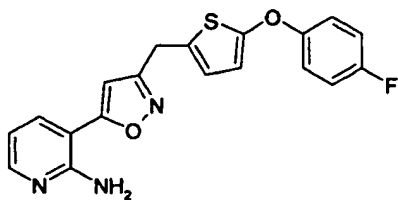
[製造實例 90-1-1] (6-(2,4-二氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基)-乙羥肟鹽酸



根據與製造實例 12-1-1 至 12-1-5 中之方法類似之方法使用 2,4-二氟-苯甲醇獲得標題化合物(600 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.80 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.86 (1H, d, J=8.0Hz), 7.08-7.14 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.58 (2H, m), 8.09 (1H, s), 11.75 (1H, s)。

[實例 91] 3-(3-(5-(4-氟-苯氧基)-噻吩-2-基)甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



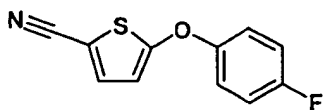
室溫下，向製造實例 91-1-4 中所述之(5-(4-氟-苯氧基)-噻吩-2-基)-乙羥肟鹽酸(250 mg, 0.875 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(50.0 mg, 0.423 mmol)之四氫呋喃(5.00 mL)溶液中添加三乙胺(177 μL , 1.27

mmol), 60°C 下攪拌 30 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中, 隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:2→1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(11.2 mg, 7.21%)。

¹H-NMR 譜(DMSO-d₆) δ (ppm): 4.17 (2H, s), 6.28 (2H, brs), 6.53 (1H, d, J=4.0Hz), 6.69-6.73 (1H, m), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 6.88 (1H, s), 7.13-7.17 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.88-7.91 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m)。

如下合成起始物質(5-(4-氟-苯氧基)-噻吩-2-基)-乙羥肟醯氣。

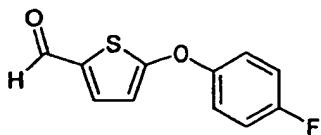
[製造實例 91-1-1] 5-(4-氟-苯氧基)-噻吩-2-腈



氮氣氛下, 向 5-硝基-2-噻吩腈(5.00 g, 32.4 mmol)之二甲亞砜(100 mL)溶液中添加 4-氟苯酚(5.45 g, 48.6 mmol)及碳酸鉀(11.2 g, 81.0 mmol), 60°C 下攪拌 16 小時。將反應溶液冷卻至室溫, 並添加水, 隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:10→1:5)純化殘餘物以獲得標題化合物(6.10 g, 85.9%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 6.40 (1H, d, J=4.4Hz), 7.07-7.16 (4H, m), 7.36 (1H, d, J=4.4Hz)。

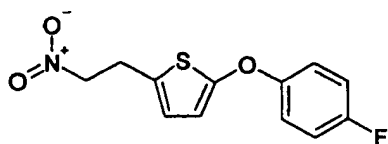
[製造實例 91-1-2] 5-(4-氟-苯氧基)-噻吩-2-甲醛



氮氣氛下，於乾冰-乙醇浴(-78°C)中向製造實例91-1-1中所述之5-(4-氟-苯氧基)-噻吩-2-睛(6.10 g, 27.8 mmol)之四氫呋喃(150 mL)溶液中逐滴添加二異丁基氫化鋁(0.97 M正己烷溶液，43.0 mL, 41.7 mmol)，室溫下攪拌2小時。將反應溶液添加至水中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:5)純化殘餘物以獲得標題化合物(3.4 g, 55.0%)。

¹H-NMR譜(CDCl₃) δ (ppm): 6.48-6.49 (1H, m), 7.08-7.12 (2H, m), 7.16-7.19 (2H, m), 7.52-7.54 (1H, m), 9.71 (1H, s)。

[製造實例91-1-3] 2-(4-氟-苯氧基)-5-(2-硝基-乙基)-噻吩

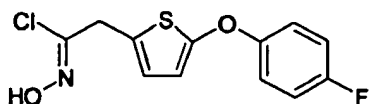


室溫下，於氮氣氛下向製造實例91-1-2中所述之5-(4-氟-苯氧基)-噻吩-2-甲醛(2.60 g, 11.7 mmol)之乙酸(20.0 mL)溶液中添加硝基甲烷(3.57 g, 58.5 mmol)及乙酸銨(1.80 g, 23.4 mmol)，110°C下攪拌4小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得粗產物(3.00 g)。在適當冷卻下，於室

溫下向此粗產物(3.00 g)及乙酸(3.00 mL)之二甲亞碲(30.0 mL)溶液中添加硼氫化鈉(684 g, 18.1 mol)，室溫下攪拌20分鐘。隨後，在適當冷卻下，於室溫下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:5)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.38 g, 45.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.34 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.82 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.69-6.71 (1H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.21-7.26 (2H, m)。

[製造實例 91-1-4] (5-(4-氟-苯氧基)-噻吩-2-基)-乙脛肟
醯氯

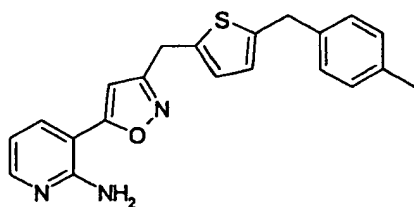


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 91-1-3 中所述之 2-(4-氟-苯氧基)-5-(2-硝基-乙基)-噻吩(500 mg, 1.87 mmol)之甲醇(20.0 mL)溶液中添加甲醇鋰(142 mg, 3.74 mmol)，在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下將溶劑自反應混合物中蒸出，並將無水二氯甲烷(10.0 mL)及無水四氫呋喃(5.00 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(514 μL , 4.68 mmol)逐滴添加至反應混合物中，在室溫下攪拌30分鐘。於冰浴(0°C)中，將水、乙酸乙酯及四氫呋喃添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和

氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。
在減壓下將溶劑自濾液中蒸出以獲得標題化合物粗產物
(500 mg, 93.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.95 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.14-7.26 (4H, m), 11.82 (1H, s)。

[實例 92] 3-(3-(5-(4-甲基-苯甲基)-噻吩-2-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



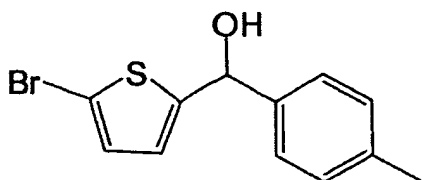
室溫下，向製造實例 92-1-5 中所述之 (5-(4-甲基-苯甲基)-噻吩-2-基)-乙炔肟醯氯 (250 mg, 0.894 mmol) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (50.0 mg, 0.423 mmol) 之四氫呋喃 (5.00 mL) 溶液中添加三乙胺 (177 μL , 1.27 mmol)， 60°C 下攪拌 2 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:3 \rightarrow 1:2) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (27.7 mg, 18.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.15 (2H, s), 6.26 (2H, brs), 6.68-6.72 (2H, m), 6.80-6.81 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.08-7.14 (4H, m), 7.88 (1H, dd,

$J=2.0, 7.6\text{Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$)。

如下合成起始物質 5-(4-(甲基-苯甲基)-5-噻吩-2-基)-乙脞醯氯。

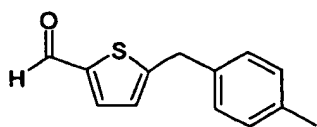
[製造實例 92-1-1] (5-溴-噻吩-2-基)-對甲苯基-甲醇



氮氣氛下，於乾冰-乙醇浴 (-78°C) 中向 2,5-二溴噻吩 (5.00 g, 19.6 mmol) 之無水四氫呋喃 (70.0 mL) 溶液中逐滴添加正丁基鋰 (2.55 M 正己烷溶液, 7.69 mL, 19.6 mmol)，在 -78°C 下攪拌 20 分鐘。隨後逐滴添加對苯甲醛 (p-Tolaldehyde, 2.35 g, 19.6 mmol) 並於 -78°C 下攪拌 10 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，並添加水，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:5 \rightarrow 1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (4.30 g, 77.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.34 (3H, s), 2.62 (1H, brs), 5.84 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.56-6.57 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.15-7.17 (2H, m), 7.25-7.27 (2H, m)。

[製造實例 92-1-2] 5-(4-甲基-苯甲基)-噻吩-2-甲醛

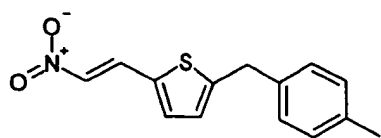


氮氣氛下，向碘化鈉 (11.4 g, 76.0 mmol) 之乙腈 (50.0

mL) 溶液中逐滴添加氯代三甲基矽烷 (9.65 mL, 76.0 mmol), 在室溫下攪拌 1.5 小時。將反應溶液冷卻至 -30°C , 且逐滴添加製造實例 92-1-1 中所述之 (5-溴-噻吩-2-基)-對甲苯基-甲醇 (4.30 g, 15.2 mmol) 之乙腈 (10.0 mL) 溶液並於室溫下攪拌 1.5 小時。將水添加至反應溶液中, 隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:10) 純化殘餘物以獲得混合物 (4.30 g)。在乾冰-乙醇浴 (-78°C) 中, 向此混合物 (2.30 g) 之四氫呋喃 (40.0 mL) 溶液中逐滴添加正丁基鋰 (1.57 M 正己烷溶液, 6.03 mL, 9.74 mmol), 在 -78°C 下攪拌 10 分鐘。隨後於 -78°C 下逐滴添加 N,N-二甲基甲醯胺 (864 μL , 11.2 mmol), 並於 -78°C 下攪拌 5 分鐘。使反應溶液達到室溫, 並添加水, 隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:10) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.05 g, 56.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.33 (3H, s), 4.14 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.13 (4H, s), 7.59 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 9.79 (1H, s)。

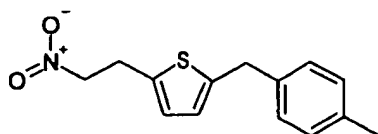
[製造實例 92-1-3] 2-(4-甲基-苯基)-5-((E)-2-硝基-乙烯基)-噻吩



室溫下，於氮氣氛下向製造實例91-1-2中所述之5-(4-甲基-苯甲基)-噻吩-2-甲醛(1.05 g, 4.85 mmol)之乙酸(10.0 mL)溶液中添加硝基甲烷(1.48 g, 24.3 mmol)及乙酸銨(748 mg, 9.70 mmol)，110°C下攪拌4小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(1.20 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.27 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.14-7.18 (4H, m), 7.66 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$)。

[製造實例92-1-4] 2-(4-甲基-苯甲基)-5-(2-硝基-乙基)-噻吩

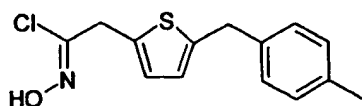


在氮氣氛下，於適當冷卻下，於室溫下向製造實例92-1-3中所述之2-(4-甲基-苯甲基)-5-((E)-2-硝基-乙烯基)-噻吩(1.20 g, 4.63 mmol)及乙酸(1.20 mL)之二甲亞碲(20.0 mL)溶液中添加硼氫化鈉(280 mg, 7.41 mmol)，室溫下攪拌20分鐘。隨後，在適當冷卻下，於室溫下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，且用四氫呋喃-乙酸乙酯-庚烷系統使殘餘物結晶並過濾以獲得標題化合物(525 mg, 43.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 3.33 (2H, t,

$J=6.4\text{Hz}$), 4.01 (2H, s), 4.78 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.68-6.69 (1H, m), 6.72-6.73 (1H, m), 7.11 (4H, s)。

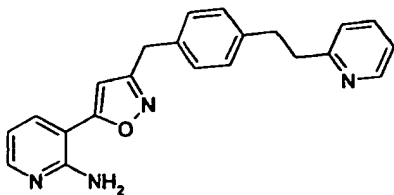
[製造實例 92-1-5] (5-(4-甲基-苯基)-噻吩-2-基)-乙羧肟
 醯氯



室溫下，於氮氣氛下向製造實例 92-1-4 中所述之 2-(4-甲基-苯基)-5-(2-硝基-乙基)-噻吩 (525 mg, 2.01 mmol) 之甲醇 (20.0 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (153 mg, 4.02 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。減壓濃縮反應混合物，並將無水二氯甲烷 (20.0 mL) 及無水四氫呋喃 (10.0 mL) 添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴 (-78°C) 中，將氯化鈦 (IV) (582 μL , 5.30 mmol) 逐滴添加至反應混合物中，隨後在室溫下攪拌 30 分鐘。於冰浴 (0°C) 中，將水、乙酸乙酯及四氫呋喃添加至反應混合物中，並分離有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物 (520 mg, 92.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.02 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.09-7.15 (4H, m), 11.76 (1H, s)。

[實例 93] 3-(3-(4-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

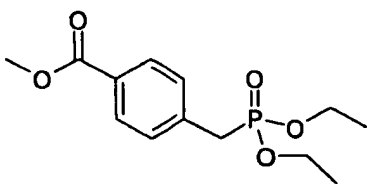


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (39 mg, 0.33 mmol) 之無水四氫呋喃 (5 mL) 溶液中添加製造實例 93-1-8 中所述之 (4-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯基)-乙羥肟鹽氣氫氣酸鹽 (310 mg, 1.0 mmol)。接著，逐滴添加三乙胺 (0.42 mL, 3.0 mmol)，並於 60°C 下攪拌 2 小時。室溫下，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=3:7 隨後 4:6) 純化殘餘物，且進一步藉由矽膠薄層層析 (乙酸乙酯) 純化所得粗產物以獲得標題化合物 (21.2 mg, 18%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.00-3.16 (4H, m), 4.02 (2H, s), 5.42 (2H, brs), 6.25 (1H, s), 6.71 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 7.10-7.25 (6H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.70 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$), 8.56 (1H, m)。

如下合成起始物質 (4-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯基)-乙羥肟鹽氣氫氣酸鹽。

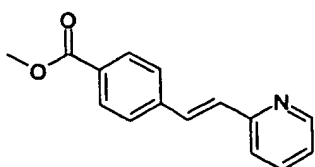
[製造實例 93-1-1] 4-甲氧基羧基苯甲基膦酸二乙酯



混合4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(50 g, 218 mmol)及亞磷酸三乙酯(43.5 g, 262 mmol)，於100°C下攪拌30分鐘且隨後於120°C下攪拌30分鐘。減壓蒸發(165-175°C, 1 mmHg)反應溶液以獲得標題化合物(58.6 g, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 1.24 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.20 (2H, d, $J=22\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.98-4.18 (4H, m), 7.38 (2H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 7.99 (2H, $J=8.4\text{Hz}$)。

[製造實例 93-1-2] 4-(2-吡啶-2-基-乙烯基)苯甲酸甲酯

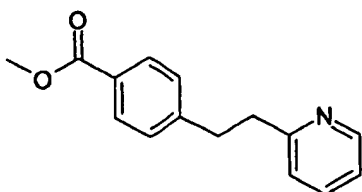


氮氣氛下，使氫化鈉(0.97 g, 24.2 mmol, 60%於油中)懸浮於無水四氫呋喃(20 mL)中，室溫下添加製造實例93-1-1中所述之4-甲氧基羰基苯甲基膦酸二乙酯(6.96 g, 24.2 mmol)，且添加甲醇(0.5 mL)，隨後在室溫下攪拌30分鐘。接下來，於室溫下添加2-吡啶甲醛(2 g, 18.7 mmol)，並於室溫下攪拌1小時。冰浴(0°C)中，使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:9)純化殘餘物以獲得標題化合物(3.71 g, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.93 (3H, s), 7.19 (1H, dd, $J=4.8, 7.6\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.69 (1H, t,

$J=8.0\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$)。

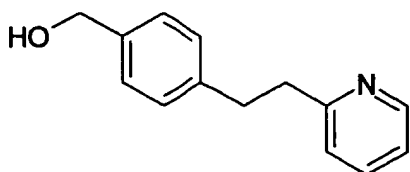
[製造實例 93-1-3] 4-(2-吡啶-2-基-乙基)苯甲酸甲酯



向製造實例 93-1-2 中所述之 4-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯甲酸甲酯 (3.71 g, 15.5 mmol) 之無水四氫呋喃 (25 mL) 溶液中添加 10% 碳載鈀 (50% 水合物, 1 g), 在室溫下於氫氣氛下攪拌 2 小時。過濾反應混合物, 並減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (3.71 g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.11 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.04 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=6.0, 7.6\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.55 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$)。

[製造實例 93-1-4] 4-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯甲醇

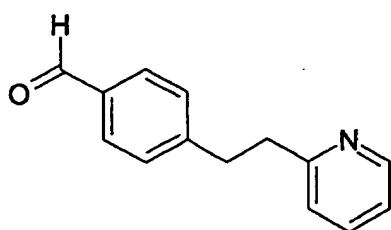


氫氣氛下, 於乾冰-乙醇浴 (-78°C) 中向製造實例 93-1-3 中所述之 4-(2-吡啶-2-基-乙基)苯甲酸甲酯 (3.71 g, 15.4 mmol) 之無水四氫呋喃 (50 mL) 溶液中添加二異丁基氫化銨 (0.97 M 甲苯溶液, 39.7 mL, 38.5 mmol)。攪拌 30 分鐘後, 將 15% 酒石酸鉀鈉水溶液 (100 mL) 添加至反應混合物中, 並於室溫下攪拌 30 分鐘。添加乙酸乙酯 (100 mL), 並

分離有機層與水層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物(3.16 g, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 1.79 (1H, brs), 3.07 (4H, m), 4.66 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=6.0, 7.6\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$)。

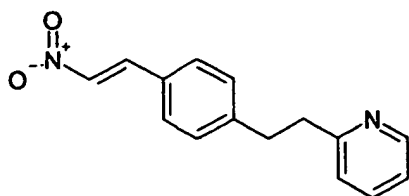
[製造實例 93-1-5] 4-(2-吡啶-2-基-乙基)苯甲醛



向製造實例 93-1-4 中所述之 4-(2-吡啶-2-基)-乙基-苯甲醇(3.16 g, 14.8 mmol)之乙酸乙酯(100 mL)溶液中添加活性二氧化錳(45 g, 518 mmol)，在室溫下攪拌4小時。使反應混合物濾過矽藻土墊，並用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(2.57 g, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.10-3.20 (4H, m), 7.07 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=6.0, 7.6\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 9.97 (1H, s)。

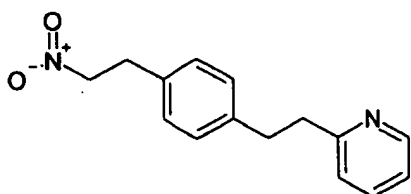
[製造實例 93-1-6] 4-(2-吡啶-2-基-乙基)-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯



室溫下，於氮氣氛下向製造實例 93-1-5 中所述之 4-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯甲醛 (2.57 g, 12.2 mmol) 之乙酸 (30 mL) 溶液中添加硝基甲烷 (7.45 g, 122 mmol) 及乙酸銨 (1.88 g, 24.4 mmol)，120°C 下攪拌 3 小時。使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物粗產物 (2.83 g, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.10-3.20 (4H, m), 7.07 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=6.0, 7.6\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 7.57 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$)。

[製造實例 93-1-7] 4-(2-吡啶-2-基-乙基)-(2-硝基-乙基)-苯

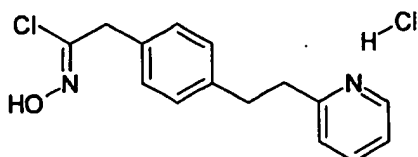


在氮氣氛下，於適當冷卻下，於室溫下向製造實例 93-1-6 中所述之 4-(2-吡啶-2-基-乙基)-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯 (2.83 g, 11.1 mmol) 及乙酸 (3 mL) 之混合四氫呋喃-二甲亞砜 (1:1) 溶液中添加硼氫化鈉 (630 mg, 16.7 mmol)，室溫下

攪拌15分鐘。在適當冷卻下，於室溫下將水逐滴添加至此反應混合物中。使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:9隨後2:8)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.11 g, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.07 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.29 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.47 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.60 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=6.0, 7.6\text{Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)。

[製造實例 93-1-8] (4-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯基)-乙羧肟鹽
 氯氫酸鹽

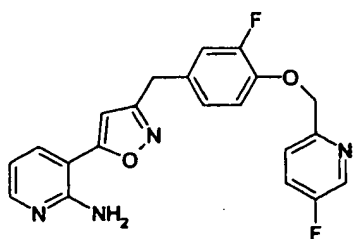


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 93-1-7 中所述之 4-(2-吡啶-2-基-乙基)-(2-硝基-乙基)-苯(1 g, 3.9 mmol)之甲醇(30 mL)溶液中添加甲醇鋰(296 mg, 7.8 mmol)，在室溫下攪拌30分鐘。減壓濃縮反應混合物。將無水二氯甲烷(20 mL)及無水四氫呋喃(10 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(1 M二氯甲烷溶液(12.5 mL, 12.5 mmol))逐滴添加至反應混合物中，在 0°C 下攪拌30分鐘。冰浴(0°C)中，將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，隨後

藉由添加 10% 碳酸氫鈉水溶液加以中和。使包括沉澱之反應液體濾過矽藻土墊，並用乙酸乙酯洗滌。使有機層與濾液分離。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，且用無水硫酸鎂乾燥並過濾該無水硫酸鎂。將 4 N 氫氯酸-乙酸乙酯溶液 (4 mL) 添加至濾液中，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物 (324 mg, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.08 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.32 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.78 (2H, s), 7.12-7.26 (4H, m), 7.80-7.94 (2H, m), 8.43 (1H, m), 8.80 (1H, m)。

[實例 94] 3-(3-(3-氟-4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

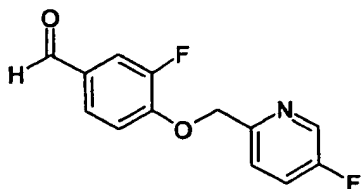


室溫下，向製造實例 94-1-3 中所述之 (3-氟-4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-乙炔肼鹽氣 (170 mg, 0.554 mmol) 及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (40.0 mg, 0.339 mmol) 之四氫呋喃 (5.00 mL) 溶液中添加三乙胺 (142 μL , 1.02 mmol)，室溫下攪拌 4 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:3 \rightarrow 1:2) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (18.0 mg, 13.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.98 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.27 (2H, brs), 6.70 (1H, dd, $J=0.8, 8.0\text{Hz}$), 6.82 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.18-7.26 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J=0.8, 8.4\text{Hz}$), 7.76-7.81 (1H, m), 7.86-7.88 (1H, m), 8.09 (1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$), 8.58-8.59 (1H, m)。

如下合成起始物質 (3-氟-4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-乙羧醯氯。

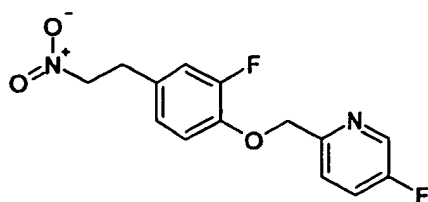
[製造實例 94-1-1] 3-氟-4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲醛



0°C 下，於氮氣氛下向製造實例 41-1-1 中所述之 (5-氟-吡啶-2-基)-甲醇 (760 mg, 5.98 mmol) 之 N,N -二甲基甲醯胺 (20.0 mL) 溶液中添加氫化鈉 (239 mg, 5.98 mmol, 60% 於油中)，在室溫下攪拌 10 分鐘。隨後於室溫下添加 3,4-二氟苯甲醛 (935 mg, 6.58 mmol)，並於室溫下攪拌 30 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:3) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (629 mg, 42.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 5.33 (2H, s), 7.15 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.45-7.50 (1H, m), 7.57-7.66 (3H, m), 8.47 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 9.87 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

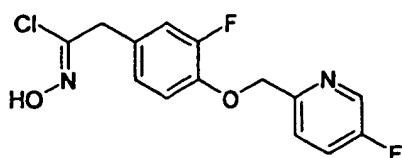
[製造實例 94-1-2] 5-氟-2-(2-(2-氟-4-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲
基)-吡啶



室溫下，於氮氣氛下向製造實例 94-1-1 中所述之 3-氟-4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲醛 (629 mg, 2.52 mmol) 之乙酸 (8.00 mL) 溶液中添加硝基甲烷 (769 mg, 12.6 mmol) 及乙酸銨 (388 mg, 5.04 mmol)，100°C 下攪拌 6 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應溶液中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得粗產物 (736 mg)。適當冷卻下，於室溫下向此粗產物 (736 mg) 及乙酸 (700 μL) 之二甲亞砷 (10.0 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (153 mg, 4.03 mmol)，室溫下攪拌 30 分鐘。隨後，在適當冷卻下，於室溫下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:5) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (341 mg, 46.0%)。

¹H-NMR 譜 (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.16 (2H, t, J=6.8Hz), 4.83 (2H, t, J=6.8Hz), 5.22 (2H, s), 7.01-7.03 (1H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=2.8Hz)。

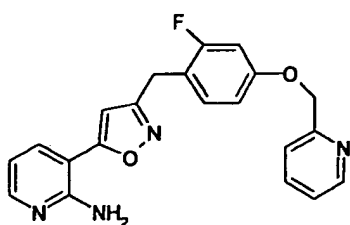
[製造實例 94-1-3] (3-氟-4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-乙脛肼鹽氮



室溫下，於氮氣氛下向製造實例 94-1-2 中所述之 5-氟-2-(2-氟-4-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)-吡啶 (341 mg, 1.16 mmol) 之甲醇 (20.0 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (88.1 mg, 2.32 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。減壓濃縮反應混合物，並將無水二氯甲烷 (20.0 mL) 及無水四氫呋喃 (10.0 mL) 添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴 (-78°C) 中，將氯化鈦 (IV) (408 μ L, 3.71 mmol) 逐滴添加至反應混合物中，在室溫下攪拌 60 分鐘。於冰浴 (0°C) 中，將水、乙酸乙酯及四氫呋喃添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物 (340 mg, 93.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.77 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.01-7.02 (1H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 8.59 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 11.74 (1H, s)。

[實例 95] 3-(3-(2-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



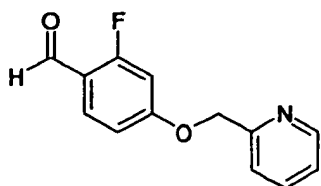
室溫下，於氮氣氛下向製造實例 95-1-3 中所述之 2-(3-氟-4-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)-吡啶(400 mg, 1.45 mmol)之甲醇(20.0 mL)溶液中添加甲醇鋰(110 mg, 2.90 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。在減壓下將溶劑自反應混合物中蒸出，並將無水二氯甲烷(20.0 mL)及無水四氫呋喃(10.0 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(510 μ L, 4.64 mmol)逐滴添加至反應混合物中，在室溫下攪拌 60 分鐘。於冰浴(0°C)中，將水、乙酸乙酯及四氫呋喃添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得粗產物(360 mg)。室溫下，向此粗產物(180 mg)及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(40.0 mg, 0.339 mmol)之四氫呋喃(5.00 mL)溶液中添加三乙胺(142 μ L, 1.02 mmol)，於 60°C 下攪拌 1 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:3 \rightarrow 1:2)純化殘餘物以獲得標題化合物(25.2 mg, 19.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.98 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.26 (2H, brs), 6.68-6.71 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.86 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 7.29-7.37

(2H, m), 7.51 (1H, d, J=8.0Hz), 7.82-7.88 (2H, m), 8.08-8.09 (1H, m), 8.57-8.59 (1H, m)。

如下合成起始物質 2-(3-氟-4-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)-吡啶。

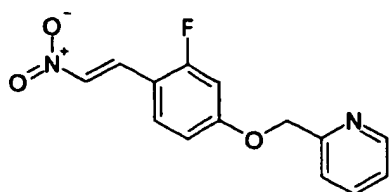
[製造實例 95-1-1] 2-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲醛



0°C 下，於氮氣氛下向 2-氟-4-羥基-苯甲醛 (1.60 g, 11.4 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (10.0 mL) 溶液中添加氫化鈉 (547 mg, 13.7 mmol, 60% 於油中)，在室溫下攪拌 30 分鐘。隨後於室溫下添加 2-氟甲基吡啶 (2.80 g, 17.1 mmol)，並於 70°C 下攪拌 1 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:3) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.07 g, 40.6%)。

¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm): 5.27 (2H, s), 6.74-6.77 (1H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.47-7.49 (1H, m), 7.73-7.85 (2H, m), 8.62-8.64 (1H, m), 10.21 (1H, s)。

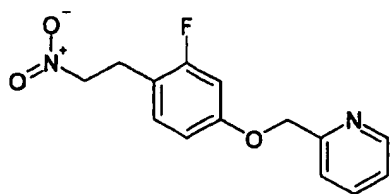
[製造實例 95-1-2] 2-(3-氟-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯氧基甲基)-吡啶



室溫下，於氮氣氛下向製造實例 95-1-1 中所述之 2-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲醛(1.07 g, 4.63 mmol)之乙酸(15.0 mL)溶液中添加硝基甲烷(1.41 g, 23.2 mmol)及乙酸銨(714 mg, 9.26 mmol)，100°C 下攪拌 2 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(1.20 g)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 5.30 (2H, s), 7.02-7.05 (1H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.85-7.89 (1H, m), 7.93 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 8.06 (2H, s), 8.59-8.61 (1H, m)。

[製造實例 95-1-3] 2-(3-氟-4-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)-吡啶

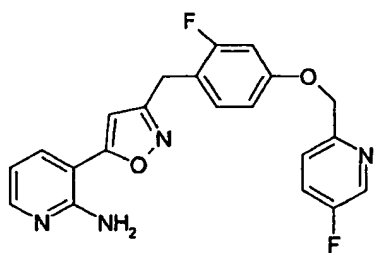


在氮氣氛下，於適當冷卻下，於室溫下向製造實例 95-1-2 中所述之 2-(3-氟-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯氧基甲基)-吡啶(1.20 g)及乙酸(1.00 mL)之二甲亞碲(20.0 mL)溶液中添加硼氫化鈉(249 mg, 6.57 mmol)，室溫下攪拌 30 分鐘。隨後，在適當冷卻下，於室溫下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，隨後用乙酸乙

酯-庚烷系統結晶並過濾以獲得標題化合物(614 mg, 50.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.21 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.79 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.46 (2H, s), 6.82 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 7.32 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.66 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.21-8.25 (1H, m), 8.76 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$)。

[實例 96] 3-(3-(2-氟-4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



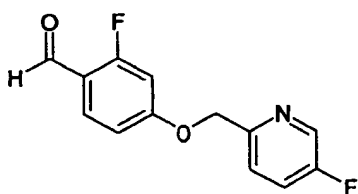
室溫下，向製造實例 96-1-4 中所述之(2-氟-4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-乙炔肼鹽酸(170 mg, 0.554 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(40.0 mg, 0.339 mmol)之四氫呋喃(5.00 mL)溶液中添加三乙胺(142 μL , 1.02 mmol)，室溫下攪拌 4 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸氣液化溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:3 \rightarrow 1:2)純化殘餘物以獲得標題化合物(32.0 mg, 23.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.99 (2H, s), 5.18 (2H, s),

6.26 (2H, brs), 6.68-6.71 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.86 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=4.8, 8.8\text{Hz}$), 7.78 (1H, ddd, $J=2.8, 8.4, 17.2\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 8.08 (1H, dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$)。

如下合成起始物質(2-氟-4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-乙脛脛鹽。

[製造實例 96-1-1] 2-氟-4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲醛

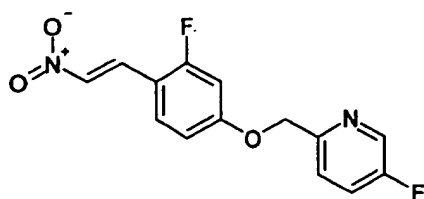


0°C 下，於氮氣氛下向 2-氟-4-羥基-苯甲醛(1.48 g, 10.2 mmol)之 N,N-二甲基甲脛胺(20.0 mL)溶液中添加氫化鈉(411 mg, 10.3 mmol, 60%於油中)，在室溫下攪拌 20 分鐘。隨後，於室溫下添加製造實例 41-1-2 中所述之 2-氟甲基-5-氟-吡啶(1.20 g, 8.56 mmol)，並於 80°C 下攪拌 30 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。用飽和氫化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:5→1:2)純化殘餘物以獲得標題化合物(901 mg, 42.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 5.24 (2H, s), 6.73-6.77 (1H, m), 6.87-6.89 (1H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.84 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 10.22 (1H, s)。

[製造實例 96-1-2] 5-氟-2-(3-氟-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯

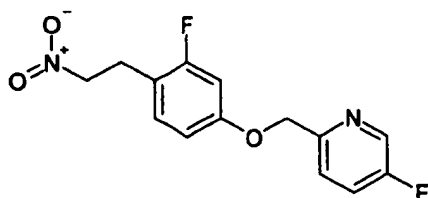
氧基甲基)-吡啶



於氮氣氛下向製造實例 96-1-1 中所述之 2-氟-4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲醛 (901 mg, 3.62 mmol) 之乙酸 (20.0 mL) 溶液中添加硝基甲烷 (1.10 g, 18.1 mmol) 及乙酸銨 (558 mg, 7.24 mmol), 110°C 下攪拌 2 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中, 並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物 (1.00 g)。

¹H-NMR 譜 (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.30 (2H, s), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.4, 7.2Hz), 7.63-7.66 (1H, m), 7.78-7.83 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=8.4Hz), 8.06 (2H, s), 8.61 (1H, d, J=2.8Hz)。

[製造實例 96-1-3] 5-氟-2-(3-氟-4-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)-吡啶

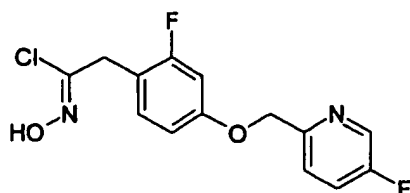


在氮氣氛下, 於適當冷卻下, 於室溫下向製造實例 96-1-2 中所述之 5-氟-2-(3-氟-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯氧基甲基)-吡啶 (1.00 g, 3.42 mmol) 及乙酸 (1.00 mL) 之二甲亞碷

(20.0 mL)-四氫呋喃(5.00 mL)溶液中添加硼氫化鈉(207 mg, 5.47 mmol)，室溫下攪拌10分鐘。隨後，在適當冷卻下，於室溫下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，且用乙酸乙酯:庚烷系統使殘餘物結晶並過濾以獲得標題化合物(346 mg, 34.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.20 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.79 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 6.84 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 6.94 (1H, dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$), 7.27 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=4.4, 8.8\text{Hz}$), 8.78 (1H, ddd, $J=2.8, 8.8, 17.6\text{Hz}$), 8.58-8.59 (1H, m)。

[製造實例 96-1-4] (2-氟-4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-乙脛肟鹽氮

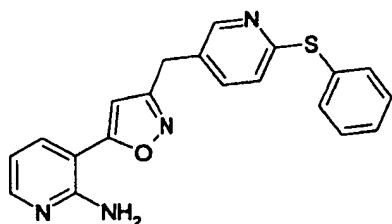


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 96-1-3 中所述之 5-氟-2-(3-氟-4-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)-吡啶(346 mg, 1.18 mmol)之甲醇(20.0 mL)溶液中添加甲醇鋰(89.6 mg, 2.36 mmol)，在室溫下攪拌30分鐘。減壓濃縮反應混合物，並將無水二氯甲烷(20.0 mL)及無水四氫呋喃(10.0 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(584 μL , 5.30 mmol)逐滴添加至反應混合物中，在室溫下攪拌

60分鐘。於冰浴(0°C)中，將水、乙酸乙酯及四氫呋喃添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物粗產物(300 mg, 81.3%)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ (ppm): 3.79 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.87 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.95 (1H, dd, J=2.8, 12.0Hz), 7.26 (1H, t, J=8.8Hz), 7.62 (1H, dd, J=4.4, 8.8Hz), 7.78(1H, ddd, J=3.2, 8.8, 13.6Hz), 8.59(1H, dd, J=0.4, 2.8Hz), 11.72(1H,s)。

[實例 97] 3-(3-(6-苯基硫基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



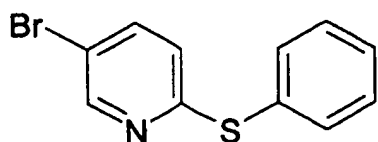
向製造實例 97-1-4 中所述之(6-苯基硫基-吡啶-3-基)-乙炔肼醯氯(149 mg, 0.54 mmol)及製造實例 1-2-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2-基胺(15 mg, 0.13 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中添加三乙胺(80 μL, 0.57 mmol)，在氮氣氛下於50°C下攪拌4小時。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:甲醇=10:1)純化殘餘物且隨後藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:甲醇=10:1)進一步純化以獲得標題

化合物 (11 mg, 23%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.99 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.24 (1H, s), 7.72 (1H, dd, $J=4.8, 7.7\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=2.4, 8.2\text{Hz}$), 7.40-7.43 (3H, m), 7.58-7.60 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J=1.8, 7.7\text{Hz}$), 8.15 (1H, dd, $J=1.8, 4.8\text{Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

如下合成起始物質 (6-苯基硫基-吡啶-3-基)-乙脛脛醯
氣。

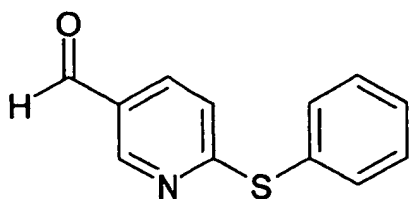
[製造實例 97-1-1] 5-溴-2-苯基硫基-吡啶



向硫酚 (1.02 g, 9.28 mmol) 之 N,N -二甲基甲醯胺 (20 mL) 溶液中添加氫化鈉 (446 mg, 9.28 mmol, 50% 於油中), 在室溫下攪拌 15 分鐘。隨後, 將 2,5-二溴吡啶 (2.00 g, 8.44 mmol) 添加至此反應混合物中, 並於室溫下攪拌 35 分鐘且隨後於 55°C 下另外攪拌 45 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中, 隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層, 用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷: 乙酸乙酯 = 4:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.24 g, 定量)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 6.78 (1H, dd, $J=0.73, 8.4\text{Hz}$), 7.42-7.45 (3H, m), 7.56-7.60 (3H, m), 8.47 (1H, dd, $J=0.73, 2.6\text{Hz}$)。

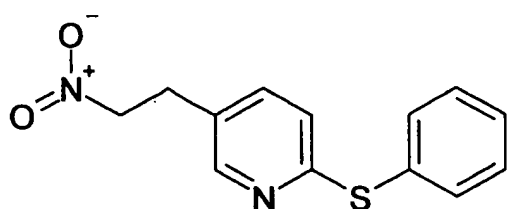
[製造實例 97-1-2] 6-苯基硫基-吡啶-3-甲醛



-78°C 下，於氮氣氛下向製造實例 97-1-1 中所述之 5-溴-2-苯基硫基-吡啶 (2.24 g, 8.42 mmol) 之四氫呋喃 (40 mL) 溶液中添加正丁基鋰 (6.35 mL, 1.6 M 己烷溶液, 10.1 mmol)，於 -78°C 下攪拌 45 分鐘。接下來，將 N,N-二甲基甲醯胺 (848 μL, 10.9 mmol) 添加至此反應混合物中，且於溫度逐漸升至室溫之同時，攪拌 35 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (583 mg, 32%)。

¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm): 6.94 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.48-7.52 (3H, m), 7.62-7.65 (2H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 8.82 (1H, dd, J=0.73, 2.2 Hz), 9.98 (1H, s)。

[製造實例 97-1-3] 5-(2-硝基-乙基)-2-苯基硫基-吡啶

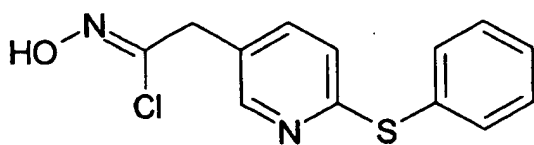


向製造實例 97-1-2 中所述之 6-苯基硫基-吡啶-3-甲醛 (583 mg, 2.71 mmol) 之乙酸 (10 mL) 溶液中添加硝基甲烷 (734

μL , 13.6 mmol)及乙酸銨(418 mg, 5.42 mmol)，且在氮氣氛下於 100°C 攪拌4小時35分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。向殘餘物之二甲亞砷(10 mL)及乙酸(1 mL)溶液中添加硼氫化鈉(205 mg, 5.42 mmol)，室溫下攪拌55分鐘。適當冷卻下，於室溫下將碳酸氫鈉及水添加至反應混合物中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(212 mg, 30%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.27 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.60 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.50-7.58 (3H, m), 7.62-7.64 (2H, m), 8.57 (1H, s)。

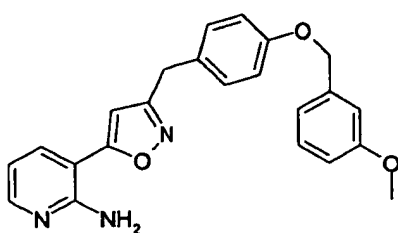
[製造實例 97-1-4] (6-苯基硫基-吡啶-3-基)-乙羥肟鹽氣



向製造實例 97-1-3 中所述之 5-(2-硝基-乙基)-2-苯基硫基-吡啶(212 mg, 0.814 mmol)之甲醇(5 mL)溶液中添加甲醇鋰(62 mg, 1.6 mmol)，在室溫下攪拌5分鐘。減壓濃縮反應混合物，並使殘餘物懸浮於四氫呋喃(3 mL)及二氯甲烷(3 mL)中。 -78°C 下，於氮氣氛下將四氯化鈦(IV)(197 μL , 1.8 mmol)添加至此懸浮液中，並在 0°C 下攪拌1小時30分鐘。

隨後，在室溫下再攪拌混合物50分鐘，此後於0°C下將水添加至反應混合物中，接著用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥且隨後過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(249 mg, 定量)。無需任何進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

[實例98] 3-(3-(4-(3-甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

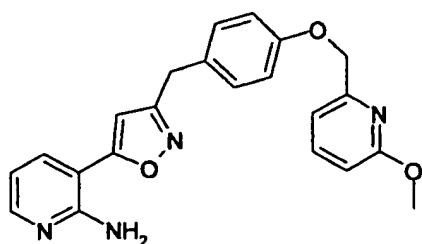


向製造實例5-1-1中所述之4-(5-(2-氨基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚(30 mg, 0.11 mmol)中添加四氫呋喃(3 mL)及5 N氫氧化鈉水溶液(22.4 μ L, 0.11 mmol)，藉由照射超音波1分鐘使其溶解。隨後，減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。向此固體於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之懸浮液中添加3-甲氧基苯甲基氯(21.0 mg, 0.13 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液，60°C下攪拌12小時。將此混合物冷卻至室溫，並使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH砂膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1)純化此殘餘物以獲得標題化合物(35.1 mg, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.75 (3H, s), 3.95 (2H, s),

5.05 (2H, s), 6.25 (2H, brs), 6.67-6.71 (1H, m), 6.78 (1H, s), 6.86-6.90 (1H, m), 6.96 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.97-7.00 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.29 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.85-7.88 (1H,m), 8.07-8.10 (1H, m)。

[實例 99] 3-(3-(4-(6-甲氧基-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



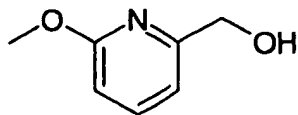
將四氫呋喃 (3 mL) 及 5 N 氫氧化鈉水溶液 (22.4 μ L, 0.11 mmol) 添加至製造實例 5-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (30 mg, 0.11 mmol) 中，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。隨後，減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。向此固體於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中之懸浮液中添加製造實例 99-1-2 中所述之 2-氯甲基-6-甲氧基-吡啶 (21.2 mg, 0.13 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 溶液，60°C 下攪拌 12 小時。將此反應混合物冷卻至室溫，並使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化此殘餘物以獲得標題化合物 (36.7 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.85 (3H, s), 3.96 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.25 (2H, brs), 6.69 (1H, dd, $J=4.8, 7.6$ Hz),

6.75 (1H, d, 8.0Hz), 6.79 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.07 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.69-7.74 (1H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 8.08(1 H, dd, J=2.0, 4.8 Hz)。

如下合成起始物質2-氯甲基-6-甲氧基-吡啶。

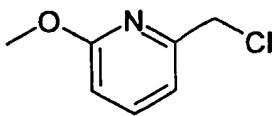
[製造實例99-1-1] (6-甲氧基-吡啶-2-基)-甲醇



-78°C 下，向2-溴-6-甲氧基吡啶(500 mg, 2.66 mmol)與甲苯(20 mL)之混合物中逐滴添加正丁基鋰(1.84 mL, 1.6 M 己烷溶液, 2.93 mmol)，攪拌30分鐘。在相同溫度下，將N,N-二甲基甲醯胺(412 μL, 5.32 mmol)逐滴添加至混合物中，在0°C下攪拌45分鐘。將水及四氫呋喃添加至反應溶液中並劇烈攪拌。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。0°C下將硼氫化鈉(201 mg, 5.31 mmol)添加至此濾液中，於室溫下攪拌2小時。將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥且隨後過濾。減壓濃縮此濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(己烷:乙醚=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(104.8 mg, 28%)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.81 (3H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.34 (1H, t, J=5.6, 6.0 Hz), 6.65 (1H, dd, J=0.8, 8.4 Hz), 7.03-7.05 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J=7.2, 8.0 Hz)。

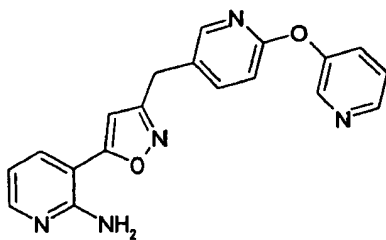
[製造實例99-1-2] 2-氯甲基-6-甲氧基-吡啶



向二氯甲烷(5 mL)與製造實例99-1-1中所述之(6-甲氧基-吡啶-2-基)-甲醇(105 mg, 0.75 mmol)之混合物中添加亞硫酸鹽(82.4 μ L, 1.13 mmol)，在室溫下攪拌30分鐘。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至此反應混合物中，隨後用二氯甲烷萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(105.8 mg, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.85 (3H, s), 4.69 (2H, s), 7.79 (1H, dd, $J=0.4, 8.4$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J=0.4, 7.2$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=7.2, 8.4$ Hz)。

[實例100] 3-(3-(6-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



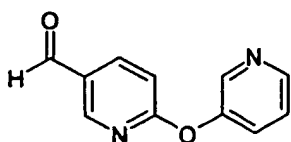
向製造實例100-1-2中所述之5-(2-硝基乙基)-2-(吡啶-3-基氧基)吡啶(157.0 mg, 0.64 mmol)與甲醇(6 mL)之混合物中添加甲醇鋰(48.7 mg, 1.28 mmol)，室溫下攪拌1小時。減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。-78 $^{\circ}$ C下，於氮氣氛下向此固體之二氯甲烷(4 mL)及四氫呋喃(2 mL)之溶液混合物中添加四氯化鈦(155.0 μ L, 1.41 mmol)，於0 $^{\circ}$ C下再攪

拌3小時。將水添加至反應溶液中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。室溫下，向如此獲得之殘餘物(30.7 mg)、製造實例1-2-3中所述之3-乙炔基-吡啶-2-基胺(13.7 mg, 0.12 mmol)、四氫呋喃(1 mL)及二甲亞砜(1 mL)之混合物中添加三乙胺(32.4 μ L, 0.23 mmol)，於55 $^{\circ}$ C下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫，將水添加於其中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化如此獲得之殘餘物，且隨後藉由製備型薄層層析(NH矽膠，乙酸乙酯)進一步純化以獲得標題化合物(1.41 mg, 4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm) : 4.03 (2H, s), 5.39 (2H, brs), 6.28 (1H, s), 6.73 (1H, ddd, $J=0.8, 4.8, 7.6$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz), 7.51-7.54 (1H, m), 7.67 (1H, ddd, $J=0.2, 2.4, 8.4$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J=2.0, 7.6$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.15-8.17 (1H, m), 8.46 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

如下合成起始物質5-(2-硝基乙基)-2-(吡啶-3-基氧基)吡啶。

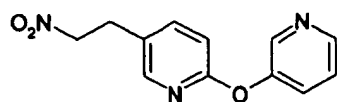
[製造實例100-1-1] 6-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-甲醛



0°C 下，向氫化鈉(407 mg, 8.48 mmol, 50%於油中)及 N,N-二甲基甲醯胺(45 mL)之懸浮液中添加 3-羥基吡啶(806 mg, 8.48 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液，攪拌 30 分鐘。在相同溫度下，將 2-氯-5-甲醯基吡啶(1.0 g, 7.06 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液添加至此反應混合物中，於 100°C 下攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並將水添加於其中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(505.1 mg, 36%)。

¹H-NMR 譜(DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.32-7.36 (1H, m), 7.53 (1H, ddd, J=0.8, 4.8, 8.4 Hz), 7.72-7.75 (1H, m), 8.30-8.34 (1H, m), 8.50-8.54 (2H, m), 8.70-8.72 (1H, m), 10.01(1H, s)。

[製造實例 100-1-2] 5-(2-硝基乙基)-2-(吡啶-3-基氧基)吡啶

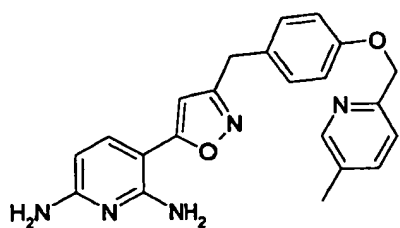


140°C 下，將製造實例 100-1-1 中所述之 6-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-甲醛(505.1 mg, 2.52 mmol)、硝基甲烷(680 μL, 12.6 mmol)、乙酸銨(388 mg, 5.04 mmol)及乙酸(20 mL)之混合物攪拌 2.5 小時。將此反應混合物冷卻至室溫，並使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化

鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。室溫下，向此殘餘物於二甲亞砜(20 mL)及乙酸(2 mL)中之混合物中添加硼氫化鈉(114.0 mg, 3.02 mmol)，攪拌15分鐘。將水添加至此反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(157.3 mg, 26%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.23 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.88 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.77 (1H, dd, $J=5.6, 8.4$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 8.02-8.07 (1H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.45 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=2.8$ Hz)。

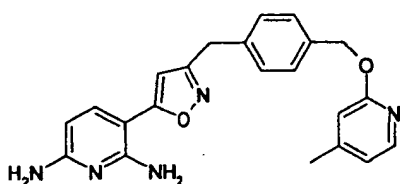
[實例 101] 3-(3-(4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



根據與實例 18 之方法類似之方法，使用製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚(150 mg, 0.53 mmol)及製造實例 42-1-2 中所述之 2-氯甲基-5-甲基-吡啶(90 mg, 0.64 mmol)獲得標題化合物(120 mg, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 3.87 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.78 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.10 (2H, bra), 6.34 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.40 (1H, s)。

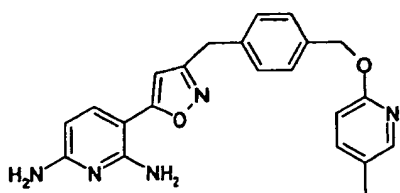
[實例 102] 3-(3-(4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



室溫下，向製造實例 43-1-5 中所述之 (4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙炔肼鹽酸 (130 mg, 0.447 mmol) 及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (30.0 mg, 0.226 mmol) 之四氫呋喃 (5.00 mL) 溶液中添加三乙胺 (126 μL , 0.903 mmol)，室溫下攪拌 1 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (37.4 mg, 42.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.26 (3H, s), 3.95 (2H, s), 5.30 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 5.83 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.11 (1H, brs), 6.37 (1H, s), 6.67-6.68 (1H, m), 6.81-6.83 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.08-8.09 (1H, d, $J=5.2$ Hz)。

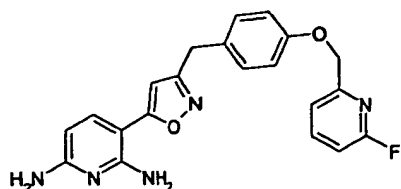
[實例 103] 3-(3-(4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



室溫下，向製造實例 44-1-5 中所述之(4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙炔肼鹽酸(130 mg, 0.447 mmol)及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(30.0 mg, 0.226 mmol)之四氫呋喃(5.00 mL)溶液中添加三乙胺(126 μ L, 0.903 mmol)，室溫下攪拌 2 小時。室溫下將水添加至反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(57.4 mg, 65.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.20 (3H, s), 3.95 (2H, s), 5.28 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.11 (2H, brs), 6.36 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.53-7.55 (1H, m), 7.96-7.97 (1H, m)。

[實例 104] 3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

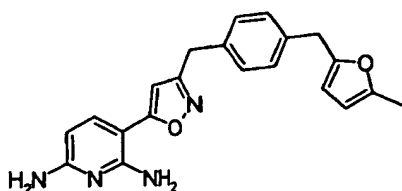


向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (40 mg, 0.14 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (28.3 μ L, 0.14 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。向此固體於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中之懸浮液中添加製造實例 45-1-1 中所述之 2-氯甲基-6-氟-吡啶 (52.7 mg, 0.36 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 溶液，室溫下攪拌 14 小時。使反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:2) 純化殘餘物，且隨後藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 進一步純化以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (7.8 mg, 11%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CD_3OD) δ (ppm) : 3.96 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.15 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.42 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.96-7.00 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.43-7.46 (1H, m), 7.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.94 (1H, q, $J=8.4$, 7.6 Hz)。

$\text{MSm/e(ESI)} 391.99 (\text{MH}^+)$ 。

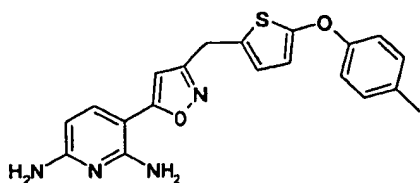
[實例 105] 3-(3-(4-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 46-1-6 中所述之(4-(5-甲基-呔喃-2-基甲基)-苯基)-乙羥肟醯氯(11 mg, 0.043 mmol)與四氫呔喃(1 mL)之混合物中添加製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(4.5 mg, 0.034 mmol)及三乙胺(9.4 μ L, 0.068 mmol), 40 $^{\circ}$ C 下攪拌 3 小時。相同溫度下將水添加於其中, 用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=3:2)純化殘餘物以獲得標題化合物(9.2 mg, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 2.24 (3H, s), 3.89 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.53 (2H, brs), 5.31 (2H, brs), 5.84-5.87 (2H, m), 5.91 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 5.99 (1H, s), 7.20 (4H, d, $J=2.4$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.2$ Hz)。

[實例 106] 3-(3-(5-對甲苯氧基-噻吩-2-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

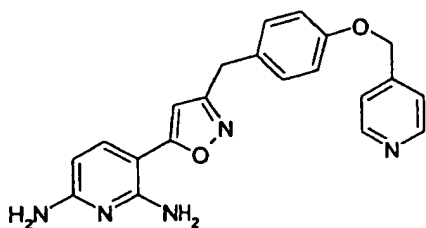


向製造實例 48-1-5 中所述之(5-對甲苯氧基-噻吩-2-基)-乙羥肟醯氯(130 mg, 0.461 mmol)及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(30.0 mg, 0.226 mmol)之四氫呔喃(5.00 mL)溶液中添加三乙胺(126 μ L, 0.903 mmol), 60 $^{\circ}$ C

下攪拌7小時。室溫下將水添加至反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(12.0 mg, 14.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm) : 2.27 (3H, s), 4.08 (2H, s), 5.81 (2H, brs), 5.84 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.13 (2H, brs), 6.44 (1H, s), 6.47 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.98-7.01 (2H, m), 7.17-7.19 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.8$ Hz)。

[實例 107] 3-(3-(4-(吡啶-4-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

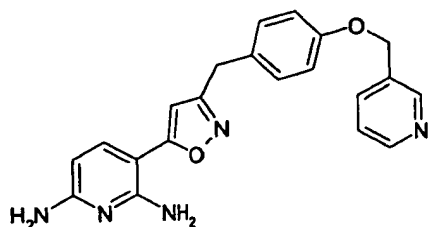


向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚(50 mg, 0.18 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液(35.4 μL , 0.18 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。使此固體懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中。同時，將 THF(780 μL)及 1 N 氫氧化鈉水溶液(780 μL , 0.78 mmol)添加至 4-(氯甲基)吡啶氫氯酸鹽(100 mg, 0.78 mmol)中，且隨後分離有機層以獲得 4-(氯甲基)吡啶之四氫

味喃溶液。將該溶液之一部分(354 μL)添加至上文所提及之N,N-二甲基甲醯胺懸浮液中，並於室溫下攪拌14.5小時。使此反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(64.6 mg, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.88 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.10 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 7.51(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.56 (2H, d, $J=5.2$ Hz)。

[實例 108] 3-(3-(4-(吡啶-3-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

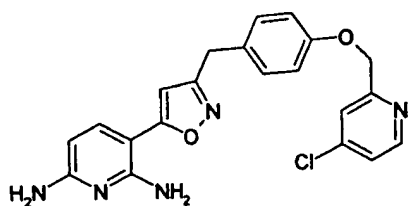


向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚(50 mg, 0.18 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液(35.4 μL , 0.18 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。使此固體懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中。同時，將 THF(780 μL)及 1 N 氫氧化鈉水溶液(780 μL , 0.78 mmol)添加至 3-(氯甲基)吡啶氫氯酸鹽(100 mg, 0.78

mmol)中，且隨後分離有機層以獲得3-(氯甲基)吡啶之四氫呋喃溶液。將該溶液之一部分(354 μL)添加至上文所提及之N,N-二甲基甲醯胺懸浮液中，並於室溫下攪拌15小時。使此反應混合物於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(49.6 mg, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.88 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 5.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.11 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.55-8.58 (1H, m)。

[實例 109] 3-(3-(4-(4-氯-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



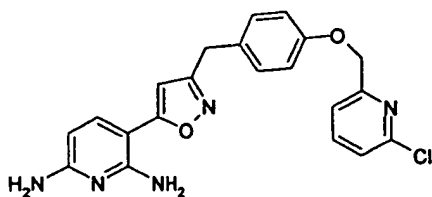
向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚(30 mg, 0.11 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液(21.2 μL , 0.11 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。將製造實例 51-1-2 中所述之 4-氯-2-氯甲基-吡

啉(34.3 mg, 0.21 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液添加至此固體於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之懸浮液中，60 °C下攪拌1小時。將此反應混合物冷卻至室溫，且隨後使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:2)純化殘餘物，且隨後藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)進一步純化以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物(5.1 mg, 12%)。

¹H-NMR譜(CD₃OD) δ (ppm) : 3.94 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.21 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.35-7.45 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.62-7.63 (1H, m), 8.47 (1H, d, J=5.2 Hz)。

MS m/e (ESI) 408.21 (MH⁺)。

[實例 110] 3-(3-(4-(6-氯-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



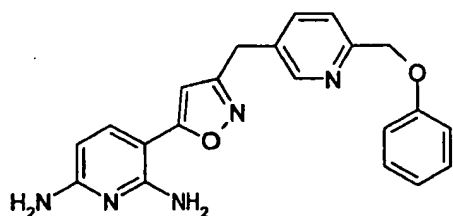
向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚(30 mg, 0.11 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液(21.2 μL, 0.11 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應溶液以得

到白色固體。將製造實例 52-1-2 中所述之 2-氯-6-氯甲基-吡啶 (34.3 mg, 0.21 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 溶液添加至此固體於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中之懸浮液中，60 °C 下攪拌 1 小時。將此反應混合物冷卻至室溫，且隨後使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:2) 純化殘餘物，且隨後藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 進一步純化以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (15.9 mg, 37%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm) : 3.95 (2H, s), 4.56 (2H, brs), 5.15 (2H, s), 5.30 (2H, brs), 5.90 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 5.99 (1H, s), 6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.27-7.28 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J=7.6, 8.0$ Hz)。

MS m/e (ESI) 408.19 (MH^+)。

[實例 111] 3-(3-(6-苯氧基甲基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

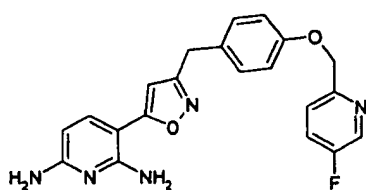


室溫下，向製造實例 54-1-6 中所述之 (6-苯氧基甲基-吡啶-3-基)-乙脛肟醯氯 (89.0 mg, 0.332 mmol) 及製造實例 13-

1-3中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(25.0 mg, 0.188 mmol)之四氫呋喃(5.00 mL)溶液中添加三乙胺(78.6 μ L, 0.564 mmol), 室溫下攪拌4.5小時。室溫下將水添加至反應溶液中, 用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:1 \rightarrow 3:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(21.0 mg, 29.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.02 (2H, s), 5.15 (2H, s), 5.81 (2H, brs), 5.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.12 (2H, brs), 6.43 (1H, s), 6.92-6.96 (1H, m), 7.01 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.50 (2H, dd, $J=4.0, 16.4$ Hz), 7.74-7.77 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

[實例 112] 3-(3-(4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

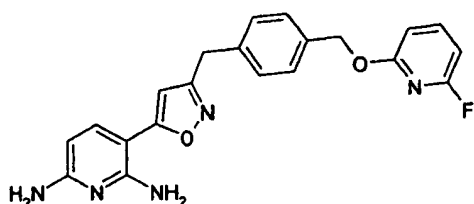


向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二氨基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚(25.5 mg, 0.09 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液(18.1 μ L, 0.09 mmol), 藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。將製造實例 41-1-2 中所述之 2-氯甲基-5-氟-吡啶(13.2 mg, 0.09 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液添

加至此固體於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之懸浮液中，60 °C下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫，且隨後使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化殘餘物以獲得二-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(23.6 mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- D_6) δ (ppm) : 3.93 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.53 (1H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.57-7.61 (1H, m), 7.77 (1H, dt, $J=2.8, 8.8$ Hz), 7.81-7.86 (1H, m), 8.57 (1H, d, $J=2.8$ Hz)。
MS m/e (ESI) 391.96 (MH^+)。

[實例 113] 3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

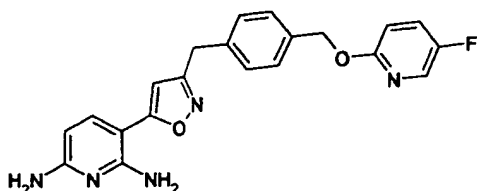


向製造實例 55-1-5 中所述之(4-(6-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙羥肟醯氯(200 mg, 0.678 mmol)及製造實例 13-1-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(57.6 mg, 0.433 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(236 μL , 1.7 mmol)。室溫下攪拌此混合物2小時。使此混合物於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由NH矽膠管

柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1 ~ 乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(150 mg, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.02 (2H, s), 4.57 (2H, brs), 5.32 (2H, s), 5.34(2H, brs), 5.91-5.93 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.47-6.50 (1H, m), 6.64-6.66 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.48-7.50(1H, m), 7.62-7.68(1 H, m)。

[實例 114] 3-(3-(4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

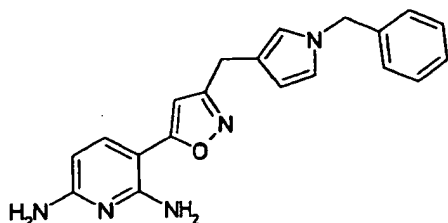


向製造實例 56-1-5 中所述之(4-(5-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙炔肟鹽氣(200 mg, 0.679 mmol)及製造實例 13-1-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(57.7 mg, 0.433 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(237 μL , 1.7 mmol)。室溫下攪拌此混合物4小時。使此混合物於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1 ~ 乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(86 mg, 32%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.03 (2H, s), 4.62 (2H, brs), 5.07(2H, s), 5.39 (2H, brs), 5.92-5.94(1H, m), 6.00 (1H, s),

7.13-7.16 (1H, m), 7.31-7.33 (2H, m), 7.35-7.38 (3H, m), 7.49-7.51 (1H, m), 8.11-8.12(1 H, m)。

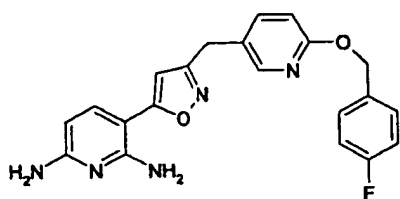
[實例 115] 3-(3-(1-苯甲基-1H-吡咯-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



● 根據與實例 3 之方法類似之方法使用製造實例 57-1-3 中所述之 (1-苯甲基-1H-吡咯-3-基)-乙炔肼醯氯 (280 mg, 1.1 mmol) 及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (74 mg, 0.56 mmol) 獲得標題化合物 (7.6 mg, 2.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.70 (2H, s), 5.02 (2H, s), 5.77 (2H, brs), 5.83 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 5.97 (1H, dd, $J=2.0$, 2.0 Hz), 6.09 (2H, brs), 6.35 (1H, s), 6.70 (1H, dd, $J=2.0$, 2.0 Hz), 6.74 (1H, dd, $J=2.0$, 2.0 Hz), 7.18 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.0$ Hz)。

● [實例 116] 3-(3-(6-(4-氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

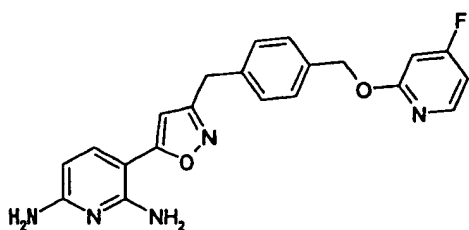


向製造實例 58-1-5 中所述之 (6-(4-氟-苯甲氧基)-吡啶-3-

基)-乙羥肟鹽氣(133 mg, 0.450 mmol)及製造實例13-1-3中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(30.0 mg, 0.225 mmol)之四氫呋喃(10.0 mL)溶液中添加三乙胺(94.1 μ L, 0.675 mmol), 室溫下攪拌3小時。室溫下將水添加至反應溶液中, 用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=3:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(67.4 mg, 76.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.92 (2H, s), 5.31 (2H, s), 5.81 (2H, brs), 5.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.12 (2H, brs), 6.40 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47-7.53 (3H, m), 7.65-7.67 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz)。

[實例117] 3-(3-(4-(4-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

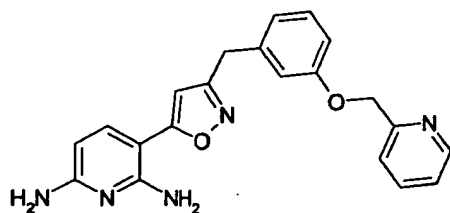


向製造實例59-1-5中所述之(4-(4-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙羥肟鹽氣(200 mg, 0.679 mmol)及製造實例13-1-3中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(57.7 mg, 0.433 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(237 μ L, 1.7 mmol)。室溫下攪拌此混合物4小時。使此混合物於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層, 用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用

無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1~乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(113 mg, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CD_3OD) δ (ppm): 4.02 (2H, s), 5.18 (2H, s), 5.94-5.96 (1H, m), 6.23 (1H, s), 6.99-7.01 (1H, m), 7.097-7.103 (1H, m), 7.34-7.36 (2H, m), 7.40-7.42 (2H, m), 7.54-7.56 (1H, m), 8.14-8.15 (1H, m)。

[實例 118] 3-(3-(3-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

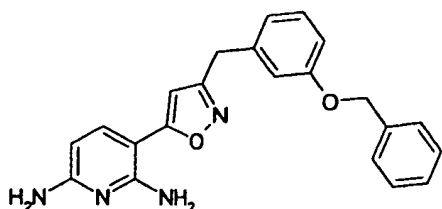


向製造實例 60-1-4 中所述之 3-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-乙炔肼鹽氣(200 mg, 0.723 mmol)及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(61.4 mg, 0.461 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(252 μL , 1.81 mmol)。室溫下攪拌此混合物 2 小時。使此混合物於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1 ~ 乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(87 mg, 32%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CD_3OD) δ (ppm): 3.96 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.94-5.97 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.87-6.92 (3H, m), 7.21-

7.25 (1H, m), 7.29-7.32 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.79-7.84 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m)。

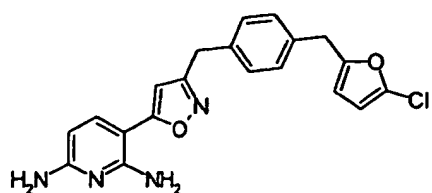
[實例 119] 3-(3-(3-苯甲氧基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 61-1-4 中所述之 (3-苯甲氧基-苯基)-乙炔肼醯氯 (200 mg, 0.724 mmol) 及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (61.5 mg, 0.462 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加三乙胺 (252 μ L, 1.81 mmol)。室溫下攪拌此混合物 4 小時。使此混合物於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯 = 1:1 ~ 乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (138 mg, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CD_3OD) δ (ppm): 3.95 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.95-5.97 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.86-6.88 (2H, m), 6.92 (1H, m), 7.20-7.27 (2H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 7.39-7.41 (2H, m), 7.53-7.55 (1H, m)。

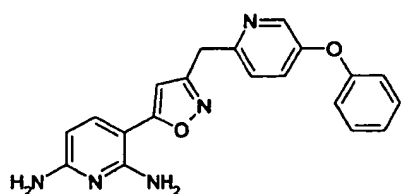
[實例 120] 3-(3-(4-(5-氯-呋喃-2-基)甲基)-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 62-1-6 中所述之 (4-(5-氯-咪唑-2-基甲基)-苯基)-乙羧基氯 (25 mg, 0.088 mmol) 與四氫咪唑 (1 mL) 之混合物中添加製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (9 mg, 0.068 mmol) 及三乙胺 (19 μ L, 0.14 mmol), 室溫下攪拌 1 小時。在相同溫度下將水添加至反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓濃縮。藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 純化殘餘物以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (10 mg, 28%)。

MS m/e (ESI) 381.13 (MH^+)。

[實例 121] 3-(3-(5-苯氧基-吡啶-2-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



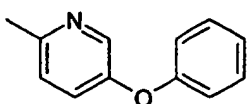
根據與實例 3 之方法類似之方法使用製造實例 121-1-5 中所述之 (5-苯氧基-吡啶-2-基)-乙羧基氯 (56 mg, 0.21 mmol) 及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (42 mg, 0.32 mmol) 獲得標題化合物 (26 mg, 34%)。

1H -NMR 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.11 (2H, s), 5.80 (2H, brs), 5.83 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.12 (2H, brs), 6.40 (1H, s), 7.05

(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.15-7.21 (1H, m), 7.38-7.45 (4H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.31 (1H, s)。

如下合成起始物質(5-苯氧基-吡啶-2-基)-乙羥肪醯氯。

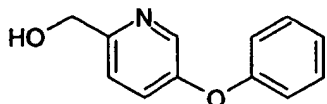
[製造實例121-1-1] 2-甲基-5-苯氧基-吡啶



60°C下，將二苯基碘化銨(5.8 g, 14 mmol)、3-羥基-6-甲基吡啶(1.6 g, 14 mmol)、第三丁醇鉀(1.7 g, 15 mmol)及四氫呋喃(60 mL)攪拌2.5小時。將水添加至反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。減壓蒸發溶劑，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=3:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.5 g, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 7.00-7.04 (2H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=2.8, 8.4$ Hz), 7.37-7.43 (2H, m), 8.24 (1H, d, $J=2.8$ Hz)。

[製造實例121-1-2] (5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲醇

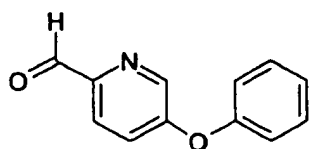


室溫下，將製造實例121-1-1中所述之2-甲基-5-苯氧基-吡啶(3.6 g, 19 mmol)、3-氯過氧苯甲酸(5.6 g, 33 mmol)及二氯甲烷(80 mL)之混合物攪拌45分鐘。將亞硫酸鈉水溶液添加至反應溶液中，並分離有機層，且用5 N氫氧化鈉

水溶液 (7 mL) 加以洗滌。用無水硫酸鎂乾燥有機層，且隨後減壓蒸發溶劑以獲得 2-甲基-5-苯氧基-吡啶 1-氧化物 (3.3 g)。115°C 下，將 2-甲基-5-苯氧基-吡啶 1-氧化物 (3.3 g, 16 mmol) 及乙酸酐 (20 mL) 攪拌 40 分鐘。減壓蒸發乙酸酐，將碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯添加至殘餘物中並分離有機層。減壓濃縮乙酸乙酯溶液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷: 乙酸乙酯 = 2:1) 純化殘餘物以獲得乙酸 5-苯氧基-吡啶-2-基甲酯 (3.0 g)。60°C 下，將乙酸 5-苯氧基-吡啶-2-基甲酯 (3.0 g, 12 mmol)、5 N 氫氧化鈉水溶液 (8.0 mL) 及甲醇 (20 mL) 攪拌 20 分鐘。將水及乙酸乙酯添加至反應溶液中，並分離有機層。用無水硫酸鎂乾燥乙酸乙酯層，且隨後減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物 (2.6 g, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.57 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.44 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 7.00-7.08 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.38-7.53 (4H, m), 8.29 (1H, d, $J=2.8$ Hz)。

[製造實例 121-1-3] 5-苯氧基-吡啶-2-甲醛

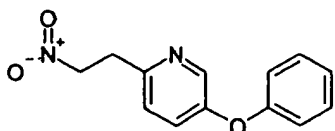


回流下，將製造實例 121-1-2 中所述之 (5-苯氧基-吡啶-2-基)-甲醇 (300 mg, 1.5 mmol)、氧化鎂 (IV) (1.3 g, 15 mmol) 及丙酮 (10 mL) 攪拌 20 分鐘。隨後，添加更多氧化鎂 (IV) (1.5 g, 17 mmol)，回流下再攪拌 20 分鐘。使反應溶液濾過矽藻土墊，且隨後減壓濃縮濾液以獲得標題化合物

(220 mg, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.20-7.25 (2H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.47-7.54 (3H, m), 7.95-8.00 (1H, m), 8.57-8.60 (1H, m), 9.94 (1H, s)。

[製造實例 121-1-4] 2-(2-硝基-乙基)-5-苯氧基-吡啶

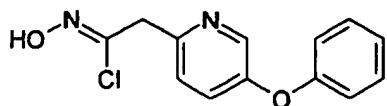


藉由在室溫下照射超音波 2 分鐘來溶解製造實例 121-1-3 中所述之 5-苯氧基-吡啶-2-甲醛 (700 mg, 3.5 mmol)、甲醇鋰 (170 mg, 4.6 mmol)、硝基甲烷 (280 mg, 4.6 mmol) 及甲醇 (10 mL) 之混合物，此後減壓濃縮反應溶液。將乙酸酐 (30 mL) 及三乙胺 (1.1 g, 11 mmol) 添加至殘餘物中，室溫下攪拌 10 分鐘，此後減壓濃縮反應溶液。將乙酸乙酯添加至殘餘物中，且分離有機層，並用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，且隨後用無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸發溶劑，將二甲亞砷 (5.0 mL)、乙酸 (0.50 mL) 及硼氫化鈉 (270 mg, 7.0 mmol) 添加至殘餘物中，室溫下攪拌 5 分鐘。將水及乙酸乙酯添加至反應溶液中，且隨後分離乙酸乙酯層，並用碳酸氫鈉水溶液、水及飽和氯化鈉水溶液加以洗滌。減壓蒸發溶劑，且首先藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=2:1) 且隨後藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=4:1 隨後 2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (76 mg, 8.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.40 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 4.98

(2H, d, J=6.4 Hz), 7.02-7.06 (2H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.39-7.46 (4H, m), 8.28 (1H, d, J=2.4 Hz)。

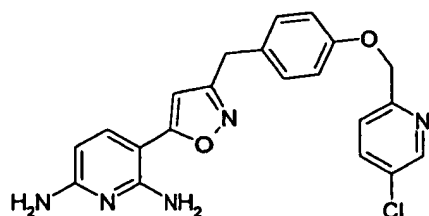
[製造實例 121-1-5] (5-苯氧基-吡啶-2-基)-乙脛肟鹽氣



室溫下，向製造實例 121-1-4 中所述之 2-(2-硝基-乙基)-5-苯氧基-吡啶 (76 mg, 0.31 mmol) 及甲醇 (6.0 mL) 中添加甲醇鋰 (24 mg, 0.62 mmol)，攪拌 3 分鐘，且隨後減壓蒸發溶劑。將二氯甲烷 (10 mL) 添加至殘餘物中，室溫下添加氯化鈦 (IV) (0.11 mL, 1.0 mmol)，攪拌 10 分鐘。將冷碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯添加至反應溶液中，使其濾過矽藻土墊，且隨後分離有機層。減壓濃縮有機層以獲得標題化合物 (56 mg, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.99 (2H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.13-7.22 (1H, m), 7.34-7.48 (4H, m), 8.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.75 (1H, s)。

[實例 122] 3-(3-(4-(5-氯-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

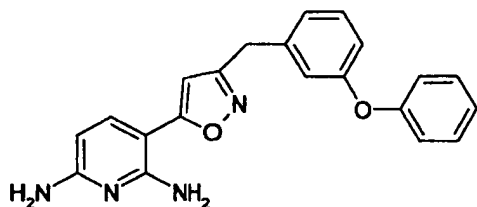


向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (30 mg, 0.11 mmol) 之四氫呋喃 (3

mL) 溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (21.2 μ L, 0.11 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。將製造實例 63-1-2 中所述之 5-氯-2-氯甲基-吡啶 (18.9 mg, 0.12 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 溶液添加至此固體於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 中之懸浮液中，60 $^{\circ}$ C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，且隨後使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (38.4 mg, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.88 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.11 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=2.8$ Hz)。

[實例 123] 3-(3-(3-苯氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

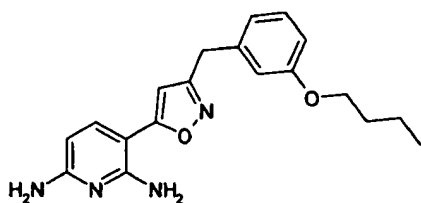


室溫下，向製造實例 64-1-3 中所述之 (3-苯氧基-苯基)-乙炔肼醯氯 (133 mg, 0.508 mmol) 及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (30.0 mg, 0.254 mmol) 之四氫呋喃

(10.0 mL)溶液中添加三乙胺(94.1 μ L, 0.675 mmol), 室溫下攪拌14小時。室溫下將水添加至反應溶液中, 用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=3:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(26.1 mg, 80.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CD_3OD) δ (ppm) : 3.95 (2H, s), 5.81 (2H, brs), 5.84 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.12 (2H, brs), 6.38 (1H, s), 6.84-6.87 (1H, m), 6.98-7.02 (3H, m), 7.07 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.12-7.16 (1H, m), 7.31-7.41(3H, m), 7.52(1H, d, $J=8.4$ Hz)。

[實例 124] 3-(3-(3-丁氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

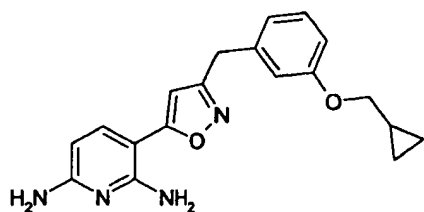


向製造實例 65-1-4 中所述之(3-丁氧基-苯基)-乙炔肼醯氯(150 mg, 0.621 mmol)及製造實例 13-1-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(52.8 mg, 0.396 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(216 μ L, 1.55 mmol)。室溫下攪拌此混合物4小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層, 用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:

庚烷=1:1~乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(43 mg, 21%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.95-0.98 (3H, m), 1.45-1.51 (2H, m), 1.72-1.77 (2H, m), 3.96-3.99 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.59 (2H, brs), 5.36 (2H, brs), 5.91-5.93 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.78-6.86 (4H, m), 7.21-7.24 (1H, m)。

[實例 125] 3-(3-(3-環丙基甲氧基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

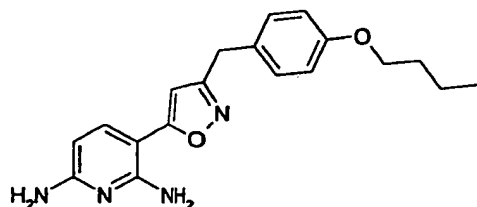


向製造實例 66-1-4 中所述之(3-環丙基甲氧基-苯基)-乙羥肱醯氯(150 mg, 0.626 mmol)及製造實例 13-1-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(53.2 mg, 0.399 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(218 μL , 1.57 mmol)。室溫下攪拌此混合物4小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:1~乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(117 mg, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.32-0.36 (2H, m), 0.61-0.66 (2H, m), 1.22-1.29 (1H, m), 3.77-3.79 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.58 (2H, brs), 5.35 (2H, brs), 5.91-5.93 (1H, m), 6.00

(1H, s), 6.78-6.87 (3H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.48-7.50 (1H, m)。

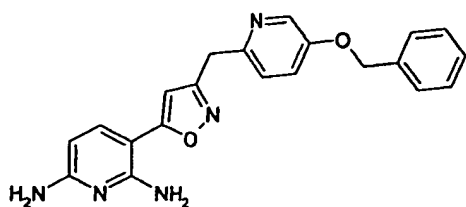
[實例 126] 3-(3-(4-丁氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 67-1-4 中所述之(4-丁氧基-苯基)-乙炔肼醯氯 (150 mg, 0.621 mmol) 及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (52.8 mg, 0.396 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加三乙胺 (216 μ L, 1.55 mmol)。室溫下攪拌此混合物 4 小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯: 庚烷 = 1:1 ~ 乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (155 mg, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.95-0.99 (3H, m), 1.46-1.53 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 3.92-3.96 (4H, m), 4.60 (2H, brs), 5.37 (2H, brs), 5.91-5.92 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.84-6.86 (2H, m), 7.17-7.19 (2H, m), 7.48-7.50 (1H, m)。

[實例 127] 3-(3-(5-苯甲氧基-吡啶-2-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

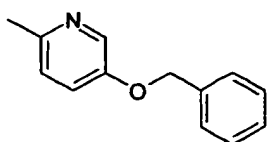


0°C 下，向製造實例 127-1-5 中所述之 2-(5-苯甲氧基-吡啶-2-基)-N-羥基-乙脒 (50 mg, 0.19 mmol) 與 5 N 氫氯酸水溶液 (1 mL) 之混合物中添加亞硝酸鈉 (20 mg, 0.29 mmol)，0°C 下攪拌 20 分鐘。0°C 下，將碳酸氫鈉及水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。向此殘餘物之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (10 mg, 0.39 mmol) 及三乙胺 (27 μ L, 0.19 mmol)，在氫氣氛下於 50°C 攪拌 40 分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷 = 2:1) 純化殘餘物，且隨後藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 進一步純化以獲得二-三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (4.7 mg, 4.0%)。

MS m/e (ESI) (MH^+) 374.01 (MH^+)。

如下合成起始物質 2-(5-苯甲氧基-吡啶-2-基)-N-羥基-乙脒。

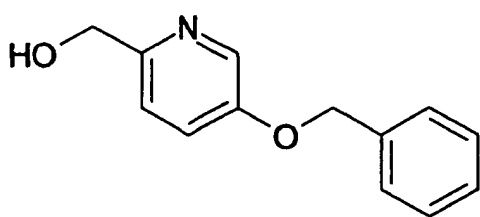
[製造實例 127-1-1] 5-苯甲氧基-2-甲基-吡啶



向3-羥基-6-甲基吡啶(5.00 g, 45.8 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)溶液中添加氫化鈉(2.02 g, 50.4 mmol, 60%於油中), 在0°C下攪拌15分鐘。接下來, 於0°C下將苯甲基溴(5.99 ml, 50.4 mmol)添加至此反應混合物中, 並於室溫下攪拌3.5小時。將水添加至反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。分離有機層, 用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(5.99 g, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 5.08 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=2.9, 8.4$ Hz), 7.31-7.44 (5H, m), 8.27 (1H, d, $J=2.9$ Hz)。

[製造實例 127-1-2] (5-苯甲氧基-吡啶-2-基)-甲醇

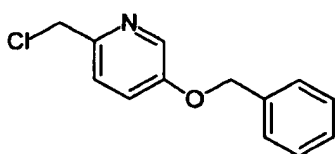


0°C下, 向製造實例 127-1-1中所述之5-苯甲氧基-2-甲基-吡啶(5.99 g, 30.1 mmol)之二氯甲烷(100 mL)溶液中添加間氯過苯甲酸(8.79 g, 33.1 mmol, 純度: 65%), 室溫下攪拌2小時。0°C下, 將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中, 用二氯甲烷萃取。分離有機層, 用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過

濾。減壓濃縮濾液以獲得5-苯甲氧基-2-甲基-吡啶-1-氧化物(7.71 g)。將乙酸酐(77 mL)添加至如此獲得之5-苯甲氧基-2-甲基-吡啶-1-氧化物(7.71 g)中，於120°C下攪拌80分鐘。將此混合物冷卻至室溫，且隨後減壓濃縮。向此殘餘物之乙醇(50 mL)溶液中添加5 N氫氧化鈉水溶液(7 mL)，室溫下攪拌50分鐘。減壓濃縮反應混合物。使殘餘物於飽和氯化鈉水溶液及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(4.17 g, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.46 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 5.15 (2H, s), 5.26 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 7.29-7.40 (4H, m), 7.42-7.45 (3H, m), 8.22 (1H, d, $J=2.9$ Hz)。

[製造實例 127-1-3] 5-苯甲氧基-2-氯甲基-吡啶

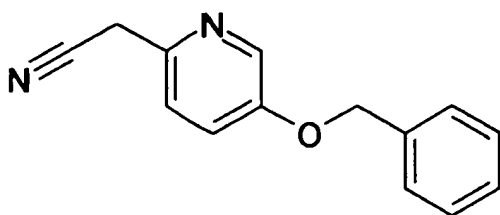


向製造實例 127-1-2 中所述之(5-苯甲氧基-吡啶-2-基)-甲醇(500 mg)之四氯化碳(10 mL)溶液中添加三苯基膦(791 mg)，在氮氣氛下使其回流19小時35分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，且隨後減壓濃縮，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=3:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(386 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.64 (2H, s), 5.12 (2H, s), 7.25-

7.28 (1H, m), 7.35-7.44 (6H, m), 8.34 (1H, d, J=2.7 Hz)。

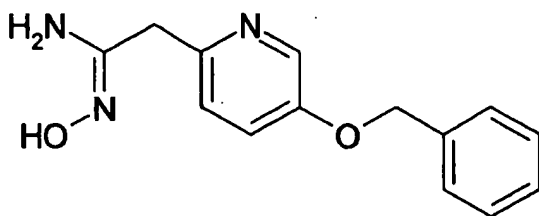
[製造實例 127-1-4] (5-苯甲氧基-吡啶-2-基)-乙腈



向製造實例 127-1-3 中所述之 5-苯甲氧基-2-氯甲基-吡啶 (2.13 g, 9.11 mmol) 於乙醇 (30 mL) 及水 (10 mL) 中之溶液中添加氰化鈉 (580 mg, 11.8 mmol)，回流下攪拌 4 小時 25 分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.77 g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.88 (2H, s), 5.12 (2H, s), 7.29 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.32-7.42 (6H, m), 8.33 (1H, d, J=2.7 Hz)。

[製造實例 127-1-5] 2-(5-苯甲氧基-吡啶-2-基)-N-羥基-乙脒

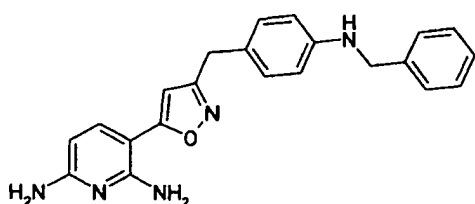


向製造實例 127-1-4 中所述之 (5-苯甲氧基-吡啶-2-基)-乙腈 (1.77 g, 7.89 mmol) 之乙醇 (30 mL) 溶液中添加氯化銦銨 (848 mg, 11.8 mmol) 及碳酸鉀 (2.18 g, 15.8 mmol)，70°C 下攪拌 11 小時 20 分鐘。隨後，回流下再攪拌混合物 5 小時 45

分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:甲醇=10:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(550 mg, 27%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.61 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.21 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.32-7.47 (6H, m), 8.08 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 8.32 (1H, s), 9.49 (1H, s)。

[實例 128] 3-(3-(4-苯甲基胺基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



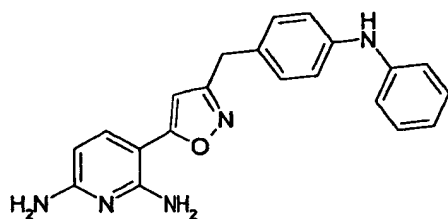
向製造實例 68-1-4 中所述之(4-苯甲基胺基-苯基)-乙羥肟醯氯(150 mg, 0.546 mmol)及製造實例 13-1-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(46.4 mg, 0.348 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(190 μL , 1.37 mmol)。室溫下攪拌混合物 6.5 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1~乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(17 mg, 8.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.89 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.52-4.58 (2H, m), 5.33 (2H, brs), 5.90-5.92 (1H, m), 5.99

(1H, s), 6.58-6.62 (2H, m), 7.07-7.09 (2H, m), 7.25-7.38 (5H, m), 7.48-7.52 (1H, m)。

應注意，NMR圖上並未觀察到NH-CH₂Ph之胺基上的質子出現。

[實例 129] 3-(3-(4-苯基胺基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

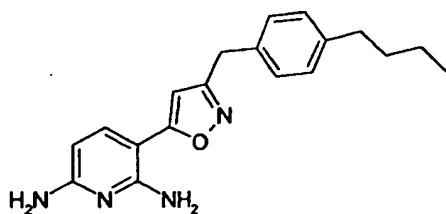


向製造實例 69-1-4 中所述之(4-苯基胺基-苯基)-乙羥肟醯氯(150 mg, 0.576 mmol)及製造實例 13-1-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(48.9 mg, 0.367 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(201 μL, 1.44 mmol)。室溫下攪拌此混合物6.5小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1~乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(107 mg, 52%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 3.96 (2H, s), 4.55 (2H, brs), 5.34 (2H, brs), 5.69 (1H, brs), 5.91-5.94 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.91-6.94 (1H, m), 7.03-7.07 (4H, m), 7.16-7.18 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.49-7.51 (1H, m)。

[實例 130] 3-(3-(4-丁基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-

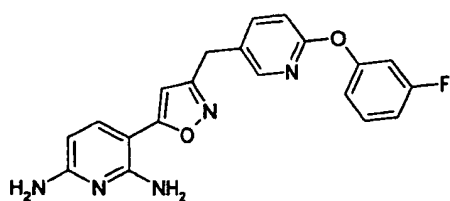
二胺



向製造實例 70-1-3 中所述之(4-丁基-苯基)-乙炔肼鹽氯(150 mg, 0.665 mmol)及製造實例 13-1-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(56.5 mg, 0.424 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(232 μ L, 1.66 mmol)。室溫下攪拌此混合物5小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1~乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(66 mg, 31%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.90-0.94 (3H, m), 1.30-1.40 (2H, m), 1.55-1.62 (2H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.55 (1H, brs), 5.34 (2H, brs), 5.91-5.93 (2H, m), 6.00 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.19(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.48-7.50 (1H, m)。

[實例 131] 3-(3-(6-(3-氟-苯氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

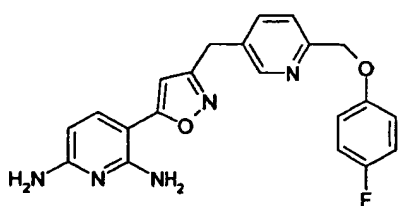


向製造實例 13-1-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(10

mg, 75 μmol)及製造實例71-1-4中所述之(6-(3-氟-苯氧基)-吡啶-3-基)-乙羥肟鹽氣(42 mg, 0.15 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中添加三乙胺(21 μL , 0.15 mmol), 在氮氣氛下於50°C攪拌1小時。室溫下將水添加至處於室溫之反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。分離有機層, 用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:甲醇=20:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(27 mg, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.98 (2H, s), 4.57 (2H, s), 5.33 (2H, s), 5.94 (1H, dd, $J=0.73, 8.2$ Hz), 6.01 (1H, s), 6.86-6.94 (4H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=2.6$ Hz)。

[實例132] 3-(3-(6-(4-氟-苯氧基甲基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

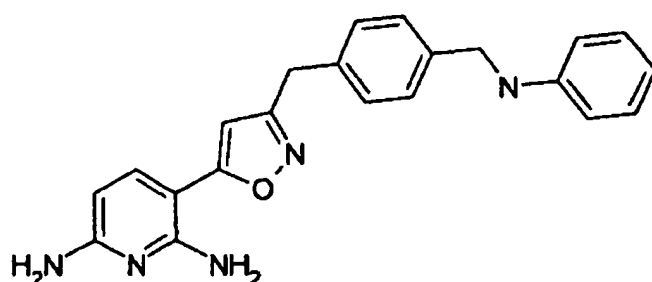


氮氣氛下, 向製造實例72-1-3中所述之2-(4-氟-苯氧基甲基)-5-(2-硝基-乙烯基)-吡啶(50.0 mg, 0.181 mmol)之甲醇(5.00 mL)溶液中添加甲醇鋰(13.7 mg, 0.362 mmol), 在室溫下攪拌30分鐘。減壓濃縮反應混合物, 並將無水二氯甲烷(4.00 mL)及無水四氫呋喃(2.00 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中, 將四氯化鈦(IV)(63.7 μL , 0.579

mmol)逐滴添加至反應混合物中，此後在0°C下攪拌系統40分鐘。於冰浴(0°C)中，將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥，且隨後過濾。減壓濃縮濾液以獲得粗產物(43.0 mg)。向製造實例13-1-3中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(4.00 mg, 0.030 mmol)及此粗產物(20.0 mg)之四氫呋喃(5.00 mL)溶液中添加三乙胺(12.5 μ L, 0.090 mmol)，室溫下攪拌2小時。室溫下將水添加至反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化殘餘物以獲得二-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(1.53 mg, 25.4%)。

MS m/e (ESI) 392.18 (MH⁺)。

[實例133] 3-(3-(4-苯基胺基甲基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



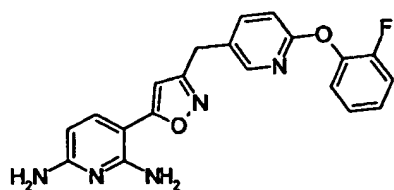
向製造實例73-1-6中所述之(4-苯基胺基甲基-苯基)-乙羥肼醯氯(150 mg, 0.546 mmol)及製造實例13-1-3中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(46.4 mg, 0.348 mmol)之四氫呋喃(3

mL)溶液中添加三乙胺(104 μ L, 0.748 mmol)。室溫下攪拌此混合物7小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1至1:2~乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(26 mg, 13%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, brs), 4.46 (2H, brs), 5.25 (2H, brs), 5.90-5.92 (1H, m), 5.99 (1H, s), 6.62-6.64 (2H, m), 6.69-6.73 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.25-7.27 (1H, m), 7.32-7.34(2H, m), 7.47-7.49(1H, m)。

應注意，NMR圖上未觀察到有來自NH- CH_2Ph 之胺基的質子出現。

[實例 134] 3-(3-(6-(2-氟-苯氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

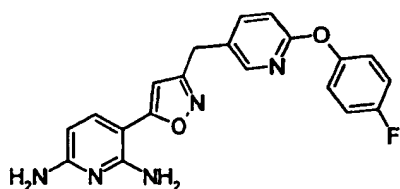


向製造實例 74-1-4 中所述之(6-(2-氟-苯氧基)-吡啶-3-基)-乙炔肟鹽氣(28 mg)與四氫呋喃(1 mL)之混合物中添加製造實例 13-1-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(10 mg, 0.075 mmol)及三乙胺(21 μ L, 0.15 mmol)，室溫下攪拌5小時。在相同溫度下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉

由NH矽膠管柱層析(僅乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(13 mg, 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.96 (2H, s), 4.50 (2H, brs), 5.27 (2H, brs), 5.93 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 5.99 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.16-7.23 (4H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=2.6$ Hz)。

[實例 135] 3-(3-(6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

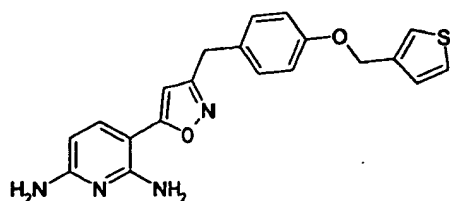


向製造實例 75-1-4 中所述之(6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基)-乙炔肟(25 mg)與四氫呋喃(1 mL)之混合物中添加製造實例 13-1-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(8 mg, 0.060 mmol)及三乙胺(17 μL , 0.12 mmol), 室溫下攪拌5小時。在相同溫度下將水添加至反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓濃縮。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(8.7 mg, 38%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO-d_6) δ (ppm): 3.95 (2H, s), 5.81 (2H, brs), 5.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.12 (2H, brs), 6.41 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.14-7.18 (2H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 8.12

(1H, d, J=2.6 Hz)。

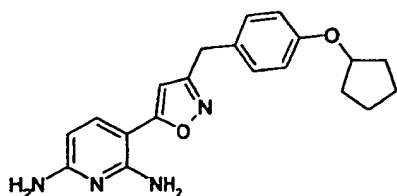
[實例 136] 3-(3-(4-(噻吩-3-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 77-1-4 中所述之(4-(噻吩-3-基甲氧基)-苯基)-乙羧肟醯氯(150 mg, 0.532 mmol)及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(45.2 mg, 0.339 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(185 μ L, 1.33 mmol)。室溫下攪拌此反應混合物 1.5 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1~乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(73 mg, 36%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.87 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 5.81-5.83 (1H, m), 6.11 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 6.94-6.96 (2H, m), 7.15-7.17 (1H, m), 7.20-7.22 (2H, m), 7.50-5.56 (3H, m)。

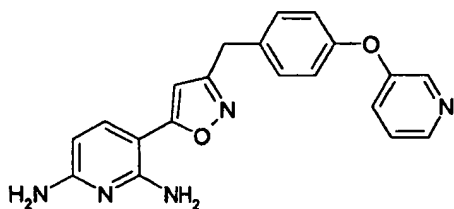
[實例 137] 3-(3-(4-環戊氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 78-1-4 中所述之 (4-環戊氧基-苯基)-乙炔肼鹽
 氯 (150 mg, 0.592 mmol) 及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔
 基-吡啶-2,6-二胺 (50.3 mg, 0.378 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL)
 溶液中添加三乙胺 (206 μ L, 1.48 mmol)。室溫下攪拌此反
 應混合物 1.5 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。
 分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓
 濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1~
 乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (64 mg, 31%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.56-1.58 (2H, m), 1.67-
 1.68 (4H, m), 1.88-1.89 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.76-4.77
 (1H, m), 5.79 (2H, brs), 5.81-5.84 (1H, m), 6.10 (2H, brs),
 6.34 (1H, s), 6.82-6.84 (2H, m), 7.17-7.19 (2H, m), 7.50-
 7.52 (1H, m)。

[實例 138] 3-(3-(4-(吡啶-3-基氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-
 吡啶-2,6-二胺

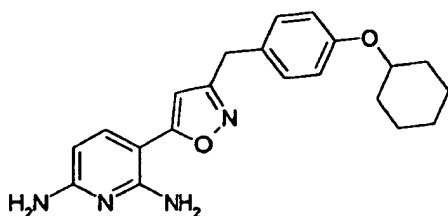


向製造實例 76-1-3 中所述之 3-(4-(2-硝基-乙基)-苯氧基)-
 吡啶 (819 mg, 3.35 mmol) 之甲醇 (10.0 mL) 溶液中添加甲醇

鋰(254 mg, 6.70 mmol), 在室溫下攪拌30分鐘。減壓濃縮反應混合物, 並將無水二氯甲烷(15.0 mL)及無水四氫呋喃(7.00 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中, 將氯化鈦(IV)(1.18 mL, 10.7 mmol)逐滴添加至反應混合物中, 此後在室溫下攪拌系統30分鐘。冰浴(0°C)中, 將碳酸氫鈉溶液及乙酸乙酯添加至反應混合物中, 並使混合物濾過矽藻土墊。用乙酸乙酯萃取濾液之有機層, 且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌該有機層, 用無水硫酸鎂乾燥, 並減壓濃縮濾液以得到粗產物(400 mg)。向製造實例13-1-3中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(40.0 mg, 0.300 mmol)及此粗產物(150 mg)之四氫呋喃(5.00 mL)溶液中添加三乙胺(125 μ L, 0.900 mmol), 60°C下攪拌3小時。室溫下將水添加至反應溶液中, 用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=3:1 \rightarrow 5:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(17.0 mg, 15.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CD_3OD) δ (ppm) : 3.96 (2H, s), 5.81 (2H, brs), 5.84 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.12 (2H, brs), 6.40 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.40-7.42 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.35-8.38 (2H, m)。

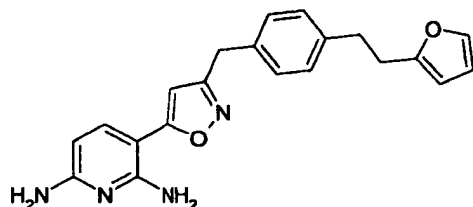
[實例139] 3-(3-(4-環己氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 79-1-4 中所述之(4-環己氧基-苯基)-乙羥肟醯氯(150 mg, 0.56 mmol)及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(47.6 mg, 0.357 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(195 μ L, 1.4 mmol)。室溫下攪拌此反應混合物 4 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1~乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(83 mg, 41%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 1.24-1.41 (3H, m), 1.46-1.52 (3H, m), 1.79-1.80 (2H, m), 1.97-1.99 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.18-4.24 (1H, b), 4.46 (2H, brs), 5.25 (2H, brs), 5.90-5.93 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.84-6.86 (2H, m), 7.16-7.18 (2H, m), 7.47-7.49 (1H, m)。

[實例 140] 3-(3-(4-(2-呋喃-2-基-乙基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

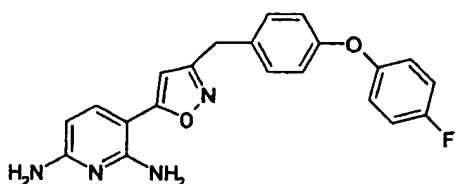


向製造實例 80-1-7 中所述之(4-(2-呋喃-2-基-乙基)-苯基)-乙羥肟醯氯(100 mg, 0.38 mmol)與四氫呋喃(3 mL)之

混合物中添加製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (25.3 mg, 0.19 mmol) 及三乙胺 (0.1 mL, 0.76 mmol)，室溫下攪拌 2 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並分離有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:1，隨後為乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (50 mg, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.88-2.98 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.47 (2H, brs), 5.26 (2H, brs), 5.91 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 5.97 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 5.99 (1H, s), 6.27 (1H, dd, $J=2.0, 3.2$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

[實例 141] 3-(3-(4-(4-氟-苯氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



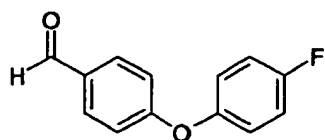
室溫下，於氮氣氛下向製造實例 141-1-3 中所述之 (4-(4-氟-苯氧基)-苯基)-乙羥肟鹽酸 (290 mg, 1.04 mmol) 及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (40.0 mg, 0.300 mmol) 之四氫呋喃 (5.00 mL) 溶液中添加三乙胺 (105 μL , 0.750 mmol)，室溫下攪拌 16 小時。室溫下將水添加至處於室溫之反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶

劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=3:1→乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(38.1 mg, 33.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.94 (2H, s), 5.81 (2H, brs), 5.83 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.12 (2H, brs), 6.39 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.03-7.06 (2H, m), 7.19-7.24 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=8.0$ Hz)。

如下合成起始物質(4-(4-氟-苯氧基)-苯基)-乙羧酐。
氣。

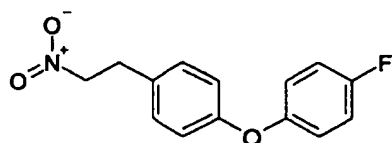
[製造實例 141-1-1] 4-(4-氟-苯氧基)-苯甲醛



向 4-氟苯酚(5.00 g, 44.6 mmol)及 4-氟苯甲醛(4.00 mg, 32.2 mmol)之 N,N -二甲基甲醯胺(40.0 mL)溶液中添加碳酸鉀(13.4 g, 96.6 mmol), 80°C 下攪拌 21 小時。隨後, 將反應溶液冷卻至室溫, 將水添加於其中, 並用乙酸乙酯萃取反應溶液。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:15→1:10)純化殘餘物以獲得標題化合物(6.60 g, 90.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm) : 7.02-7.11 (6H, m), 7.85 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.91 (1H, s)。

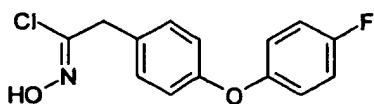
[製造實例 141-1-2] 4-(4-氟-苯氧基)-1-(2-硝基-乙基)-苯



室溫下，於氮氣氛下向製造實例 141-1-1 中所述之 4-(4-氟-苯氧基)-苯甲醛 (3.00 g, 48.4 mmol) 之乙酸 (30.0 mL) 溶液中添加硝基甲烷 (4.03 g, 66.0 mmol) 及乙酸銨 (2.03 g, 26.4 mmol)，110°C 下攪拌 4 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以得到粗產物 (3.4 g)。在適當冷卻下，於室溫下向此粗產物 (3.4 g) 及乙酸 (3.00 mL) 之二甲亞砷 (30.0 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (793 mg, 21.0 mmol)，室溫下攪拌 30 分鐘。隨後，在適當冷卻下，於室溫下逐滴添加水。用乙酸乙酯萃取反應混合物，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:3→1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.80 g, 52.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.21 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.84 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.03-7.06 (2H, m), 7.22 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.4$ Hz)。

[製造實例 141-1-3] 4-(4-氟-苯氧基)-苯基)-乙羥肟鹽氣

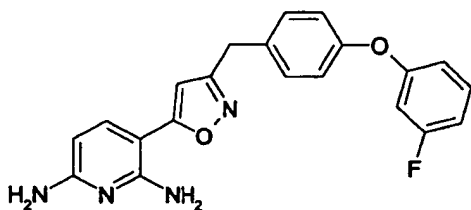


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 141-1-2 中所述之 4-(4-氟-苯氧基)-1-(2-硝基-乙基)-苯 (500 mg, 1.91 mmol) 之甲醇 (20.0 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (145 mg, 3.82 mmol)，在室溫

下攪拌30分鐘。減壓濃縮反應混合物，並將無水二氯甲烷(20.0 mL)及無水四氫呋喃(5.00 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(525 μ L, 4.78 mmol)逐滴添加至反應混合物中，此後在室溫下攪拌系統30分鐘。於冰浴(0°C)中，將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並分離有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥且隨後過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(500 mg, 93.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.80 (2H, s), 6.95-6.97 (2H, m), 7.05-7.08 (2H, m), 7.21-7.27 (4H, m), 11.73 (1H, s)。

[實例 142] 3-(3-(4-(3-氟-苯氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

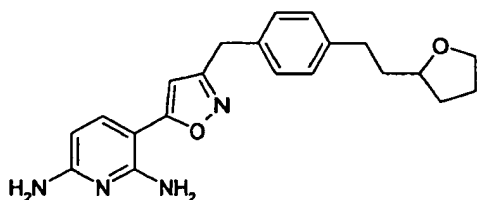


室溫下，向製造實例 81-1-2 中所述之(4-(3-氟-苯氧基)-苯基)-乙脛肟醯氯(210 mg, 0.622 mmol)及製造實例 13-1-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(30.0 mg, 0.225 mmol)之四氫呋喃(5.00 mL)溶液中添加三乙胺(94.1 μ L, 0.675 mmol)，室溫下攪拌30分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管

柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(29.0 mg, 34.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.97 (2H, s), 5.81 (2H, brs), 5.84 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.12 (2H, brs), 6.41 (1H, s), 6.79-6.81 (1H, m), 6.84-6.87 (1H, m), 6.93-6.98 (1H, m), 7.03 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

[實例 143] 3-(3-(4-(2-四氫呋喃-2-基)-乙基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

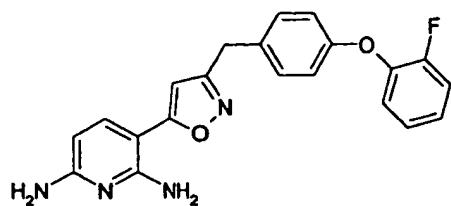


向製造實例 82-1-6 中所述之(4-(2-四氫呋喃-2-基-乙基)-苯基)-乙羥肟鹽酸(145 mg, 0.54 mmol)與四氫呋喃(3 mL)之混合物中添加製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(36 mg, 0.27 mmol)及三乙胺(0.15 mL, 1.08 mmol), 室溫下攪拌 2 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中, 並分離有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:1, 隨後為乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(76 mg, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 1.40-1.55 (1H, m), 1.70-2.00 (5H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 3.91 (2H,

s), 4.47 (2H, brs), 5.26 (2H, brs), 5.91 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.99(1H, s), 7.16 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.47 (1H, d, J=8.4 Hz)。

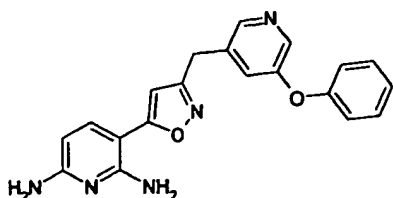
[實例 144] 3-(3-(4-(2-氟-苯氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



室溫下，向製造實例 83-1-3 中所述之 (4-(2-氟-苯氧基)-苯基)-乙炔肼醯氯 (210 mg, 0.622 mmol) 及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (30.0 mg, 0.225 mmol) 之四氫呋喃 (5.00 mL) 溶液中添加三乙胺 (94.1 μ L, 0.675 mmol)，室溫下攪拌 16 小時。室溫下將水添加至處於室溫之反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (41.7 mg, 49.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.94 (2H, s), 5.81 (2H, brs), 5.82-5.85 (1H, m), 6.12 (2H, brs), 6.39 (1H, s), 6.92-6.95 (2H, m), 7.13-7.24 (3H, m), 7.30-7.32 (2H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m)。

[實例 145] 3-(3-(5-苯氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

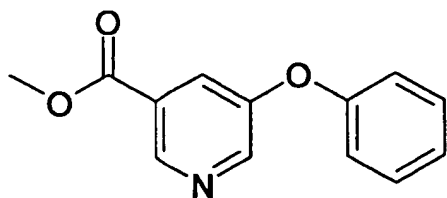


向製造實例 145-1-4 中所述之 3-(2-硝基-乙基)-5-苯氧基-吡啶 (210 mg, 0.860 mmol) 之甲醇 (5 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (65 mg, 1.72 mmol)，在室溫下攪拌 25 分鐘。減壓濃縮反應混合物。氮氣氛下，向此殘餘物於四氫呋喃 (5 mL) 及二氯甲烷 (5 mL) 中之懸浮液中添加四氯化鈦 (IV) (236 μ L, 2.15 mmol)，在 0 $^{\circ}$ C 下攪拌 50 分鐘。0 $^{\circ}$ C 下，將碳酸氫鈉添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。向此殘餘物之四氫呋喃 (4 mL) 溶液中添加製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (15 mg, 0.11 mmol) 及三乙胺 (240 μ L, 1.72 mmol)，於 50 $^{\circ}$ C 攪拌 1 小時 15 分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 純化殘餘物以獲得二-三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (5.6 mg, 1.1%)。

MS m/e (ESI) (MH^+) 360.02 (MH^+)。

如下合成起始物質 3-(2-硝基-乙基)-5-苯氧基-吡啶。

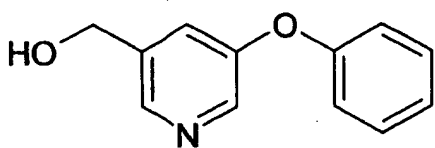
[製造實例 145-1-1] 5-苯氧基-菸鹼酸甲酯



0°C 下，向 5-羥基-菸鹼酸甲酯 (903 mg, 5.90 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之溶液中添加二苯基氯化銣 (1.87 g, 5.90 mmol) 及第三丁醇鉀 (662 mg, 5.90 mmol)，室溫下攪拌 2 小時 30 分鐘。將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.11 g, 82%)。

¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm): 3.93 (3H, s), 7.04-7.06 (2H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.39-7.43 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J=1.7, 2.9 Hz), 8.57 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.95 (1H, d, J=1.7 Hz)。

[製造實例 145-1-2] (5-苯氧基-吡啶-3-基)-甲醇

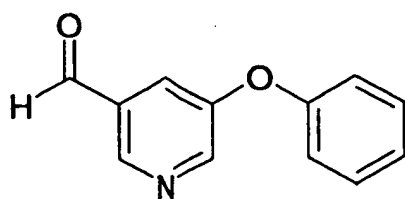


0°C 下，向氫化鋁鋰 (689 mg, 14.5 mmol, 純度: 80%) 於四氫呋喃 (20 mL) 中之懸浮液中添加製造實例 145-1-1 中所述之 5-苯氧基-菸鹼酸甲酯 (1.11 g, 4.84 mmol)，在室溫下攪拌 20 分鐘。0°C 下，首先將水 (689 μL)、隨後 5 N 氫氧化鈉水溶液 (689 μL) 且隨後水 (2.07 mL) 添加至反應混合物中，使其濾過矽藻土墊。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠

管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(756 mg, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 1.77 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 4.73 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.03-7.06 (2H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.32-7.33 (1H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 8.33-8.34 (2H, m)。

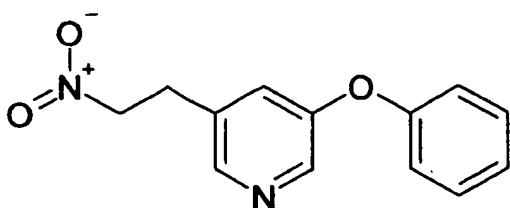
[製造實例 145-1-3] 5-苯氧基-吡啶-3-甲醛



向製造實例 145-1-2 中所述之(5-苯氧基-吡啶-3-基)-甲醇(756 mg, 3.76 mmol)之二氯甲烷(20 mL)溶液中添加二氧化錳(IV)(3.27 g, 37.6 mmol)，在室溫下攪拌2小時。藉由濾過矽藻土墊移除不可溶物質，此後減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1至1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(607 mg, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 7.06-7.08 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J=1.7, 2.9$ Hz), 8.66 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 10.1 (1H, s)。

[製造實例 145-1-4] 3-(2-硝基-乙基)-5-苯氧基-吡啶

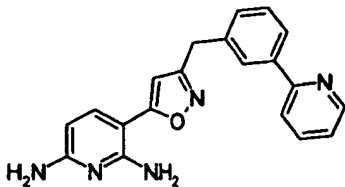


向製造實例 145-1-3 中所述之 5-苯氧基-吡啶-3-甲醛(607

mg, 3.05 mmol)之乙酸(15 mL)溶液中添加硝基甲烷(826 μL , 15.3 mmol)及乙酸銨(470 mg, 6.10 mmol), 在氮氣氛下於 100°C 攪拌3小時。室溫下將水添加至處於室溫之反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。分離有機層, 用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。向此殘餘物於二甲亞砜(10 mL)及乙酸(1 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(182 mg, 4.58 mmol), 室溫下攪拌20分鐘。在適當冷卻下, 於室溫下將碳酸氫鈉及水添加至反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。分離有機層, 用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(210 mg, 28%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.34 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.65 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 7.05-7.07 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.44-7.48 (2H, m), 8.23-8.24 (2H, m)。

[實例 146] 3-(3-(3-吡啶-2-基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

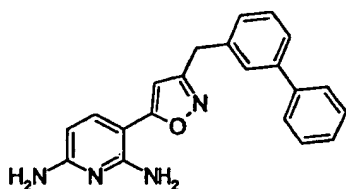


向製造實例 84-1-3 中所述之(3-(吡啶-2-基)-苯基)-乙脛脲醯氯(50 mg)與四氫呋喃(2 mL)之混合物中添加製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(6.0 mg, 0.045

mmol)及三乙胺(38 μ L, 0.27 mmol)，室溫下攪拌2小時。在相同溫度下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物之粗產物。隨後，藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化殘餘物以獲得二-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(3.7 mg, 14%)。

MS m/e (ESI) 344.24 (MH^+)。

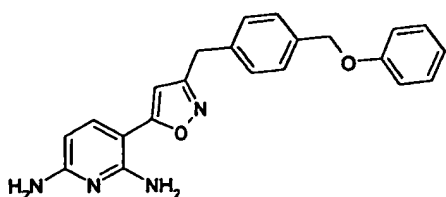
[實例 147] 3-(3-聯苯-3-基甲基-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 85-1-3 中所述之聯苯-3-基-乙炔肼醯氯(60 mg)與四氫呋喃(3 mL)之混合物中添加製造實例 13-1-3 中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(15 mg, 0.11 mmol)及三乙胺(94 μ L, 0.68 mmol)，室溫下攪拌2小時。在相同溫度下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物之粗產物。隨後，藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化殘餘物以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物(32 mg, 62%)。

MS m/e (ESI) 343.18 (MH^+)。

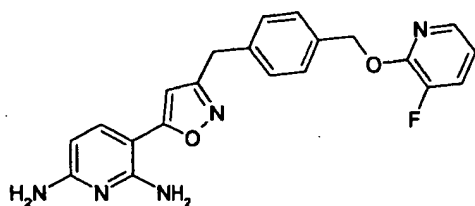
[實例 148] 3-(3-(4-苯氧基甲基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 86-1-5 中所述之 (4-苯氧基甲基-苯基)-乙羥肟
 醯氯 (150 mg, 0.545 mmol) 及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙
 炔基-吡啶-2,6-二胺 (46.3 mg, 0.348 mmol) 之四氫呋喃 (3
 mL) 溶液中添加三乙胺 (104 μ L, 0.747 mmol), 室溫下攪拌
 1 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機
 層, 用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並
 過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯)
 純化殘餘物以獲得標題化合物 (45 mg, 22%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.03 (2H, s), 4.46 (2H, brs),
 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, brs), 5.91-5.93 (1H, m), 5.99 (1H, s),
 6.97-6.99 (3H, m), 7.26-7.32 (4H, m), 7.40-7.42 (2H, m),
 7.47-7.49 (1H, m)。

[實例 149] 3-(3-(4-(3-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-異噁
 唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



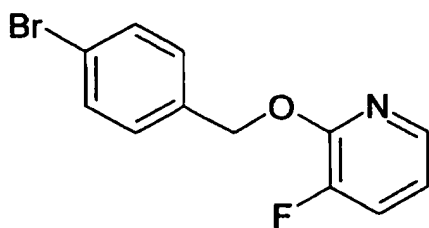
向製造實例 149-1-4 中所述之 (4-(3-氟-吡啶-2-基氧基甲

基)-苯基)-乙羥肟鹽氣(33 mg, 0.11 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中添加製造實例13-1-3中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(10 mg, 75 μ mol)及三乙胺(21 μ L, 0.15 mmol), 於50°C及氮氣氛下攪拌2小時25分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。分離有機層, 用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:甲醇=20:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(27 mg, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97 (2H, s), 5.23 (2H, s), 5.80(2H, s), 5.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.11 (2H, s), 6.39 (1H, s), 7.35 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=4.6, 8.2$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=1.6, 8.4$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz)。

如下合成起始物質(4-(3-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙羥肟鹽氣。

[製造實例149-1-1] 2-(4-溴-苯甲氧基)-3-氟-吡啶

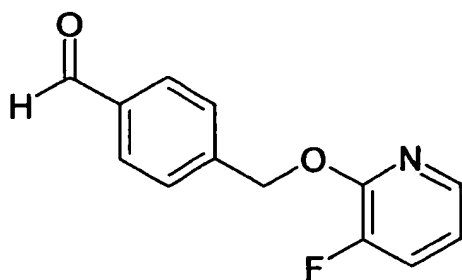


向(4-溴-苯基)-甲醇(1.56 g, 8.34 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)溶液中添加氫化鈉(401 mg, 8.35 mmol, 50%於油中), 在室溫下攪拌5分鐘。隨後將2-氟-3-氟吡啶(967 mg, 7.35 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液添加至此

混合物中，於室溫下攪拌1小時10分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.03 g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 5.13 (2H, s), 7.17 (1H, dd, $J=4.4, 8.1$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=2.0, 8.1$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J=2.0, 4.4$ Hz)。

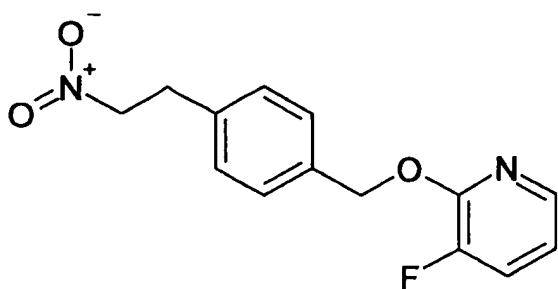
[製造實例 149-1-2] 4-(3-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛



-78°C 下，於氮氣氛下向製造實例 149-1-1 中所述之 2-(4-溴-苯甲氧基)-3-氟-吡啶(2.03 g, 7.20 mmol) 之四氫呋喃(40 mL) 溶液中添加正丁基鋰(5.04 mL, 1.6 M 己烷溶液, 7.92 mmol)，於 -78°C 下攪拌 45 分鐘。隨後，於 -78°C 下將 N,N-二甲基甲醯胺(725 μL , 9.36 mmol) 添加至反應混合物中，於溫度升至室溫之同時攪拌 1 小時 10 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(887 mg, 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 5.26 (2H, s), 7.17-7.26 (2H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.94 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J=1.8, 4.4$ Hz), 10.0 (1H, s)。

[製造實例 149-1-3] 3-氟-2-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶

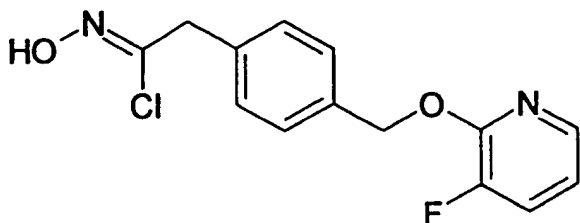


向製造實例 149-1-2 中所述之 4-(3-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛 (887 mg, 3.84 mmol) 之乙酸 (20 mL) 溶液中添加硝基甲烷 (1.04 mL, 19.2 mmol) 及乙酸銨 (592 mg, 7.68 mmol)， 100°C 下於氮氣氛下攪拌 4 小時 30 分鐘。 0°C 下，將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。向此殘餘物於二甲亞砜 (20 mL) 及乙酸 (1 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (291 mg, 7.68 mmol)，室溫下攪拌 30 分鐘。在適當冷卻下，於室溫下將碳酸氫鈉及水添加至反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (674 mg, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.33 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.62

(2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.15 (2H, s), 7.16 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 7.23-7.25 (2H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J=1.6, 4.4$ Hz)。

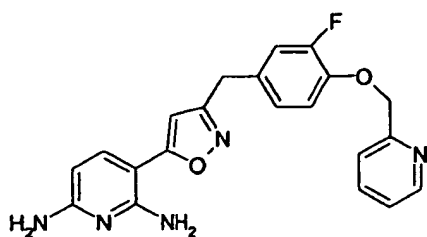
[製造實例 149-1-4] (4-(3-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙脛肟鹽



向製造實例 149-1-3 中所述之 3-氟-2-(4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶 (674 mg, 2.44 mmol) 之甲醇 (10 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (185 mg, 4.87 mmol)，在室溫下攪拌 5 分鐘。減壓濃縮反應混合物。-78°C 下，於氮氣氛下向此殘餘物於四氫呋喃 (10 mL) 及二氯甲烷 (10 mL) 中之懸浮液中添加四氯化鈦 (IV) (590 μ L, 5.37 mmol)，在 0°C 下攪拌 1 小時。0°C 下，將水添加至反應混合物中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥且隨後用中性矽膠過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (629 mg, 88%)。無需任何進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.82 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.17 (1H, ddd, $J=0.4, 4.8, 8.0$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.64 (1H, s), 8.01 (1H, dd, $J=1.7, 4.6$ Hz)。

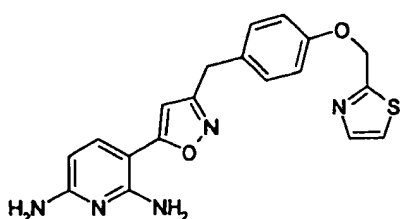
[實例 150] 3-(3-(3-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



氮氣氛下，向製造實例 87-1-3 中所述之 2-(2-氟-4-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)-吡啶 (500 mg, 1.81 mmol) 之甲醇 (20.0 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (137 mg, 3.61 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。減壓濃縮反應混合物，並將二氯甲烷 (15.0 mL) 及無水四氫呋喃 (7.00 mL) 添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴 (-78°C) 中，將氯化鈦 (IV) (656 μ L, 5.97 mmol) 逐滴添加至反應混合物中，且在室溫下攪拌 30 分鐘。冰浴 (0°C) 中，將碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯添加至反應混合物中，使其濾過矽藻土墊。用乙酸乙酯萃取濾液之有機層，且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌該有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得粗產物 (300 mg)。室溫下，向此粗產物 (150 mg) 及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (30.0 mg, 0.225 mmol) 之四氫呋喃 (5.00 mL) 溶液中添加三乙胺 (94.1 μ L, 0.675 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時。將水添加至反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=2:1 \rightarrow 10:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (35.0 mg, 39.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.90 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.80 (2H, brs), 5.83 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.12 (2H, brs), 6.38 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.15-7.23 (2H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.85 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)。

[實例 151] 3-(3-(4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

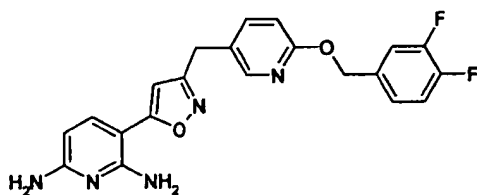


向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (50 mg, 0.18 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (35.4 μL , 0.18 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。向此固體於 N,N -二甲基甲醯胺 (1 mL) 中之懸浮液中添加製造實例 88-1-2 中所述之 2-氯甲基-噻唑 (28.4 mg, 0.21 mmol) 之 N,N -二甲基甲醯胺 (1 mL) 溶液， 60°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫，且隨後使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (43.0 mg, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.89 (2H, s), 5.41 (2H, s),

5.79 (2H, brs), 5.82 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.11 (2H, brs), 6.35 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.77 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.83 (1H, d, J=3.2 Hz)。

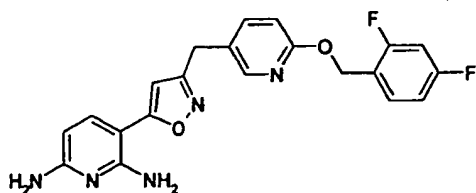
[實例 152] 3-(3-(6-(3,4-二氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



根據與實例 3 之方法類似之方法使用製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (40 mg, 0.30 mmol) 及製造實例 89-1-1 中所述之 (6-(3,4-二氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基)-乙羥肟醯氯 (140 mg, 0.45 mmol) 獲得標題化合物 (90 mg, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.92 (2H, s), 5.31 (2H, s), 5.81 (2H, brs), 5.83 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz), 6.12 (2H, brs), 6.40 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.39-7.47 (1H, m), 7.48-7.56 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.14 (1H, s)。

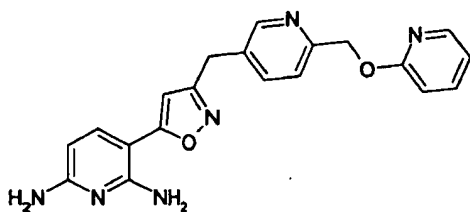
[實例 153] 3-(3-(6-(2,4-二氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



根據與實例 12 之方法類似之方法使用製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (30 mg, 0.23 mmol) 及製造實例 90-1-1 中所述之 (6-(2,4-二氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基)-乙羥肟醯氯 (110 mg, 0.34 mmol) 獲得標題化合物 (62 mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.92 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.81 (2H, brs), 5.83 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.12 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.07-7.14 (1H, m), 7.25-7.33 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.56-7.64 (1H, m), 7.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=2.0$ Hz)。

[實例 154] 3-(3-(6-吡啶-2-基氧基甲基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



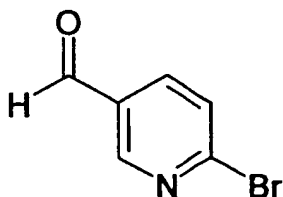
向製造實例 154-1-8 中所述之 (6-(吡啶-2-基氧基甲基)-吡啶-3-基)-乙羥肟醯氯 (24 mg) 之四氫呋喃 (2 mL) 溶液中添加製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (5.0 mg, 38 μmol) 及三乙胺 (13 μL , 94 μmol)， 50°C 下攪拌 1 小時。將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過

濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:甲醇=20:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(8.2 mg, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.03 (2H, s), 4.53 (2H, s), 5.28 (2H, s), 5.50 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.00 (1H, s), 6.85-6.91 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.58-7.62 (2H, m), 8.14-8.16 (1H, m), 8.58 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

如下合成起始物質(6-(吡啶-2-基氧基甲基)-吡啶-3-基)-乙羧酐醯氯。

[製造實例 154-1-1] 6-溴-吡啶-3-甲醛

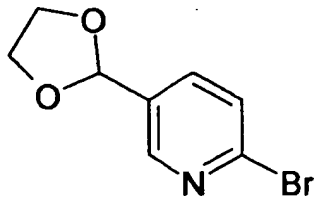


-78°C 下，於氮氣氛下向 2,5-二溴吡啶(3.00 g, 12.7 mmol)之乙醚(60 mL)溶液中添加正丁基鋰(7.99 mL, 1.6 M 己烷溶液, 12.7 mmol), -78°C 下攪拌 50 分鐘。隨後將 N,N-二甲基甲醯胺(1.18 mL, 15.2 mmol)添加至混合物中，於溫度逐漸升至室溫之同時攪拌 35 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=3:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.56 g, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 7.69 (1H, dd, $J=0.73, 8.2$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.2$ Hz), 8.84 (1H, dd, $J=0.73, 2.4$ Hz),

10.1(1H, s)。

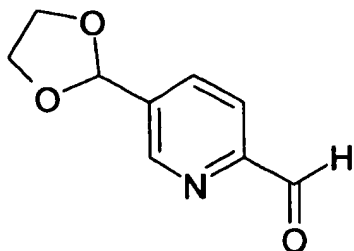
[製造實例 154-1-2] 2-溴-5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡啶



向製造實例 154-1-1 中所述之 6-溴-吡啶-3-甲醛 (5.0 g, 27 mmol) 之甲苯 (100 mL) 溶液中添加乙二醇 (3.0 mL, 54 mmol) 及單水合對甲苯磺酸 (512 mg, 2.7 mmol)，在氮氣氛下使其回流 3 小時 40 分鐘。將碳酸氫鈉及水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (6.0 g, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.03-4.13 (4H, m), 5.83 (1H, s), 7.49-7.52 (1H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 8.46 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

[製造實例 154-1-3] 5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡啶-2-甲醛

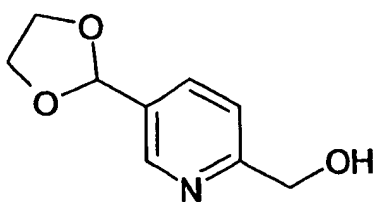


-78°C 下，於氮氣氛下向製造實例 154-1-2 中所述之 2-溴-5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡啶 (4.77 g, 20.7 mmol) 之四氫呋喃 (100 mL) 溶液中添加正丁基鋰 (14.3 mL, 1.6 M 己烷溶液，

22.8 mmol), 於 -78°C 下攪拌 20 分鐘。隨後, 將 N,N-二甲基甲醯胺 (1.92 mL, 24.8 mmol) 添加至反應混合物中, 於溫度升至室溫之同時攪拌 15 分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。分離有機層, 用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.73 g, 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.07-4.16 (4H, m), 5.94 (1H, s), 7.98 (2H, s), 8.88 (1H, s), 10.1 (1H, s)。

[製造實例 154-1-4] (5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡啶-2-基)-甲醇

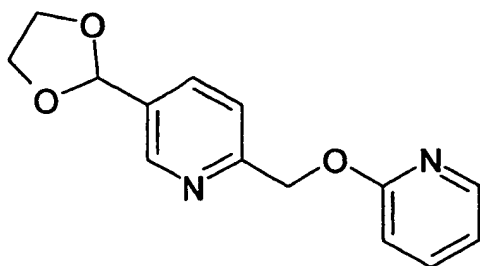


向製造實例 154-1-3 中所述之 5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡啶-2-甲醛 (1.73 g, 9.66 mmol) 之乙醇 (20 mL) 及四氫呋喃 (20 mL) 溶液中添加硼氫化鈉 (731 mg, 19.3 mmol), 在室溫下攪拌 25 分鐘。將水添加至反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。分離有機層, 用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:2) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.37 g, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.65 (1H, s), 4.05-4.16 (4H, m), 4.78 (2H, s), 5.87 (1H, s), 7.26-7.28 (1H, m), 7.80 (1H, dd),

$J=2.0, 8.1$ Hz), 8.65 (1H, d, $J=2.0$ Hz)。

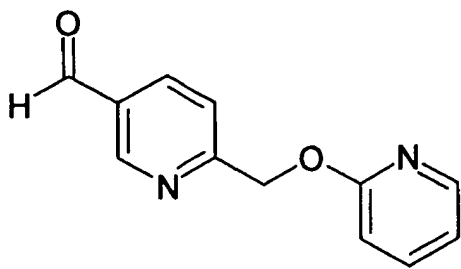
[製造實例 154-1-5] 5-[1,3]二氧戊環-2-基-2-(吡啶-2-基氧基甲基)-吡啶



向製造實例 154-1-4 中所述之 (5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡啶-2-基)-甲醇 (1.37 g, 7.56 mmol) 之 N,N -二甲基甲醯胺 (40 mL) 溶液中添加氫化鈉 (333 mg, 8.32 mmol, 60% 於油中)，在 0°C 下攪拌 5 分鐘。接下來，將 2-氟吡啶 (716 μL , 8.32 mmol) 添加至反應混合物中，在 50°C 下攪拌 45 分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯 = 2:1 至 1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.51 g, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.04-4.15 (4H, m), 5.53 (2H, s), 5.87 (1H, s), 6.86-6.91 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.58-7.63 (1H, m), 7.79 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 8.14-8.16 (1H, m), 8.70 (1H, d, $J=2.0$ Hz)。

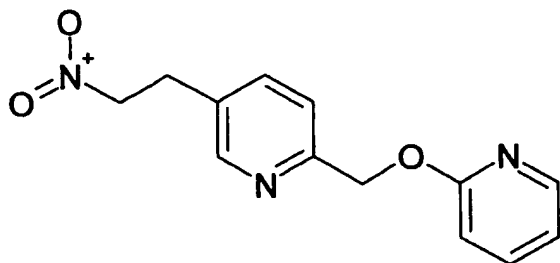
[製造實例 154-1-6] 6-(吡啶-2-基氧基甲基)-吡啶-3-甲醛



向製造實例 154-1-5 中所述之 5-[1,3]二氧戊環-2-基-2-(吡啶-2-基氧基甲基)-吡啶 (1.51 g, 5.85 mmol) 於四氫呋喃 (15 mL) 及二甲亞碸 (10 mL) 中之溶液中添加 5 N 氫氯酸水溶液 (3 mL)，室溫下攪拌 25 分鐘且隨後於 60°C 下再攪拌 1 小時 20 分鐘。室溫下將 5 N 氫氧化鈉水溶液添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (603 mg, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 5.61 (2H, s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.26-7.66 (2H, m), 8.12-8.14 (1H, m), 8.17 (1H, dd, $J=2.0, 8.1$ Hz), 9.05 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 10.1 (1H, s)。

[製造實例 154-1-7] 5-(2-硝基-乙基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)-吡啶

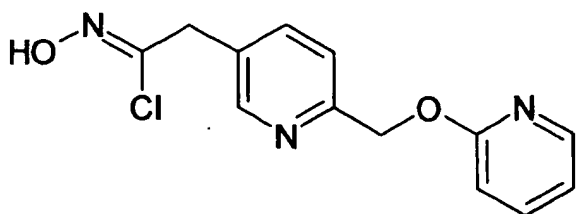


向製造實例 154-1-6 中所述之 6-(吡啶-2-基氧基甲基)-吡啶-3-甲醛 (504 mg, 2.35 mmol) 之乙酸 (20 mL) 溶液中添加

硝基甲烷 (635 μL , 11.8 mmol) 及 乙酸銨 (363 mg, 4.71 mmol)，在氮氣氛下於 100°C 攪拌 4 小時。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。向此殘餘物於二甲亞砜 (25 mL) 及乙酸 (2.5 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (178 mg, 4.71 mmol)，室溫下攪拌 25 分鐘。室溫下將碳酸氫鈉及水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (93 mg, 15%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.38 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.66 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.83 (2H, s), 6.90-6.96 (2H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 7.78 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=1.2$ Hz)。

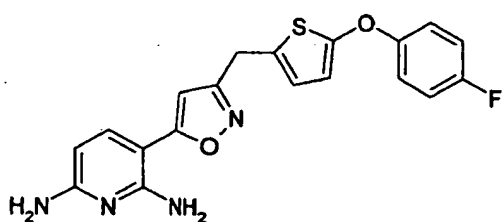
[製造實例 154-1-8] (6-(吡啶-2-基氧基甲基)-吡啶-3-基)-乙脛肟鹽



向製造實例 154-1-7 中所述之 5-(2-硝基-乙基)-2-(吡啶-2-基氧基甲基)-吡啶 (93 mg, 0.36 mmol) 之甲醇 (5 mL) 溶液中添加甲醇鋰 (27 mg, 0.72 mmol)，在室溫下攪拌 5 分鐘。減壓濃縮反應混合物。 -78°C 下，於氮氣氛下向此殘餘物於

四氫呋喃 (3 mL) 及二氯甲烷 (3 mL) 中之懸浮液中添加四氯化鈦 (IV) (87 μ L, 0.79 mmol)，在 0 $^{\circ}$ C 下攪拌 2 小時。-78 $^{\circ}$ C 下添加更多四氯化鈦 (IV) (50 μ L, 0.46 mmol)，在 0 $^{\circ}$ C 下攪拌 3 小時。0 $^{\circ}$ C 下，將水添加至反應混合物中，隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥且隨後過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (24 mg)。無需任何進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

[實例 155] 3-(3-(5-(4-氟-苯氧基)-噻吩-2-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

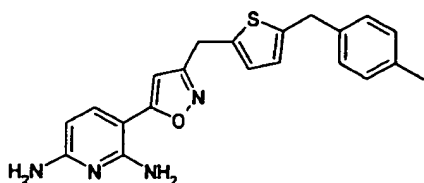


室溫下，向製造實例 91-1-4 中所述之 (5-(4-氟-苯氧基)-噻吩-2-基)-乙羥肱鹽 (250 mg, 0.875 mmol) 及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (50.0 mg, 0.376 mmol) 之四氫呋喃 (5.00 mL) 溶液中添加三乙胺 (157 μ L, 1.27 mmol)，60 $^{\circ}$ C 下攪拌 3 小時。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=2:1 \rightarrow 3:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (20.9 mg, 14.5%)。

1 H-NMR 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.09 (2H, s), 5.82 (2H,

brs), 5.84 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.14 (2H, brs), 6.44 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.75 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.13-7.16 (2H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=8.0 Hz)。

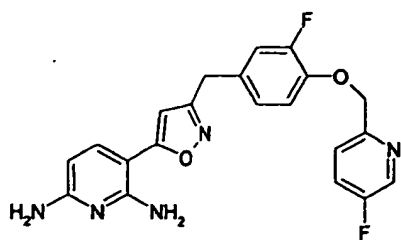
[實例 156] 3-(3-(5-(4-甲基-苯甲基)-噻吩-2-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



室溫下，向製造實例 92-1-5 中所述之 (5-(4-甲基-苯甲基)-噻吩-2-基)-乙炔肼鹽氣 (250 mg, 0.894 mmol) 及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (50.0 mg, 0.376 mmol) 之四氫呋喃 (5.00 mL) 溶液中添加三乙胺 (157 μ L; 1.13 mmol)，60 $^{\circ}$ C 下攪拌 30 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=2:1 \rightarrow 3:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (49.8 mg, 35.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.25 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.07 (2H, s), 5.80 (2H, brs), 5.83 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.13 (2H, brs), 6.39 (1H, s), 6.69 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.78 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.08-7.13 (4H, m), 8.09 (1H, d, J=8.4 Hz)。

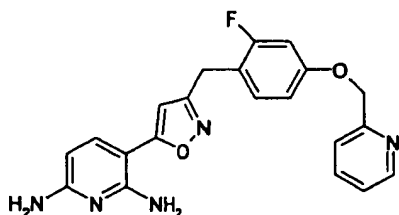
[實例 157] 3-(3-(3-氟-4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



室溫下，向製造實例 94-1-3 中所述之(3-氟-4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-乙羥肟鹽氣(170 mg, 0.554 mmol)及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(40.0 mg, 0.300 mmol)之四氫呋喃(5.00 mL)溶液中添加三乙胺(125 μ L, 0.900 mmol)，室溫下攪拌 30 分鐘。室溫下將水添加至反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1 \rightarrow 3:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(59.0 mg, 48.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.90 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.80 (2H, brs), 5.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.11 (1H, brs), 6.38 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.19-7.22 (2H, m), 7.51 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.59-7.62 (1H, m), 7.76-7.81 (1H, m), 8.58 (1H, d, $J=2.8$ Hz)。

[實例 158] 3-(3-(2-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

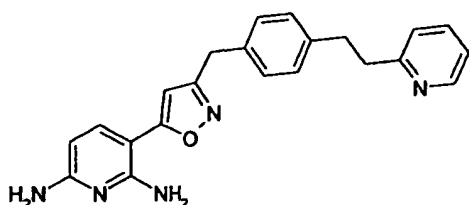


向製造實例 95-1-3 中所述之 2-(3-氟-4-(2-硝基-乙基)-苯

氧基甲基)-吡啶(400 mg, 1.45 mmol)之甲醇(20.0 mL)溶液中添加甲醇鋰(110 mg, 2.90 mmol)，在室溫下攪拌30分鐘。減壓濃縮反應混合物，並將無水二氯甲烷(20.0 mL)及無水四氫呋喃(10.0 mL)添加至殘餘物中。於乾冰-乙醇浴(-78°C)中，將氯化鈦(IV)(510 µL, 4.64 mmol)逐滴添加至反應混合物中，在室溫下攪拌60分鐘。於冰浴(0°C)中，將水、乙酸乙酯及四氫呋喃添加至反應混合物中，並用乙酸乙酯萃取有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，用無水硫酸鎂乾燥且隨後過濾。減壓濃縮濾液以獲得粗產物(360 mg)。室溫下，向製造實例13-1-3中所述之3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(40.0 mg, 0.300 mmol)及此粗產物(180 mg)之四氫呋喃(5.00 mL)溶液中添加三乙胺(125 µL, 0.900 mmol)，於室溫下攪拌2小時。室溫下將水添加至反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH₂矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1→3:1)純化殘餘物，且隨後藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)進一步純化以獲得二-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(3.20 mg, 1.72%)。

MS m/e (ESI) 392.19 (MH⁺)。

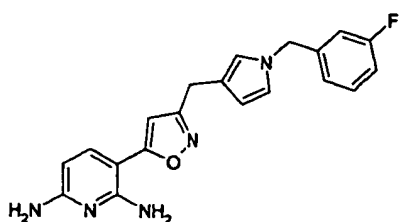
[實例159] 3-(3-(4-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 93-1-8 中所述之 (4-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯基)-乙羧肟鹽氫氨酸鹽 (780 mg, 2.51 mmol) 與二甲基甲醯胺 (10 mL) 之混合物中添加製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (96 mg, 0.721 mmol) 及三乙胺 (1.05 mL, 7.53 mmol)，室溫下攪拌 3 小時。將水及乙酸乙酯添加至反應混合物中，並分離有機層。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌此有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=4:6，隨後為乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (80 mg, 30%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.00-3.10 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.46 (2H, brs), 5.25 (2H, brs), 5.91 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 5.99 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J=6.0, 7.6$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=6.0$ Hz)。

[實例 160] 3-(3-(1-(3-氟-苯基)-1H-吡咯-3-基)-4-乙基)-吡啶-2,6-二胺

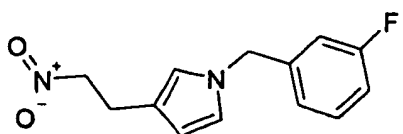


根據與製造實例 57-1-3 之方法類似之方法使用製造實例 160-1-1 中所述之 1-(3-氟-苯甲基)-3-(2-硝基-乙基)-1H-吡咯 (1.7 g, 6.9 mmol) 獲得 1-(3-氟-苯甲基)-1H-吡咯-3-基)-乙羥肼鹽氣 (1.1 g)。根據與實例 12 之方法類似之方法使用製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (40 mg, 0.30 mmol) 及上文所提及之 1-(3-氟-苯甲基)-1H-吡咯-3-基)-乙羥肼鹽氣 (400 mg, 1.5 mmol) 獲得標題化合物 (4.7 mg, 4.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.71 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.77 (2H, brs), 5.83 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 5.99 (1H, dd, $J=2.0$, 2.0 Hz), 6.09 (2H, brs), 6.35 (1H, s), 6.72 (1H, dd, $J=2.0$, 2.0 Hz), 6.77 (1H, dd, $J=2.0$, 2.0 Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.06-7.12 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.0$ Hz)。

如下合成起始物質 1-(3-氟-苯甲基)-3-(2-硝基-乙基)-1H-吡咯。

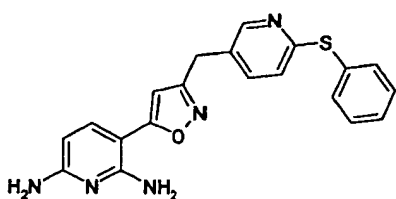
[製造實例 160-1-1] 1-(3-氟-苯甲基)-3-(2-硝基-乙基)-1H-吡咯



根據與製造實例 57-1-1 至製造實例 57-1-2 之方法類似之方法使用 1-(3-氟-苯甲基)-1H-吡咯-3-甲醛 (2.9 g, 14 mmol) 獲得標題化合物 (1.7 g, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.00 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.67 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.05 (2H, s), 5.94 (1H, dd, $J=2.0, 2.0$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J=2.0, 2.0$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J=2.0, 2.0$ Hz), 6.90-6.95 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.06-7.12 (1H, m), 7.33-7.49 (1H, m)。

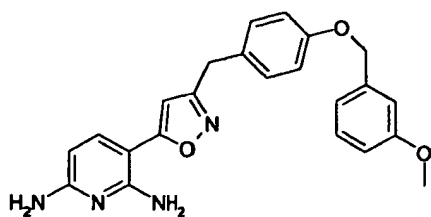
[實例 161] 3-(3-(6-苯基硫基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 97-1-4 中所述之 (6-苯基硫基-吡啶-3-基)-乙炔肟鹽氣 (100 mg, 0.359 mmol) 及製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (15 mg, 0.13 mmol) 之四氫呋喃 (4 mL) 溶液中添加三乙胺 (55 μL , 0.40 mmol), 50°C 下於氮氣下攪拌 1 小時。將水添加至反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。分離有機層, 用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯: 甲醇 = 10:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (25 mg, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.94 (2H, s), 4.51 (2H, s), 5.26 (2H, s), 5.92 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 5.97 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=2.4, 8.2$ Hz), 7.40-7.43 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.57-7.60 (2H, m), 8.39 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

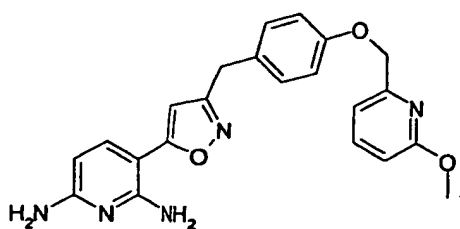
[實例 162] 3-(3-(4-(3-甲氧基-苯甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (30 mg, 0.11 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (21.2 μ L, 0.11 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。向此固體與 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 之混合物中添加 3-甲氧基苯甲基氯 (17.0 mg, 0.11 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 溶液，60°C 下攪拌 12 小時。將此反應混合物冷卻至室溫，且隨後使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (34.4 mg, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.75 (3H, s), 3.87 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.89 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.10 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 6.86-6.89 (1H, m), 6.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.98-7.02 (2H, m), 7.21 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=8.0, 8.4$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

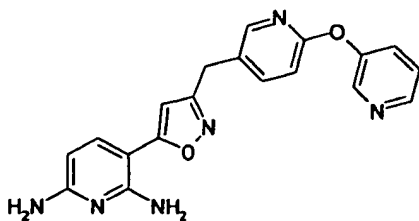
[實例 163] 3-(3-(4-(6-甲氧基-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二氨基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (30 mg, 0.11 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (21.2 μ L, 0.11 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。向此固體與 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 之混合物中添加製造實例 99-1-2 中所述之 2-氯甲基-6-甲氧基吡啶 (20.0 mg, 0.13 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 溶液，60 $^{\circ}$ C 下攪拌 1 小時。將此反應混合物冷卻至室溫，且隨後使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (26.1 mg, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.85 (3H, s), 3.88 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.11 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 6.75 (1H, dd, $J=0.8, 8.4$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.05-7.08 (1H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69-7.74 (1H, m)。

[實例 164] 3-(3-(6-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



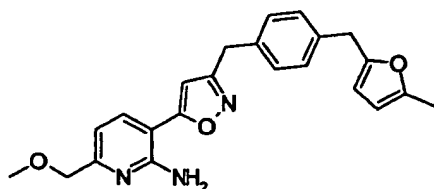
室溫下，向製造實例 100-1-2 中所述之 5-(2-硝基-乙基)-2-(吡啶-3-基氧基)吡啶 (157.0 mg, 0.64 mmol) 與甲醇 (6 mL) 之混合物中添加甲醇鋰 (48.7 mg, 1.28 mmol)，攪拌 1 小時。隨後，減壓濃縮反應混合物以得到白色固體。-78°C 下，於氮氣氛下向此固體於二氯甲烷 (4 mL) 及四氫呋喃 (2 mL) 中之混合物中添加四氯化鈦 (155.0 μ L, 1.41 mmol)，在 0°C 下攪拌 3 小時。將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥且隨後過濾。減壓濃縮濾液。室溫下，向所得殘餘物 (30.7 mg)、製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (15.4 mg, 0.12 mmol)、四氫呋喃 (1 mL) 及二甲亞碸 (1 mL) 之混合物中添加三乙胺 (32.4 μ L, 0.23 mmol)，於 55°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加水，且用乙酸乙酯萃取混合物。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 純化如此獲得之殘餘物，且隨後藉由製備型薄層層析 (NH 矽膠，乙酸乙酯) 進一步純化以獲得標題化合物 (3.6 mg, 9%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm) : 3.98 (2H, s), 4.52 (2H, brs), 5.28 (2H, brs), 5.93 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.01 (1H, s), 6.96

(1H, dd, $J=0.4, 8.4$ Hz), 7.34 (1H, ddd, $J=0.8, 4.4, 8.4$ Hz), 7.50-7.53 (1H, m), 7.66 (1H, dd, 2.4, 8.4 Hz), 8.10 (1H, dd, $J=0.8, 2.4$ Hz), 8.45 (1H, dd, $J=1.2, 1.6, 4.8, 5.2$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=2.8$ Hz)。

MS m/e (ESI) 361.05 (MH^+)。

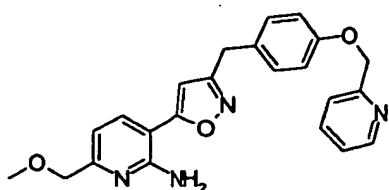
[實例 165] 6-甲氧基-3-(3-(4-(5-甲基-咪唑-2-基甲基)-苯基)-乙炔基)-吡啶-2-基胺



向製造實例 46-1-6 中所述之(4-(5-甲基-咪唑-2-基甲基)-苯基)-乙炔基醯氯(11 mg, 0.043 mmol)與四氫咪唑(1 mL)之混合物中添加製造實例 26-1-7 中所述之3-乙炔基-6-甲氧基甲基-吡啶-2-基甲基(6.5 mg, 0.035 mmol)及三乙胺(9.6 μ L, 0.069 mmol), 40°C 下攪拌3小時。使反應混合物達到室溫, 於相同溫度下添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓蒸發溶劑。藉由NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:3)純化殘餘物以獲得標題化合物(9.2 mg, 58%, 純度: 84%)與起始物質3-乙炔基-6-甲氧基甲基-吡啶-2-基胺之混合物。

1H -NMR 譜($CDCl_3$) δ (ppm): 2.24 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.02 (2H, s), 4.42(2H, s), 5.46 (2H, brs), 5.85-5.87 (2H, m), 6.23 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.21 (4H, s), 7.71 (1H, d, $J=7.9$ Hz)。

[實例 166] 6-甲氧基甲基-3-(3-(4-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

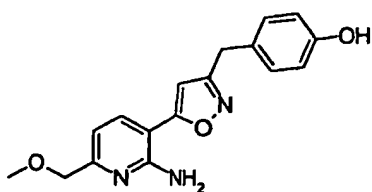


向製造實例 166-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-6-甲氧基甲基-吡啶-3-基)異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (50 mg, 0.16 mmol) 之甲醇 (1.5 mL) 溶液中添加 1 N 氫氧化鈉水溶液 (160 μ L, 0.16 mmol)，減壓濃縮。室溫下，將 N,N-二甲基甲醯胺 (1.5 mL) 添加至如此獲得之殘餘物中，於相同溫度下將 2-氯甲基吡啶 (29 mg, 0.23 mmol；該 2-氯甲基吡啶係藉由將 5 N 氫氧化鈉水溶液添加至 2-氯甲基吡啶氫氯酸鹽中製備) 添加至反應混合物中。在相同溫度下攪拌反應混合物 100 分鐘。將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=4:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (32 mg, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm) : 3.46 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.41 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.43 (2H, brs), 6.22 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.95-6.97 (2H, m), 7.19-7.24 (3H, m), 7.52 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 8.60 (1H, d, $J=4.2$ Hz)。

如下合成起始物質 4-(5-(2-胺基-6-甲氧基甲基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚。

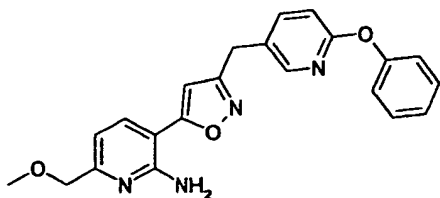
[製造實例 166-1-1] 4-(5-(2-氨基-6-甲氧基甲基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚



-78°C 下，向製造實例 26 中所述之 3-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-6-甲氧基甲基-吡啶-2-基胺 (30 mg, 0.075 mmol) 與二氯甲烷 (1 mL) 之混合物中添加三溴化硼 (220 μL, 1 M 二氯甲烷溶液, 0.22 mmol)，在 0°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至 -78°C，於相同溫度下添加甲醇，並中止過量三溴化硼。使反應混合物逐漸達到室溫，於室溫下將乙酸鈉水溶液添加至反應溶液中，將其中和，此後添加水，並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (4.6 mg, 20%)。

¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm) : 3.47 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.43 (2H, s), 5.50 (2H, brs), 6.22 (1H, s), 6.78-6.83 (3H, m), 7.13-7.16 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=7.9 Hz)。

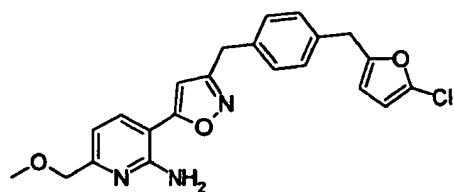
[實例 167] 6-甲氧基甲基-3-(3-(6-苯氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



向製造實例 40-1-4 中所述之 (2-苯氧基-吡啶-5-基)-乙羥肱醯氯 (93 mg, 0.36 mmol) 及製造實例 26-1-7 中所述之 3-乙炔基-6-甲氧基甲基-吡啶-2-基胺 (32 mg, 0.20 mmol) 之四氫呋喃 (2 mL) 溶液中添加三乙胺 (55 μ L, 0.39 mmol), 50°C 下於氮氣氛下攪拌 5 小時 25 分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。分離有機層, 用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (54 mg, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.35 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.33 (2H, s), 6.31 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.83 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.10-7.12 (2H, m), 7.18-7.22 (1H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.81 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

[實例 168] 3-(3-(4-(5-氯-呋喃-2-基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-6-甲氧基甲基-吡啶-2-基胺



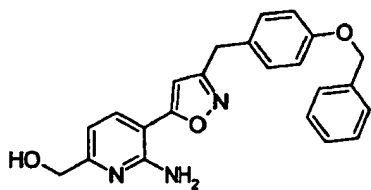
向製造實例 62-1-6 中所述之 (4-(5-氯-呋喃-2-基甲基)-苯基)-乙羥肱醯氯 (25 mg, 0.088 mmol) 與四氫呋喃 (1 mL) 之

混合物中添加製造實例 26-1-7 中所述之 3-乙炔基-6-甲氧基
 甲基-吡啶-2-基胺 (11 mg, 0.069 mmol) 及三乙胺 (19 μ L,
 0.014 mmol), 50°C 下攪拌 1 小時。使反應混合物達到室
 溫, 於相同溫度下添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽
 和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓濃縮。藉由逆相高效
 液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 純
 化如此獲得之殘餘物以獲得標題化合物粗產物。隨後, 藉
 由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯: 庚烷 = 1:1) 純化此產物以獲
 得標題化合物 (7.5 mg, 27%)。

MS m/e (ESI) 410.10 (MH^+)。

1H -NMR 譜 ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.46 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.03
 (2H, s), 4.42 (2H, s), 5.46 (2H, brs), 5.98-5.99 (1H, m),
 6.04-6.05 (1H, m), 6.24 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J=7.9$ Hz),
 7.20 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.72 (1H, d,
 $J=7.9$ Hz)。

[實例 169] (6-胺基-5-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-
 基)-甲醇



向製造實例 1-1-3 中所述之 4-苯甲氧基-苯基-乙羥肟鹽氣
 (9.8 mg, 0.043 mmol) 與四氫呋喃 (1 mL) 之混合物中添加製
 造實例 169-1-2 中所述之 (6-胺基-5-乙炔基-吡啶-2-基)-甲醇
 (6.1 mg, 0.024 mmol, 純度: 57%) 及三乙胺 (6.5 μ L, 0.047

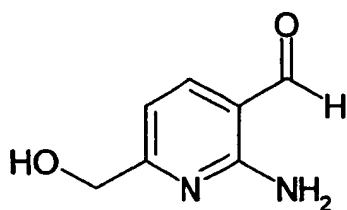
mmol), 在 50°C 下攪拌 1 小時。使反應混合物達到室溫, 於相同溫度下添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓濃縮。藉由逆相高效液相層析(使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化如此獲得之殘餘物以獲得標題化合物粗產物。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化此產物以獲得標題化合物(3.3 mg, 36%)。

MS m/e (ESI) 388.01 (MH⁺)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 4.00 (2H, s), 4.63 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.52 (2H, brs), 6.22 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.93-6.97 (2H, m), 7.19-7.22 (2H, m), 7.30-7.44 (5H, m), 7.70 (1H, d, J=7.9 Hz)。

如下合成起始物質(6-胺基-5-乙炔基-吡啶-2-基)-甲醇。

[製造實例 169-1-1] 2-胺基-6-羥甲基-吡啶-3-甲醛

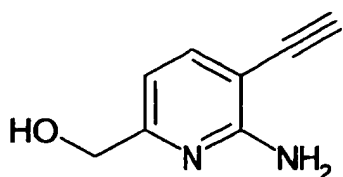


-78°C 下, 向製造實例 26-1-6 中所述之 2-胺基-6-甲氧基甲基-吡啶-3-甲醛(57 mg, 0.34 mmol)與二氯甲烷(2 mL)之混合物中添加三溴化硼(1.0 mL, 1 M 二氯甲烷溶液, 1.0 mmol), 在 0°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至 -78°C, 於相同溫度下添加甲醇, 並中止過量試劑。使反應混合物逐漸達到室溫, 並藉由添加氨水溶液(28%)進行中和。將水添加至反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉

水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=4:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(18 mg, 34%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.40 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 5.42 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.52 (2H, brs), 8.00 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 9.81 (1H, s)。

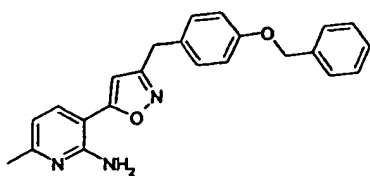
[製造實例 169-1-2] (6-胺基-5-乙炔基-吡啶-2-基)-甲醇



-10°C 下，向製造實例 169-1-1 中所述之 2-胺基-6-羥甲基-吡啶-3-甲醛(16 mg, 0.11 mmol)與甲醇(1.5 mL)之混合物中添加(1-重氮基-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯(30 mg, 0.16 mmol)及碳酸鉀(23 mg, 0.17 mmol)， 0°C 下攪拌 10 分鐘，且隨後在室溫下再攪拌 6 小時。在相同溫度下，將飽和氯化銨水溶液及飽和氯化鈉水溶液添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化如此獲得之殘餘物以獲得標題化合物(13 mg, 47%，純度：57%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.41 (1H, s), 4.60 (2H, s), 5.12 (2H, brs), 6.56 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=7.7$ Hz)。

[實例 170] 3-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-6-甲基-吡啶-2-基胺

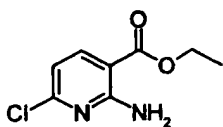


室溫下，向製造實例 1-1-3 中所述之 4-苯甲氧基-苯基-乙炔肼鹽氣 (63 mg, 0.23 mmol) 及製造實例 170-1-5 中所述之 3-乙炔基-6-甲基-吡啶-2-基胺 (20 mg, 0.15 mmol) 之四氫呋喃 (2 mL) 溶液中添加三乙胺 (42 μ L, 0.30 mmol)，50 $^{\circ}$ C 下攪拌 4 小時。將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾，且減壓濃縮濾液。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=2:1) 純化殘餘物，且隨後藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 進一步純化以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (26 mg, 34%)。

MS m/e (ESI) (MH^+) 372.23 (MH^+)。

如下合成起始物質 3-乙炔基-6-甲基-吡啶-2-基胺。

[製造實例 170-1-1] 2-氨基-6-氯-菸鹼酸乙酯

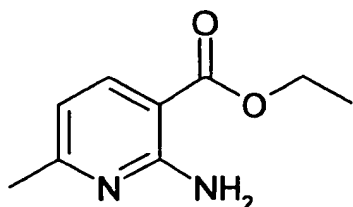


冰浴中，向乙醇 (20 mL) 中添加濃硫酸 (10 mL) 及製造實例 26-1-1 中所述之 2-氨基-6-氯-菸鹼酸 (6.3 g, 27 mmol, 純度: 75%)，於 65 $^{\circ}$ C 下攪拌隔夜。逐漸冷卻反應混合物，此後添加碳酸氫鈉水溶液以中和混合物。過濾已沉澱之固體以獲得標題化合物 (4.1 g, 74%)。

1H -NMR 譜 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.38 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.34

(2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.62 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz)。

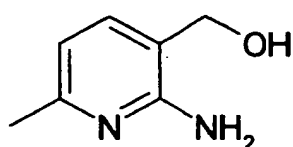
[製造實例 170-1-2] 2-胺基-6-甲基-菸鹼酸乙酯



向製造實例 170-1-1 中所述之 2-胺基-6-氯-菸鹼酸乙酯 (2.00 g, 7.78 mmol) 之 N-甲基吡咯啉酮 (20 mL) 溶液中添加四甲基錫 (1.62 mL, 11.7 mmol) 及肆(三苯基膦)鈀(0) (899 mg, 0.778 mmol), 130°C 下於氮氣氛下攪拌 5 小時 40 分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾, 且減壓濃縮濾液。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=3:1) 純化如此獲得之殘餘物, 且隨後藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=2:1) 進一步純化以獲得標題化合物 (670 mg, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 1.38 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.41 (3H, s), 4.33 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.49 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=8.0$ Hz)。

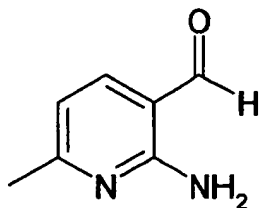
[製造實例 170-1-3] (2-胺基-6-甲基-吡啶-3-基)-甲醇



0°C 下，向氫化鋁鋰(706 mg, 14.9 mmol, 純度：80%)之四氫呋喃(12 mL)溶液中添加製造實例 170-1-2 中所述之 2-氨基-6-甲基-菸鹼酸乙酯(670 mg, 3.72 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。0°C 下，將水(706 μL)、5 N 氫氧化鈉水溶液(706 μL)及水(2.12 mL)以該次序添加至反應混合物中，使其濾過矽藻土墊。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯：甲醇=10:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(379 mg, 74%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 2.38 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.48 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.23 (1H, d, J=7.2 Hz)。

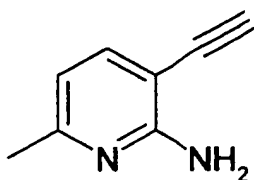
[製造實例 170-1-4] 2-氨基-6-甲基-吡啶-3-甲醛



室溫下，向製造實例 170-1-3 中所述之(2-氨基-6-甲基-吡啶-3-基)-甲醇(379 mg, 2.74 mmol)之二氯甲烷(8 mL)溶液中添加二氧化錳(IV)(1.19 mg, 13.7 mmol)，在室溫下攪拌 11 小時。使反應混合物濾過矽藻土墊，並減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(庚烷：乙酸乙酯=1:2)純化殘餘物以獲得標題化合物(328 mg, 88%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 6.61 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.69 (1H, d, J=7.9 Hz), 9.80 (1H, s)。

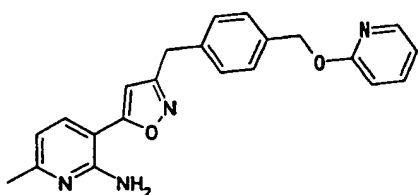
[製造實例 170-1-5] 3-乙炔基-6-甲基-吡啶-2-基胺



-78°C 下，於氮氣氛下向二異丙胺(439 μL, 3.13 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中添加正丁基鋰(1.81 mL, 1.6 M 己烷溶液, 2.89 mmol), 0°C 下攪拌15分鐘。隨後在-78°C 下將三甲基矽烷基重氮甲烷(1.81 mL, 2 M 四氫呋喃溶液, 3.62 mmol)添加至反應混合物中，在-78°C 下攪拌30分鐘。-78°C 下，向反應混合物中添加製造實例170-1-4中所述之2-氨基-6-甲基-吡啶-3-甲醛(328 mg, 2.41 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液，於溫度緩慢升至-30°C 之同時攪拌25分鐘。-78°C 下，將乙酸(414 mL, 7.23 mmol)添加至反應混合物中，並緩慢升溫，此後添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(243 mg, 76%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 2.39 (3H, s), 3.38 (1H, s), 5.07 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.7 Hz)。

[實例171] 6-甲基-3-(3-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



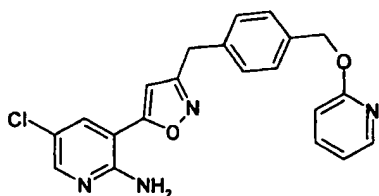
室溫下，向製造實例170-1-5中所述之3-乙炔基-6-甲基-

吡啶-2-基胺(20 mg, 0.15 mmol)之四氫呋喃(2 mL)溶液中
 添加製造實例 2-1-5 中所述之 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基-
 乙羥肟鹽氣(63 mg, 0.23 mmol)及三乙胺(42 μ L, 0.30
 mmol), 50 $^{\circ}$ C 下攪拌 2 小時 50 分鐘。室溫下將水添加至反應
 混合物中, 用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有
 機層, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾, 此後減壓濃縮濾液。藉
 由 NH 矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物, 且
 隨後藉由逆相高效液相層析(使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙
 腈-水作為移動相)進一步純化以獲得三氟乙酸鹽形式之標
 題化合物(29 mg, 32%)。

MS m/e (ESI) (MH^+) 373.19 (MH^+)。

1H -NMR 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 4.00 (2H, s),
 5.30 (2H, s), 6.17 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.72 (1H,
 s), 6.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.95-6.98 (1H; m), 7.31 (2H, d,
 $J=8.4$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.75
 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.14-8.15 (1H, m)。

[實例 172] 5-氯-3-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁
 唑-5-基)-吡啶-2-基胺



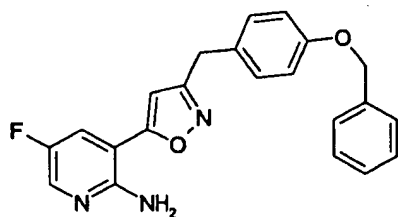
向實例 2 中所述之 3-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-
 基)-吡啶-2-基胺(10.0 mg, 0.03 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺

(1 mL)之混合物中添加N-氯代琥珀醯亞胺(3.7 mg, 0.03 mmol)，室溫下攪拌2小時。隨後在50°C下攪拌此混合物1小時，且接著在室溫下再攪拌14小時。將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化如此獲得之殘餘物以獲得二-三氟乙酸鹽形式之標題化合物(4.0 mg, 11%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CD_3OD) δ (ppm) : 4.08 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.75-7.79 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.12- 8.17 (1H, m)。

MS m/e (ESI) 393.03(MH^+)。

[實例 173] 3-(3-(4-苯甲氧基-苯基)-異噁唑-5-基)-5-氟-吡啶-2-基胺



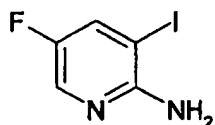
室溫下，向製造實例 173-1-2 中所述之 3-乙炔基-5-氟-吡啶-2-基胺(129 mg, 0.95 mmol)及製造實例 1-1-3 中所述之 4-苯甲氧基-苯基-乙羥肟醯氯(314 mg, 1.14 mmol)之四氫呋喃(10 mL)混合物中添加三乙胺(264 μL , 1.90 mmol)，55°C 下攪拌1小時且隨後於60°C下再攪拌1小時。將此反應混合

物冷卻至室溫，且隨後使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=3:1)純化如此獲得之殘餘物以獲得標題化合物(212 mg, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.97 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.24 (2H, brs), 6.90 (1H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.28-7.45 (5H, m), 7.83-7.90 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m)。

如下合成起始物質3-乙炔基-5-氟-吡啶-2-基胺。

[製造實例 173-1-1] 5-氟-3-碘-吡啶-2-基胺

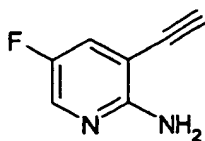


向2-氨基-5-氟吡啶(2.0 g, 17.8 mmol)與二甲亞碲(50 mL)之混合物中添加N-碘代琥珀醯亞胺(4.8 g, 21.4 mmol)，於室溫下攪拌1小時。將適量乙酸添加至此混合物中，於相同溫度下攪拌1小時，且隨後於55°C下再攪拌3小時。將此反應混合物冷卻至室溫，此後添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並用乙酸乙酯萃取混合物。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化如此獲得之殘餘物以獲得標題化合物(751 mg, 18%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.99 (2H, brs), 8.05 (1H,

dt, $J=2.8, 8.0$ Hz), 8.80-8.81 (1H, m)。

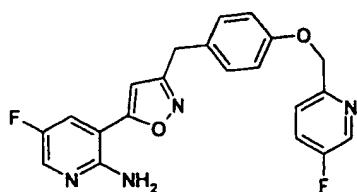
[製造實例 173-1-2] 3-乙炔基-5-氟-吡啶-2-基胺



向製造實例 173-1-1 中所述之 5-氟-3-乙炔-吡啶-2-基胺 (751 mg, 3.16 mmol)、三甲基矽烷基乙炔 (874 μ L, 6.32 mmol)、碘化銅(I) (60.2 mg, 0.32 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (1.07 mL, 6.32 mmol) 及 N-甲基吡咯啉酮 (15 mL) 之混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (183 mg, 0.16 mmol), 70°C 下於氮氣下攪拌 3 小時。將此反應溶液冷卻至室溫, 且隨後使其在乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層, 用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由 NH 矽膠管柱層析純化且隨後藉由矽膠管柱層析 (庚烷: 乙酸乙酯 = 1:1) 純化如此獲得之殘餘物以獲得標題化合物 (129 mg, 30%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.56 (1H, s), 6.13 (2H, brs), 7.56 (1H, dd, $J=3.2, 8.8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=3.2$ Hz)。

[實例 174] 5-氟-3-(3-(4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

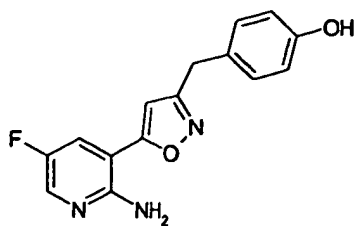


向製造實例 174-1-1 中所述之 4-(5-(2-胺基-5-氟-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (20.0 mg, 0.07 mmol) 中添加四氫呋喃 (3 mL) 及 5 N 氫氧化鈉水溶液 (14.0 μ L, 0.07 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。接下來，減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。向此固體與 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 之混合物中添加製造實例 41-1-2 中所述之 2-氟甲基-5-氟-吡啶 (11.2 mg, 0.08 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 溶液，60°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，且隨後使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (24.7 mg, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.98 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.25 (2H, brs), 6.91 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.57-7.63 (1H, m), 7.77 (1H, dt, $J=2.8, 8.8$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=2.8, 9.2$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=3.6$ Hz)。

如下合成起始物質 4-(5-(2-胺基-5-氟-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚。

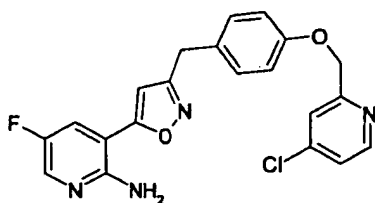
[製造實例 174-1-1] 4-(5-(2-胺基-5-氟-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚



向實例 173 中所述之 3-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-5-氟-吡啶-2-基胺 (180 mg, 0.48 mmol) 之三氟乙酸 (5 mL) 溶液中添加硫代苯甲醚 (225 μ L, 1.92 mmol)，室溫下攪拌 6 小時。0 $^{\circ}$ C 下，將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至此反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:2~乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (134.0 mg, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.91 (2H, s), 6.24 (2H, brs), 6.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.87 (1H, s), 7.10 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=2.8, 9.2$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 9.32 (1 H, brs)。

[實例 175] 3-(3-(4-(4-氯-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-5-氟-吡啶-2-基胺

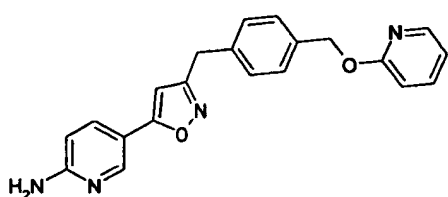


將四氫吡喃 (3 mL) 及 5 N 氫氧化鈉水溶液 (14.0 μ L, 0.07 mmol) 添加至製造實例 174-1-1 中所述之 4-(5-(2-氨基-5-氟-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (20.0 mg, 0.07 mmol)

中，藉由照射超音波1分鐘使其溶解。接下來，減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。向此固體與N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)之混合物中添加製造實例51-1-2中所述之4-氯甲基-2-氯甲基-吡啶(11.4 mg, 0.07 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液，60°C下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫，且隨後使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(24.3 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.98 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.24 (2H, brs), 6.90 (1H, s), 7.01 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.50-7.54 (1H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 8.11-8.13 (1H, m), 8.55-8.57 (1H, m)。

[實例 176] 5-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

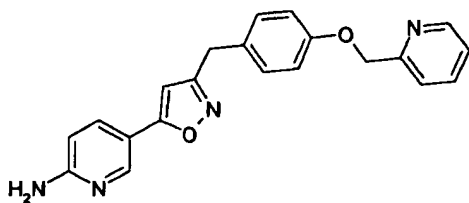


向製造實例28-1-3中所述之5-乙炔基-吡啶-2-基胺(300 mg, 2.54 mmol)之四氫呋喃(2.0 mL)溶液中添加製造實例2-1-5中所述之4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基-乙羥肟醯氯(1.05 g, 3.81 mmol)及三乙胺(566 μL , 4.06 mmol)，50°C下攪拌2小時40分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙

酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化殘餘物，並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:甲醇=10:1)進一步純化以獲得標題化合物(196 mg, 22%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.96 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=0.73, 8.6$ Hz), 6.50 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.95-6.98 (1H, m), 7.28 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 8.14-8.16 (1H, m), 8.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

[實例 177] 5-(3-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



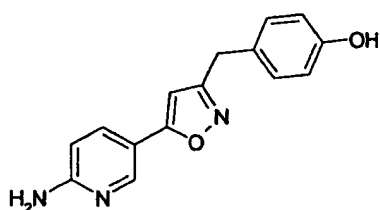
向製造實例 177-1-1 中所述之 4-(5-(6-氨基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚(150 mg, 0.561 mmol)之四氫呋喃(3 mL)及丙酮(3 mL)溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液(112 μL , 0.561 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應溶液以得到淺褐色鈉鹽(162 mg, 等量)。將 2-氯甲基吡啶之四氫呋喃溶液(藉由將 5 N 氫氧化鈉水溶液(13 μL , 62 μmol)添加至 2-氯甲基吡啶氫氯酸鹽(10 mg, 62 μmol)於四氫呋喃(1 mL)及飽和氯化鈉水溶液(1 mL)中之溶液中，攪

拌1分鐘，且隨後分離四氫呋喃層來製備)添加至上文所獲得之鈉鹽(15 mg, 52 μmol)之二甲亞砷(2 mL)溶液中，65°C下攪拌30分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:甲醇=20:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(4.4 mg, 24%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.97 (2H, s), 4.84 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.13 (1H, s), 6.55 (1H, dd, $J=0.73, 8.6$ Hz), 6.94-6.97 (2H, m), 7.19-7.24 (3H, m), 7.52 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.71 (1H, dt, $J=1.8, 7.7$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 8.42 (1H, dd, $J=0.73, 2.4$ Hz), 8.59-8.60 (1H, m)。

如下合成起始物質4-(5-(6-胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚。

[製造實例 177-1-1] 4-(5-(6-胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚

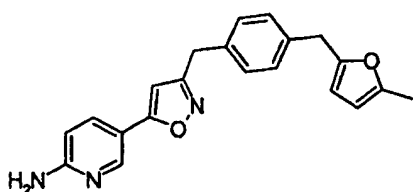


0°C下，向實例28中所述之5-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺(270 mg, 0.755 mmol)之三氟乙酸(5 mL)溶液中添加硫代苯甲醚(355 μL , 3.02 mmol)，室溫下攪拌1小時20分鐘。0°C下，將碳酸氫鈉及水添加至反應

混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:甲醇=10:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(150 mg, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.84 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.53 (1H, s), 6.57 (2H, s), 6.70 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.08 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 8.37 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.28 (1H, s)。

[實例 178] 5-(3-(4-(5-甲基-咪喃-2-基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



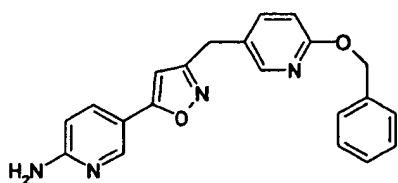
向製造實例 46-1-6 中所述之(4-(5-甲基-咪喃-2-基甲基)-苯基)-乙羥肟鹽酸(38 mg, 0.14 mmol)與四氫咪喃(1 mL)之混合物中添加製造實例 28-1-3 中所述之 5-乙炔基-吡啶-2-基胺(15 mg, 0.13 mmol)及三乙胺(35 μL , 0.25 mmol), 50 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 3.5 小時。使反應混合物達到室溫，且於相同溫度下將水添加至系統中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由逆相高效液相層析(使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化如此獲得之殘餘物，此後將三乙胺添加至所得目標產物與移動相之混合物中，藉此使移動相呈鹼性，並減壓濃縮洗出液。

用水洗滌如此獲得之殘餘物以獲得標題化合物 (5.1 mg, 12%)。

MS m/e (ESI) 346.05 (MH⁺)。

¹H-NMR 譜 (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.17 (3H, s), 3.86 (2H, s), 3.94 (2H, s), 5.93 (1H, s), 5.96 (1H, s), 6.49-6.57 (4H, m), 7.17 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.75 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.38 (1H, s)。

[實例 179] 5-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

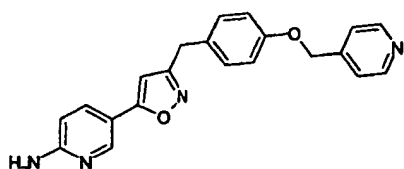


室溫下，於氮氣氛下向製造實例 12-1-5 中所述之 (2-苯甲氧基-吡啶-5-基)-乙羧肟鹽氣 (191 mg, 0.690 mmol) 及製造實例 28-1-3 中所述之 5-乙炔基-吡啶-2-基胺 (40.0 mg, 0.339 mmol) 之四氫呋喃 (7.00 mL) 溶液中添加三乙胺 (142 μL, 1.02 mmol)，60°C 下攪拌 3 小時。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:1→2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (15.7 mg, 12.9%)。

¹H-NMR 譜 (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.94 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=0.8, 8.8 Hz), 6.53 (2H, brs), 6.61 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.31-7.39 (3H, m), 7.42-7.45 (2H,

m), 7.65 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.75 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 8.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=2.4 Hz)。

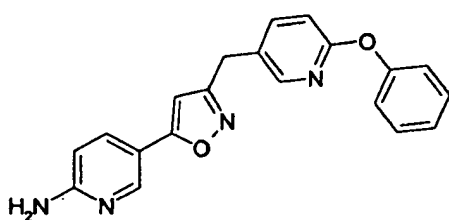
[實例 180] 5-(3-(4-(吡啶-4-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



室溫下，向製造實例 177-1-1 中所述之 4-(5-(6-胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (150 mg, 0.561 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 及丙酮 (3 mL) 溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (112 μ L, 0.561 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應溶液以得到淺褐色鈉鹽 (162 mg, 定量)。將 4-氯甲基吡啶之四氫呋喃溶液 (藉由將 5 N 氫氧化鈉水溶液 (21 μ L, 0.10 mmol) 添加至 4-氯甲基吡啶氫氯酸鹽 (17 mg, 0.10 mmol) 於四氫呋喃 (1 mL) 及飽和氯化鈉水溶液 (1 mL) 中之溶液中，攪拌 1 分鐘，且隨後分溶四氫呋喃層來製備) 添加至上文所獲得之鈉鹽 (15 mg, 52 μ mol) 之二甲亞砒 (1 mL) 溶液中，室溫下攪拌 2 小時 15 分鐘，且隨後於 60°C 下再攪拌 1 小時。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (4.2 mg, 23%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.98 (2H, s), 4.88 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.13 (1H, s), 6.56 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.92 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.62 (2H, d, $J=6.0$ Hz)。

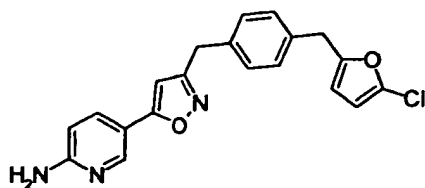
[實例 181] 5-(3-(6-苯氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



向製造實例 28-1-3 中所述之 5-乙炔基-吡啶-2-基胺 (30 mg, 0.25 mmol) 之四氫呋喃 (2 mL) 溶液中添加製造實例 40-1-4 中所述之 (2-苯氧基-吡啶-5-基)-乙羥肟醯氯 (100 mg, 0.381 mmol) 及三乙胺 (70.8 μL , 0.508 mmol), 50°C 下攪拌 8 小時。室溫下將水添加至反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。分離有機層, 用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (26 mg, 30%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.97 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=0.73, 8.6$ Hz), 6.52 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.08-7.10 (2H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J=0.73, 2.4$ Hz)。

[實例 182] 5-(3-(4-(5-氯-咪唑-2-基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

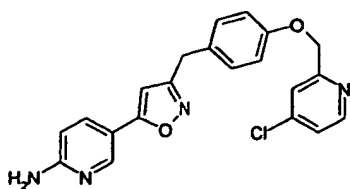


向製造實例 62-1-6 中所述之 (4-(5-氯-咪唑-2-基甲基)-苯基)-乙炔肼鹽氯 (25 mg, 0.088 mmol) 與四氫咪唑 (1 mL) 之混合物中添加製造實例 28-1-3 中所述之 5-乙炔基-吡啶-2-基胺 (8.0 mg, 0.068 mmol) 及三乙胺 (19 μ L, 0.14 mmol), 50°C 下攪拌 1 小時。使反應混合物達到室溫, 且於相同溫度下將水添加至系統中, 用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓濃縮。藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 純化如此獲得之殘餘物以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (1.6 mg, 4.9%)。

MS m/e (ESI) 366.09 (MH^+)。

1H -NMR 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.93 (2H, s), 3.98 (2H, s), 6.24-6.25 (1H, m), 6.34-6.35 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

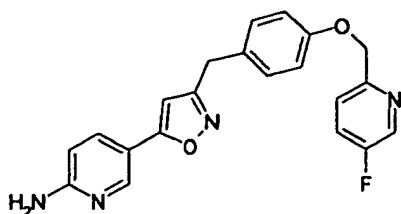
[實例 183] 5-(3-(4-(4-氯-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



向製造實例 177-1-1 中所述之 4-(5-(6-氨基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (20.0 mg, 0.07 mmol) 中添加四氫呋喃 (3 mL) 及 5 N 氫氧化鈉水溶液 (14.9 μ L, 0.07 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。向上文所獲得之固體與 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 之混合物中添加製造實例 51-1-2 中所述之 4-氯-2-氯甲基-吡啶 (13.3 mg, 0.08 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 溶液，60 $^{\circ}$ C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，且隨後使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (7.2 mg, 25%)。

1 H-NMR 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.89 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.50 (2H, brs), 6.53 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (1H, dd, J=2.4, 5.2 Hz), 7.72 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 8.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J=5.2 Hz)。

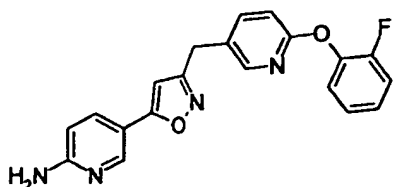
[實例 184] 5-(3-(4-(5-氯-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



向製造實例 177-1-1 中所述之 4-(5-(6-氨基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (20.0 mg, 0.07 mmol) 中添加四氫呋喃 (3 mL) 及 5 N 氫氧化鈉水溶液 (14.9 μ L, 0.07 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應溶液以得到白色固體。向上文所獲得之固體與 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 之混合物中添加製造實例 41-1-2 中所述之 2-氟甲基-5-氟-吡啶 (12.0 mg, 0.08 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL) 溶液，60 $^{\circ}$ C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫，且隨後使其於水及乙酸乙酯中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (3.0 mg, 11%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm) : 3.96 (2H, s), 4.73 (2H, brs), 5.16 (2H, s), 6.12 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.42 (1H, dt, $J=2.8, 8.4$ Hz), 7.49-7.55 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.42-8.44 (2H, m)。

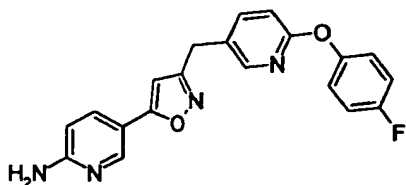
[實例 185] 5-(3-(6-(2-氟-苯氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



向製造實例 74-1-4 中所述之 (6-(2-氟-苯氧基)-吡啶-3-基)-乙羥肟鹽氣 (28 mg) 與四氫呋喃 (1 mL) 之混合物中添加製造實例 28-1-3 中所述之 5-乙炔基-吡啶-2-基胺 (9.0 mg, 0.076 mmol) 及三乙胺 (21 μ L, 0.15 mmol), 50°C 下攪拌 5 小時。使反應混合物達到室溫, 於相同溫度下添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (4.6 mg, 17%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.98 (2H, s), 4.73 (2H, brs), 6.14 (1H, s), 6.54 (1H, dd, $J=0.7, 8.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.14-7.26 (4H, m), 7.63 (1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J=0.6, 2.5$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

[實例 186] 5-(3-(6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

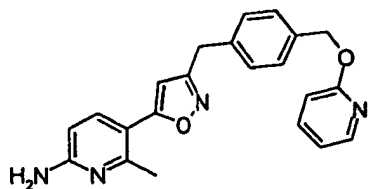


向製造實例 75-1-4 中所述之 (6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基)-乙羥肟鹽氣 (25 mg) 與四氫呋喃 (1 mL) 之混合物中添加製造實例 28-1-3 中所述之 5-乙炔基-吡啶-2-基胺 (6.0 mg,

0.051 mmol)及三乙胺(14 μ L, 0.10 mmol), 50°C下攪拌5小時。使反應混合物達到室溫, 於相同溫度下添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓濃縮。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(3.5 mg, 19%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.98 (2H, s), 4.72 (2H, brs), 6.15 (1H, s), 6.54 (1H, dd, $J=0.7, 8.6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.05-7.12 (4H, m), 7.62 (1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

[實例 187] 6-甲基-5-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



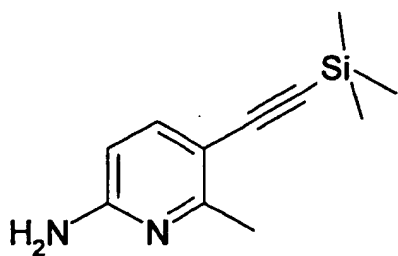
向製造實例 2-1-5 中所述之(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙羥肟鹽(55 mg, 0.20 mmol)與四氫呋喃(1 mL)之混合物中添加製造實例 187-1-2 中所述之5-乙炔基-6-甲基-吡啶-2-基胺(20 mg, 0.15 mmol)及三乙胺(43 μ L, 0.31 mmol), 50°C下攪拌2小時。使反應混合物達到室溫, 且於相同溫度下將水添加於其中, 用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓濃縮。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:2)純化如此獲得之殘餘物以獲得標

題化合物 (35 mg, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm) : 2.52 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.64 (2H, brs), 5.36 (2H, s), 6.05 (1H, s), 6.40 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.79-6.81 (1H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.16-8.18 (1H, m)。

如下合成起始物質 5-乙炔基-6-甲基-吡啶-2-基胺。

[製造實例 187-1-1] 6-甲基-5-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基胺

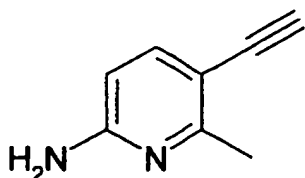


向 6-氨基-3-溴-2-甲基吡啶 (200 mg, 1.0 mmol)、三甲基矽烷基乙炔 (0.22 mL, 1.6 mmol)、碘化銅(I) (9.9 mg, 0.052 mmol) 及 1,4-二噁烷 (1.5 mL) 之混合物中添加雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (73 mg, 0.10 mmol), 100°C 下於氮氣氛中攪拌 3 小時 30 分鐘。使反應混合物達到室溫, 於相同溫度下將水添加至反應混合物中, 添加乙酸乙酯, 且使混合物濾過矽藻土墊。分離濾液之有機層且用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 並減壓濃縮, 且藉由矽膠管柱層析 (庚烷: 乙酸乙酯 = 2:1) 純化如此獲得之殘餘物以獲得標題化合物 (140 mg, 57%, 純度: 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm) : 0.24 (9H, s), 2.50 (3H, s),

4.59 (2H, brs), 6.26 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

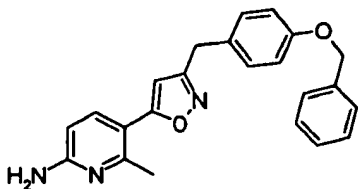
[製造實例 187-1-2] 5-乙炔基-6-甲基-吡啶-2-基胺



向製造實例 187-1-1 中所述之 6-甲基-5-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基胺 (450 mg, 1.9 mmol) 與甲醇 (5 mL) 之混合物中添加碳酸鉀 (390 mg, 2.8 mmol)，在相同溫度下攪拌 30 分鐘。將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (220 mg, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.52 (3H, s), 3.24 (1H, s), 4.58 (2H, brs), 6.29 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

[實例 188] 5-(3-(4-苯甲氧基-苯基)-異噁唑-5-基)-6-甲基-吡啶-2-基胺

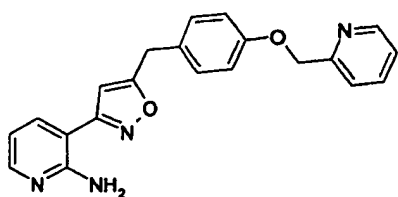


向製造實例 1-1-3 中所述之 4-苯甲氧基-苯基-乙羥肟醯氯 (59 mg, 0.21 mmol) 與四氫呋喃 (1 mL) 之混合物中添加製造實例 187-1-2 中所述之 5-乙炔基-6-甲基-吡啶-2-基胺 (22 mg, 0.16 mmol) 及三乙胺 (46 μL , 0.33 mmol)， 50°C 下攪拌 2 小

時。使反應混合物達到室溫，於相同溫度下添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=1:2)純化如此獲得之殘餘物以獲得標題化合物(35 mg, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm) : 2.52 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.60 (2H, brs), 5.05 (2H, s), 6.04 (1H, s), 6.39-6.41 (1H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.30-7.44 (5H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

[實例 189] 3-(5-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-3-基)-吡啶-2-基胺



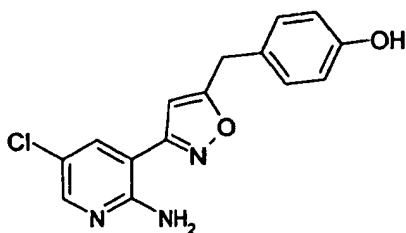
向製造實例 189-1-2 中所述之 5-氯-3-(5-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-3-基)-吡啶-2-基胺(141 mg, 0.359 mmol)之 *N*-甲基吡咯啉酮(4 mL)溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(0)(42 mg, 36 μmol)、甲酸(20 μL , 0.58 mmol)及 *N,N*-二異丙基乙胺(193 μL , 1.08 mmol)， 100°C 下於氮氣氛中攪拌 5 小時 35 分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液。藉由逆相高效液相層析(使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化殘餘物，且隨後藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:甲醇=10:1)進一步純化以獲得標題化合物(8.3 mg, 6.5%)。

MS m/e (ESI) (MH^+) 359.24 (MH^+)。

1H -NMR 譜 ($CDCl_3$) δ (ppm): 4.07 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.25 (2H, s), 6.66 (1H, dd, $J=4.9, 7.7$ Hz), 6.96-7.00 (2H, m), 7.20-7.25 (3H, m), 7.52 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=1.7, 7.5$ Hz), 7.72 (1H, dt, $J=1.8, 7.7$ Hz), 8.11 (1H, dd, $J=1.7, 4.8$ Hz), 8.59-8.61 (1H, m)。

如下合成起始物質 5-氯-3-(5-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-3-基)-吡啶-2-基胺。

[製造實例 189-1-1] 4-(3-(2-胺基-5-氯-吡啶-3-基)-異噁唑-5-基甲基)-苯酚

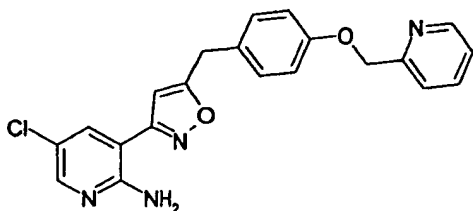


0°C 下，向製造實例 29-2-3 中所述之 3-(5-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-3-基)-5-氯-吡啶-2-基胺 (304 mg, 0.776 mmol) 之三氟乙酸 (6 mL) 溶液中添加硫代苯甲醚 (364 mL, 3.10 mmol)，室溫下攪拌 3 小時。0°C 下，向此反應混合物中添加碳酸氫鈉及水，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯: 甲醇 = 20:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (146 mg, 62%)。

1H -NMR 譜 ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 4.07 (2H, s), 6.74 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.07 (2H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.4$

Hz), 8.09 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.13 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.36(1H, s)。

[製造實例 189-1-2] 5-氯-3-(5-(4-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-3-基)-吡啶-2-基胺

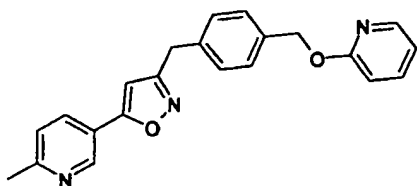


室溫下，向製造實例 189-1-1 中所述之 4-(3-(2-氨基-5-氯-吡啶-3-基)-異噁唑-5-基甲基)-苯酚 (146 mg, 0.484 mmol) 之四氫呋喃 (4 mL) 溶液中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (96.8 μ L, 0.484 mmol)，藉由照射超音波 1 分鐘使其溶解。減壓濃縮反應混合物以獲得鈉鹽。室溫下，將 2-氯甲基吡啶之四氫呋喃溶液 (藉由將 5 N 氫氧化鈉水溶液 (242 μ L, 1.21 mmol) 添加至 2-氯甲基吡啶氫氯酸鹽 (198 mg, 1.21 μ mol) 於四氫呋喃 (2 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液中，攪拌 1 分鐘，且隨後分離四氫呋喃層來製備) 添加至上文所獲得之鈉鹽之 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 溶液中，60 $^{\circ}$ C 下攪拌 2 小時。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (141 mg, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.08 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.22 (1H, s), 6.25 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.22 (2H, d,

$J=8.1$ Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.73 (1H, dt, $J=1.8, 7.9$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.61 (1H, d, $J=4.9$ Hz)。

[實例 190] 2-甲基-5-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶

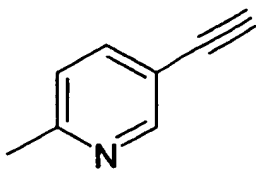


向製造實例 190-1-1 中所述之 5-乙炔基-2-甲基-吡啶 (10 mg, 85 μmol) 之四氫呋喃 (2 mL) 溶液中添加製造實例 2-1-5 中所述之 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基-乙羥肟醯氯 (31 mg, 0.11 mmol) 及三乙胺 (18 μL , 0.13 mmol), 50°C 下攪拌 2 小時 30 分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由矽膠管柱層析 (庚烷: 乙酸乙酯 = 1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (14 mg, 46%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.52 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.96 (1H, s), 6.98 (1H, dd, $J=5.1, 6.6$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.39-7.43 (3H, m), 7.69-7.74 (1H, m), 8.10 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J=2.0, 5.1$ Hz), 8.91 (1H, d, $J=2.2$ Hz)。

如下合成起始物質 5-乙炔基-2-甲基-吡啶。

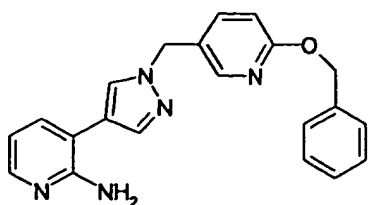
[製造實例 190-1-1] 5-乙炔基-2-甲基-吡啶



向 5-溴-2-甲基-吡啶 (1.00 g, 5.81 mmol) 之 N-甲基吡咯啉酮 (20 mL) 溶液中添加三甲基矽烷基乙炔 (1.23 mL, 8.72 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (134 mg, 0.116 mmol)、碘化銅(I) (44.3 mg, 0.232 mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (2.02 mL, 11.6 mmol)，室溫下於氮氣氛下攪拌 13 小時。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=5:1) 純化殘餘物以獲得 5-溴-2-甲基-吡啶與 2-甲基-5-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶之混合物 (656 mg)。隨後，向此混合物 (656 mg) 之甲醇 (10 mL) 溶液中添加碳酸鉀 (956 mg, 6.92 mmol)，於室溫下攪拌 2 小時。室溫下將水添加至處於室溫之反應混合物中，用乙醚萃取。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=2:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (166 mg, 25%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.57 (3H, s), 3.17 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.1$ Hz), 8.61 (1H, d, $J=1.8$ Hz)。

[實例 191] 3-(1-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺

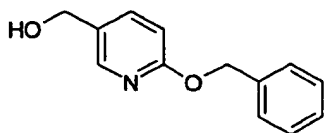


氮氣氛下，於冰浴(0°C)中向製造實例32-1-4中所述之3-(1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺(20.0 mg, 0.125 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(5.00 mL)溶液中添加氫化鈉(5.50 g, 0.138 mmol, 60%於油中)，在室溫下攪拌30分鐘。此後，將製造實例191-1-2中所述之2-苯甲氧基-5-氯甲基-吡啶(49.7 mg, 0.213 mmol)添加至此混合物中，於室溫下攪拌30分鐘。室溫下，使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1 → 乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(31.3 mg, 70.1%)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.30 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.61 (2H, brs), 6.61 (1H, dd, J=4.8, 7.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.31-7.39 (3H, m), 7.42-7.44 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=1.6, 7.2 Hz), 7.72 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.75 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.87 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.20 (1H, d, J=2.8 Hz)。

如下合成起始物質2-苯甲氧基-5-氯甲基-吡啶。

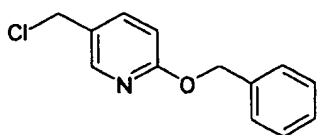
[製造實例191-1-1] (6-苯甲氧基-吡啶-3-基)-甲醇



氮氣氛下，於冰浴(0°C)中向製造實例12-1-2中所述之6-苯甲氧基-吡啶-3-甲醛(2.00 g, 9.38 mmol)之甲醇(20.0 mL)溶液中添加硼氫化鈉(426 mg, 11.3 mmol)，在室溫下攪拌10分鐘。室溫下將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物(1.84 g, 91.1%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm) : 4.55 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.30-7.45 (5H, m), 7.63- 7.66 (1H, m), 8.16 (1H, d, J=2.4 Hz)。

[製造實例191-1-2] 2-苯甲氧基-5-氯甲基-吡啶

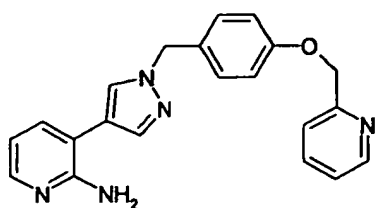


氮氣氛下，於冰浴(0°C)中向製造實例191-1-1中所述之(6-苯甲氧基-吡啶-3-基)-甲醇(1.80 g, 8.36 mmol)之二氯甲烷(4.00 mL)溶液中逐滴添加亞硫醯氯(732 μL, 10.0 mmol)，在室溫下攪拌5分鐘。將碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物(1.70 g, 87.0%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm) : 4.60 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.31-7.46 (5H, m), 7.61- 7.63 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=2.4 Hz)。

[實例192] 3-(1-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-1H-吡唑-4-

基)-吡啶-2-基胺



根據與製造實例 199-1-1 及製造實例 199-1-2 之方法類似之方法使用製造實例 203-1-1 中所述之 4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲醛獲得 2-(4-氯甲基-苯氧基甲基)-吡啶。

氮氣氛下，於冰浴(0°C)中向製造實例 32-1-4 中所述之 3-(1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺(20.0 mg, 0.125 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺(5.00 mL)溶液中添加氫化鈉(5.50 mg, 0.138 mmol, 60%於油中)，在室溫下攪拌 30 分鐘。此後，將製造實例 30-1-1 中所述之 2-(4-氯甲基-苯甲氧基)-吡啶(49.7 mg, 0.213 mmol)添加至上述混合物中，於室溫下攪拌 30 分鐘。室溫下，使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=2:1→乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(21.9 mg, 49.0%)。

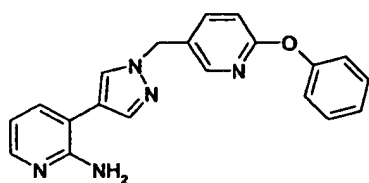
2-(4-氯甲基-苯氧基甲基)-吡啶

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm) : 4.56 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.95-6.99 (2H, m), 7.21-7.23 (1H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 7.49-7.51 (1H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 8.59-8.61 (1H, m)。

標題化合物

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.16 (2H, s), 5.26 (2H, s), 5.59 (2H, brs), 6.61 (1H, dd, $J=5.2, 7.2$ Hz), 6.99-7.02 (2H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.46-7.50 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.80-7.84 (1H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 8.13 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.55-8.58 (1H, m)。

[實例 193] 3-(1-(6-苯氧基-吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺



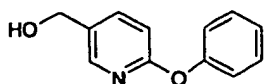
氮氣氛下，於冰浴 (0°C) 中向製造實例 32-1-4 中所述之 3-(1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺 (20.0 mg, 0.125 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5.00 mL) 溶液中添加氫化鈉 (5.50 mg, 0.138 mmol, 60% 於油中)，在室溫下攪拌 10 分鐘。此後，將製造實例 193-1-2 中所述之 5-氯甲基-2-苯氧基-吡啶 (49.7 mg, 0.226 mmol) 添加至上述混合物中，於室溫下攪拌 30 分鐘。室溫下，使反應混合物於乙酸乙酯及水中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=2:1 \rightarrow 乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (25.0 mg, 58.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.34 (2H, s), 5.62 (2H, brs), 6.61 (1H, dd, $J=4.8, 7.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.10-7.12 (2H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.39-7.43 (2H, m),

7.48 (1H, dd, $J=2.0, 7.2$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=2.0, 5.2$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.19 (1H, s)。

如下合成起始物質 5-氯甲基-2-苯氧基-吡啶。

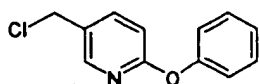
[製造實例 193-1-1] (6-苯氧基-吡啶-3-基)-甲醇



氮氣氛下，於乾冰-乙醇浴 (-78°C) 中向製造實例 40-1-1 中所述之 5-溴-2-苯氧基-吡啶 (1.02 g, 4.08 mmol) 之乙醚 (30.0 mL) 溶液中逐滴添加正丁基鋰 (2.55 M 正己烷溶液, 1.92 mL, 4.90 mmol)，在 -78°C 下攪拌 30 分鐘。此後，逐滴添加 N,N-二甲基甲醯胺 (378 μL , 4.90 mmol)，於 -78°C 下攪拌 10 分鐘。隨後，添加硼氫化鈉 (309 mg, 8.16 mmol) 及甲醇 (15.0 ml)，於室溫下攪拌 20 分鐘。將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (2.93 g, 66.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm) : 4.62 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.10-7.13 (2H, m), 7.18-7.22 (1H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 8.12-8.13 (1H, m)。

[製造實例 193-1-2] 5-氯甲基-2-苯氧基-吡啶

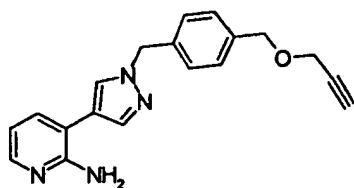


氮氣氛下，於冰浴 (0°C) 中向製造實例 193-1-1 中所述之

(6-苯氧基-吡啶-3-基)-甲醇(458 mg, 2.28 mmol)之二氯甲烷(5.00 mL)溶液中逐滴添加亞硫醯氯(333 μ L, 4.56 mmol), 在室溫下攪拌5分鐘。室溫下將碳酸氫鈉水溶液添加至反應溶液中, 用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑以獲得標題化合物(450 mg, 89.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm) : 4.55 (2H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12-7.15 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.38- 7.43 (2H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 8.17 (1H, d, 2.4 Hz)。

[實例 194] 3-(1-(4-丙-2-炔基氧基甲基-苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺

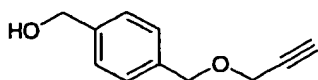


0°C 下, 向製造實例 32-1-4 中所述之 3-(1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺(30 mg, 0.19 mmol)與四氫呋喃(1 mL)之混合物中添加氫化鈉(12 mg, 0.24 mmol, 50%於油中), 且隨後添加 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)。室溫下攪拌反應混合物 10 分鐘, 此後於 0°C 下將製造實例 194-1-2 中所述之 1-氯甲基-4-丙-2-炔基氧基甲基-苯(47 mg, 0.24 mmol)添加至此混合物中, 於室溫下攪拌 2 小時。將水添加至反應混合物中, 用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=4:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(37 mg, 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 2.47 (1H, t, $J=2.4$ Hz), 4.18 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 4.56 (2H, brs), 4.61 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J=5.0, 7.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.36-7.40 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J=0.7$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=0.9$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J=1.8, 4.9$ Hz)。

如下合成起始物質 1-氯甲基-4-丙-2-炔基氧基甲基-苯。

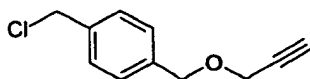
[製造實例 194-1-1] (4-丙-2-炔基氧基甲基-苯基)-甲醇



0°C 下，向氫化鈉 (400 mg, 8.4 mmol, 50%於油中) 與四氫呋喃 (30 mL) 之混合物中添加 1,4-苯二甲醇 (2.3 g, 17 mmol)，且隨後添加 N,N-二甲基甲醯胺 (30 mL)。室溫下，攪拌反應混合物 10 分鐘，此後於 0°C 下將炔丙基溴 (1.0 g, 8.4 mmol) 逐滴添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時，此後將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=3:2) 純化如此獲得之殘餘物以獲得標題化合物 (860 mg, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm) : 1.64 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 2.47 (1H, t, $J=2.4$ Hz), 4.18 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 4.62 (2H, s), 4.70 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.37 (4H, s)。

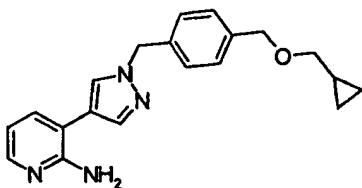
[製造實例 194-1-2] 1-氯甲基-4-丙-2-炔基氧基甲基-苯



回流下，將製造實例 194-1-1 中所述之(4-丙-2-炔基氧基甲基-苯基)甲醇(190 mg, 1.1 mmol)、三苯基膦(340 mg, 1.3 mmol)及四氯化碳(3 mL)之混合物攪拌6小時。將反應混合物冷卻至室溫，此後，減壓濃縮反應混合物。藉由中性矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:10)純化殘餘物以獲得標題化合物(180 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 2.47 (1H, t, $J=2.4$ Hz), 4.18 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 4.59 (2H, s), 4.62 (2H, s), 7.35-7.40 (4H, m)。

[實例 195] 3-(1-(4-環丙基甲氧基甲基-苯基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺



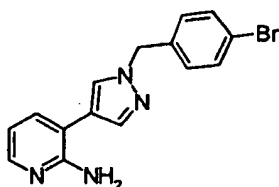
室溫下，向製造實例 195-1-1 中所述之 3-(1-(4-溴-苯基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺(24 mg, 0.073 mmol)與 1,4-二噁烷(1.5 mL)之混合物中添加水(150 μL)、碳酸鈉(95 mg, 0.29 mmol)、製造實例 195-2-2 中所述之環丙基甲氧基甲基三氟硼酸鈉(19 mg, 0.11 mmol)、乙酸鈣(II)(1.6 mg, 0.0073 mmol)及(±)-2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘(4.5 mg, 0.0073 mmol)，氮氣氛下於 100°C 攪拌 6 小時。將反應混合物冷卻至室溫，此後添加水及乙酸乙酯，並使混合物濾過矽藻土墊。用飽和氯化鈉水溶液洗滌濾液之有機層，並減壓濃縮。藉由逆相高效液相層析(使用含有 0.1% 三氟乙酸

之乙腈-水作為移動相)純化如此獲得之殘餘物，此後將三乙胺添加至所得目標產物與移動相之混合物中，藉此使移動相呈鹼性，並減壓蒸發溶劑。使如此獲得之殘餘物濾過NH矽膠(乙酸乙酯)以獲得標題化合物(1.6 mg, 6.6%)。

MS m/e (ESI) 335.30 (MH⁺)。

如下合成起始物質3-(1-(4-溴-苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺。

[製造實例 195-1-1] 3-(1-(4-溴-苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺



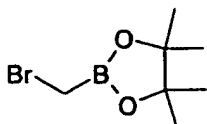
0°C下，向製造實例32-1-4中所述之3-(1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺(150 mg, 0.94 mmol)與四氫呋喃(2 mL)之混合物中添加氫化鈉(12 mg, 0.24 mmol, 50%於油中)，且隨後添加N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)。室溫下，攪拌反應混合物10分鐘，此後，於0°C下將4-溴苯甲基溴(260 mg, 1.0 mmol)添加至此混合物中，於室溫下攪拌1小時。將水添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=4:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(270 mg, 86%)。

¹H-NMR譜(CDCl₃) δ (ppm): 4.55 (2H, brs), 5.30 (2H, s), 6.71 (1H, ddd, J=0.7, 4.9, 7.3 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.6 Hz),

7.40 (1H, dd, J=1.7, 7.3 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.60 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J=1.7, 4.9 Hz)。

如下合成起始物質環丙基甲氧基甲基三氟硼酸鈉。

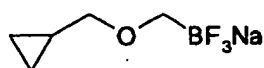
[製造實例 195-2-1] 2-(溴甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷



-78°C 下，經 1.5 小時之時期向硼酸三異丙酯 (20 g, 110 mmol)、二溴甲烷 (8.6 mL, 120 mmol) 及四氫呋喃 (150 mL) 之混合物中逐滴添加正丁基鋰 (2.6 M 正己烷溶液, 39 mL, 100 mmol)，且隨後於相同溫度下攪拌反應混合物 1.5 小時。隨後，於室溫下攪拌此混合物 2 小時，此後將該混合物冷卻至 0°C，將甲烷磺酸 (6.5 mL, 100 mmol) 添加至反應混合物中，且隨後於室溫下攪拌反應混合物 1 小時。將混合物冷卻至 0°C，將四甲基乙二醇 (12 g, 100 mmol) 添加至反應混合物中，且隨後於室溫下攪拌反應混合物 1 小時。減壓濃縮反應混合物，此後減壓 (74-76°C, 8 mmHg) 蒸餾如此獲得之殘餘物以獲得標題化合物 (16 g, 68%)。

¹H-NMR 譜 (CDCl₃) δ (ppm): 1.29 (12H, s), 2.59 (2H, s)。

[製造實例 195-2-2] 環丙基甲氧基甲基三氟硼酸鈉

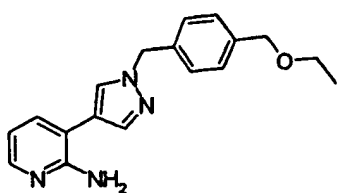


0°C 下，向氫化鈉 (430 mg, 12 mmol, 66% 於油中) 與四氫呋喃 (20 mL) 之混合物中添加環丙基甲醇 (1.2 mL, 15

mmol)，並於室溫下攪拌反應混合物30分鐘。0°C下，向反應混合物中添加製造實例195-2-1中所述之2-(溴甲基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷(2.0 g, 9.1 mmol)，並於室溫下攪拌反應混合物1小時，且隨後於45°C攪拌4小時。將反應混合物冷卻至0°C，添加氟化氫鈉(2.2 g, 36 mmol)且隨後於相同溫度下將水(15 mL)逐滴添加至反應混合物中。使反應混合物升至室溫，此後，減壓蒸發溶劑。將丙酮(100 mL)及甲醇(1 mL)添加至如此獲得之殘餘物中，將其加熱且隨後逐漸冷卻至約40°C，且隨後過濾。減壓濃縮濾液，且用乙酸乙酯洗滌殘餘物以獲得標題化合物(1.2 g, 75%)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.05-0.09 (2H, m), 0.35-0.40 (2H, m), 0.86-0.96 (1H, m), 2.46 (2H, q, J=5.6 Hz), 3.00 (2H, d, J=6.8 Hz)。

[實例196] 3-(1-(4-乙氧基甲基-苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺



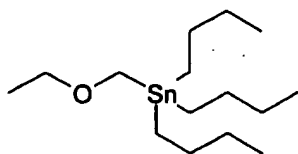
室溫下，向製造實例195-1-1中所述之3-(1-(4-溴-苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺(24 mg, 0.073 mmol)與1,4-二噁烷(1.5 mL)之混合物中添加水(150 μL)、碳酸鈉(95 mg, 0.29 mmol)、製造實例196-1-2中所述之乙氧基甲基三

氟硼酸鉀 (18 mg, 0.11 mmol)、乙酸鈮(II)(1.6 mg, 0.0073 mmol)及(±)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(4.5 mg, 0.0073 mmol), 100°C下於氮氣中攪拌6小時。將反應混合物冷卻至室溫, 此後, 添加水及乙酸乙酯, 並使混合物濾過矽藻土墊。用飽和氯化鈉水溶液洗滌濾液之有機層, 並減壓濃縮。藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化如此獲得之殘餘物以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物(5.2 mg, 17%)。

MS m/e (ESI) 309.29 (MH⁺)。

如下合成起始物質乙氧基甲基三氟硼酸鉀。

[製造實例196-1-1] 三丁基-乙氧基甲基-錫

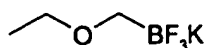


-78°C下, 向二異丙胺(2.1 mL, 15 mmol)與四氫呋喃(30 mL)之混合物中逐滴添加正丁基鋰(2.4 M正己烷溶液, 5.0 mL, 12 mmol), 且隨後攪拌反應混合物30分鐘。-78°C下, 將三丁基氫化錫(3.3 mL, 12 mmol)逐滴添加至此混合物中, 且隨後在0°C下攪拌反應混合物40分鐘。將反應混合物冷卻至-78°C, 此後, 將乙氧基甲基氯(1.1 mL, 12 mmol)逐滴添加至反應混合物中。使反應混合物升至室溫, 將乙醚及氯化銨水溶液添加至反應混合物中, 並分離有機層。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 此後減壓濃縮有機層。藉由中性矽膠管柱層析(庚烷:乙醚=30:1)純化殘

餘物以獲得標題化合物(2.8 g, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.87-0.92 (15H, m), 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.26-1.35 (6H, m), 1.43-1.55 (6H, m), 3.36 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.74 (2H, t, $J=6.5$ Hz)。

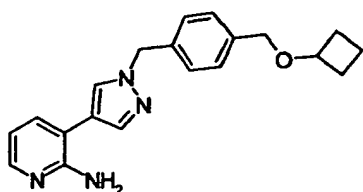
[製造實例 196-1-2] 乙氧基甲基三氟硼酸鉀



-78°C 下，向製造實例 196-1-1 中所述之三丁基-乙氧基甲基-錫(1.0 g, 2.9 mmol)與四氫呋喃(10 mL)之混合物中逐滴添加正丁基鋰(1.5 M 正己烷溶液，2.0 mL，3.2 mmol)，且隨後於相同溫度下攪拌反應混合物 30 分鐘。-78°C，藉由插入套管向硼酸三異丙酯(0.73 mL，3.2 mmol)與四氫呋喃(10 mL)之混合物中逐滴添加反應混合物。室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘。0°C 下，將氟化氫鉀(1.3 g, 17 mmol)添加至混合物中，且隨後將水(10 mL)逐滴添加至反應混合物中。將反應混合物升至室溫，此後減壓濃縮反應混合物。用乙醚(50 mL)洗滌如此獲得之殘餘物。將丙酮(100 mL)添加至此殘餘物中並過濾。減壓濃縮濾液，並由乙腈再結晶殘餘物以獲得標題化合物(150 mg, 32%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO-d_6) δ (ppm): 0.99 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.42 (2H, q, $J=5.6$ Hz), 3.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz)。

[實例 197] 3-(1-(4-環丁氧基甲基-苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺

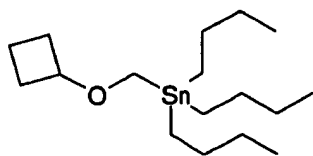


室溫下，向製造實例 195-1-1 中所述之 3-(1-(4-溴-苯基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺 (24 mg, 0.073 mmol) 與 1,4-二噁烷 (1.5 mL) 之混合物中添加水 (150 μ L)、碳酸鈉 (95 mg, 0.29 mmol)、製造實例 197-1-2 中所述之環丁氧基甲基三氟硼酸鉀 (21 mg, 0.11 mmol)、乙酸鈣 (II) (1.6 mg, 0.0073 mmol) 及 (\pm)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (4.5 mg, 0.0073 mmol)，100 $^{\circ}$ C 下於氮氣中攪拌 6 小時。將反應混合物冷卻至室溫，此後，添加水及乙酸乙酯，並使混合物濾過矽藻土墊。用飽和氯化鈉水溶液洗滌濾液之有機層，並減壓濃縮。藉由逆相高效液相層析 (使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相) 純化如此獲得之殘餘物以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (5.2 mg, 16%)。

MS m/e (ESI) 335.19 (MH^+)。

如下合成起始物質環丁氧基甲基三氟硼酸鉀。

[製造實例 197-1-1] 三丁基-環丁氧基甲基-錫

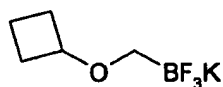


0 $^{\circ}$ C 下，向氫化鈉 (250 mg, 7.0 mmol, 66% 於油中) 與四氫呋喃 (20 mL) 之混合物中添加環丁醇 (0.55 mL, 7.0 mmol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL)，且隨後於室溫下攪拌反應

混合物 40 分鐘。0°C 下，將製造實例 197-2-2 中所述之三丁基-碘甲基-錫 (2.0 g, 4.6 mmol) 逐滴添加至反應混合物中，且隨後於室溫下攪拌反應混合物隔夜。將庚烷及水添加至反應混合物中，並分離有機層。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯 = 20:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.6 g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.81-0.98 (15H, m), 1.26-1.35 (6H, m), 1.43-1.57 (7H, m), 1.65-1.70 (1H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.14-2.21 (2H, m), 3.57 (2H, dd, $J=7.3, 7.0$ Hz), 3.68-3.76 (1H, m)。

[製造實例 197-1-2] 環丁氧基甲基三氟硼酸鉀



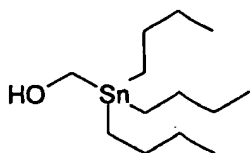
-78°C 下，向製造實例 197-1-1 中所述之三丁基-環丁氧基甲基-錫 (1.0 g, 2.7 mmol) 與四氫呋喃 (10 mL) 之混合物中逐滴添加正丁基鋰 (1.5 M 正己烷溶液, 1.7 mL, 2.7 mmol)，且隨後於相同溫度下攪拌反應混合物 60 分鐘。-78°C，將硼酸三異丙酯 (0.80 mL, 3.5 mmol) 之四氫呋喃 (10 mL) 溶液逐滴添加至此混合物中，且隨後於室溫下攪拌反應混合物 5 分鐘。0°C 下，將氟化氫鉀 (1.25 g, 16 mmol) 添加至反應混合物中，且隨後於室溫下攪拌反應混合物 50 分鐘。室溫下，將水 (10 mL) 逐滴添加至化合物中，且隨後於相同溫度下再攪拌反應混合物 50 分鐘。減壓濃縮反應混合物。用乙醚洗滌如此獲得之殘餘物。將丙酮添加至此殘餘物中，

過濾該殘餘物。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(210 mg, 42%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.30-1.42 (1H, m), 1.48-1.58 (1H, m), 1.61-1.73 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.31 (2H, q, $J=5.6$ Hz), 3.60 (1H, quin, $J=6.8$ Hz)。

如下合成起始物質三丁基-碘甲基-錫。

[製造實例197-2-1] 三丁基錫烷基-甲醇

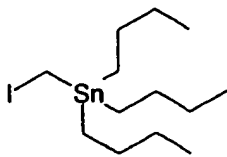


-78°C 下，向二異丙胺(62 mL, 0.44 mol)與四氫呋喃(1000 mL)之混合物中逐滴添加正丁基鋰(2.6 M正己烷溶液，100 mL, 0.26 mol)及正丁基鋰(1.6 M正己烷溶液，95 mL, 0.15 mol)，且隨後攪拌反應混合物30分鐘。-78°C 下，向此混合物中逐滴添加三丁基氫化錫(100 mL, 0.37 mol)，且隨後在0°C 下攪拌反應混合物60分鐘。將反應混合物冷卻至-78°C，此後，將三聚甲醛(13 g, 0.15 mol)添加至反應混合物中。將反應混合物緩慢升至室溫，且隨後於室溫下攪拌反應混合物隔夜。向反應混合物中添加水、氯化銨水溶液及乙醚，並分離有機層。首先用飽和碳酸氫鈉水溶液且隨後用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層。分離有機層並減壓濃縮。藉由中性矽膠管柱層析(庚烷:乙醚=4:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(95 g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 0.88-0.94 (15H, m), 1.27-1.36

(6H, m), 1.49-1.55 (6H, m), 4.02 (2H, dd, $J=1.8, 6.6$ Hz)。

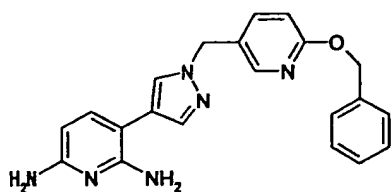
[製造實例 197-2-2] 三丁基-碘甲基-錫



0°C 下，向三苯基膦 (70 g, 0.27 mol) 與四氫呋喃 (500 mL) 之混合物中逐滴添加 N-碘代琥珀醯亞胺 (60 g, 0.27 mol) 與四氫呋喃 (500 mL) 之混合物，且隨後在 0°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘。0°C 下，向此混合物中逐滴添加製造實例 197-2-1 中所述之三丁基錫烷基-甲醇 (71 g, 0.22 mol)，且隨後在 0°C 下攪拌反應混合物 20 分鐘。室溫下攪拌反應混合物隔夜。將乙醚及水添加至反應混合物中，並分離有機層。首先用飽和硫代硫酸鈉水溶液且隨後用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層。分離有機層並減壓濃縮。將庚烷 (400 mL) 添加至殘餘物中並過濾。減壓蒸發濾液中之溶劑，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (90 g, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 0.91 (9H, t, $J=7.2$ Hz), 0.96-1.00 (6H, m), 1.28-1.37 (6H, m), 1.49-1.56 (6H, m), 1.94 (2H, t, $J=8.9$ Hz)。

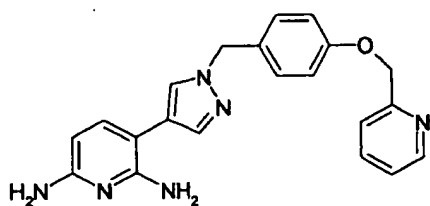
[實例 198] 3-(1-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2,6-二胺



在冰浴(0°C)中，向製造實例36-1-2中所述之3-(1H-吡唑-4-基)-吡啶-2,6-二胺(30.0 mg, 0.171 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(5.00 mL)溶液中添加氫化鈉(7.52 mg, 0.188 mmol, 60%於油中)，在室溫下攪拌30分鐘。此後，將製造實例191-1-2中所述之2-苯甲氧基-5-氯甲基-吡啶(59.9 mg, 0.257 mmol)添加至混合物中，於室溫下攪拌30分鐘。使反應混合物於乙酸乙酯及水中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(27.4 mg, 43.0%)。

¹H-NMR譜(DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.09 (2H, brs), 5.26 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.44 (2H, brs), 5.77 (1H, dd, J=2.8, 8.0 Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.14-7.16 (1H, m), 7.29-7.44 (5H, m), 7.57 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.68-7.71 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.17 (1H, s)。

[實例199] 3-(1-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2,6-二胺

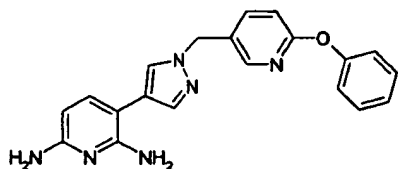


氫氣氬下，於冰浴(0°C)中向製造實例36-1-2中所述之3-

(1H-吡唑-4-基)-吡啶-2,6-二胺 (30.0 mg, 0.171 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5.00 mL) 溶液中添加氫化鈉 (7.52 mg, 0.188 mmol, 60% 於油中), 在室溫下攪拌 30 分鐘。此後, 將實例 192 中所述之 2-(4-氯甲基-苯氧基甲基)-吡啶 (59.9 mg, 0.257 mmol) 添加至上述混合物中, 於室溫下攪拌 30 分鐘。室溫下, 使反應混合物於乙酸乙酯及水中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷 = 2:1 → 乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (11.5 mg, 18.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.06 (2H, brs), 5.16 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.43 (2H, brs), 5.77 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32-7.35 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.80-7.84 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.56-8.57 (1H, m)。

[實例 200] 3-(1-(6-苯氧基-吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2,6-二胺

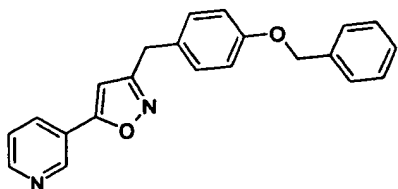


氮氣氛下, 於冰浴 (0°C) 中向製造實例 36-1-2 中所述之 3-(1H-吡唑-4-基)-吡啶-2,6-二胺 (30.0 mg, 0.171 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5.00 mL) 溶液中添加氫化鈉 (7.52 mg,

0.188 mmol, 60%於油中), 在室溫下攪拌10分鐘。此後, 將製造實例193-1-2中所述之5-氯甲基-2-苯氧基-吡啶(59.9 mg, 0.273 mmol)添加至上述混合物中, 於室溫下攪拌30分鐘。室溫下, 使反應混合物於乙酸乙酯及水中分溶。用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層, 並用無水硫酸鎂乾燥, 且減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(15.4 mg, 25.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.09 (2H, brs), 5.29 (2H, s), 5.44 (2H, brs), 5.77 (1H, dd, $J=0.8, 8.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.10-7.23 (4H, m), 7.41 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.79 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J=2.8$ Hz)。

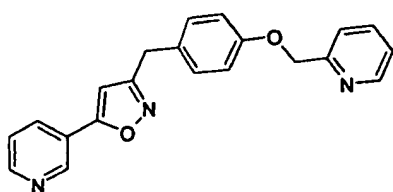
[實例201] 3-(3-(4-苯甲氧基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶



向3-乙炔基吡啶(50 mg, 0.485 mmol)及製造實例1-1-3中所述之(4-苯甲氧基-苯基)-乙羥肟醯氯(214 mg, 0.776 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(270 μL , 1.94 mmol), 室溫下攪拌2.5小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層, 用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:4至1:2)純化殘餘物以獲得標題化合物(80 mg, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.02 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.37 (1H, s), 6.93-6.97 (2H, m), 7.19-7.22 (2H, m), 7.30-7.44 (6H, m), 8.04-8.06 (1H, m), 8.63-8.65 (1H, m), 8.95-8.96 (1H, m)。

[實例 202] 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶



向 3-乙炔基吡啶 (10 mg, 0.097 mmol) 及製造實例 2-1-5 中所述之 (4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙炔肼鹽氣 (42.9 mg, 0.155 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加三乙胺 (54.1 μL , 0.388 mmol)，室溫下攪拌 2.5 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:4 至 1:2，隨後 1:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (8 mg, 24%)。

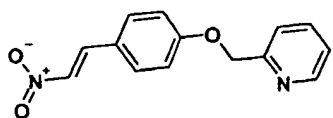
$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.09 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.79-6.81 (1H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.45 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 8.16-8.18 (1H, m), 8.64-8.65 (1H, m), 8.956-8.959 (1H, m)。

[實例 203] 3-(3-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶

乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(29 g, 83%)。標題化合物未經純化即用於下一反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 5.31 (2H, s), 7.21-7.25 (2H, m), 7.35-7.39 (1H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 7.83-7.90 (3H, m), 8.59-8.61 (1H, m), 9.88 (1H, s)。

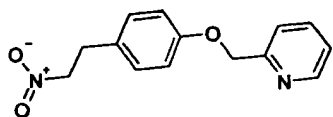
[製造實例 203-1-2] 2-(4-((E)-硝基-乙烯基)-苯氧基甲基)-吡啶



100°C 下，將製造實例 203-1-1 中所述之 4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲醛(29 g, 136 mmol)、硝基甲烷(36.6 mL, 680 mmol)、乙酸銨(21 g, 272 mmol)及乙酸(300 mL)之混合物攪拌 21 小時。將此混合物冷卻至室溫，並減壓濃縮。使殘餘物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(33.9 g, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 5.27 (2H, s), 7.04-7.06 (2H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.49-7.54 (4H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 7.96-7.99 (1H, m), 8.62-8.63 (1H, m)。

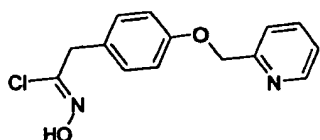
[製造實例 203-1-3] 2-(4-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)-吡啶



在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 203-1-2 中所述之 2-(4-((E)-硝基-乙烯基)-苯氧基甲基)-吡啶(33.9 g, 132 mmol) 於乙酸(34 mL)及二甲亞砜(576 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(7.99 g, 211 mmol)。室溫下攪拌此混合物 5 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並由庚烷及乙酸乙酯再結晶殘餘物以獲得標題化合物(6.81 g, 20%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.26-3.30 (2H, m), 4.57-4.61 (2H, m), 5.51 (2H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.41-7.44 (1H, m), 7.89-7.91 (1H, m), 7.96-8.00 (1H, m), 8.77-8.78 (1H, m)。

[製造實例 203-1-4] (4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基)-乙脛脲
醯氯

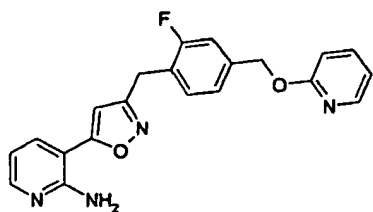


向製造實例 203-1-3 中所述之 2-(4-(2-硝基-乙基)-苯氧基甲基)-吡啶(3 g, 11.6 mmol)之甲醇(36 mL)溶液中添加甲醇鋰(881 mg, 23.2 mmol)，且在室溫下攪拌此混合物 1 小時。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷(46 mL)及四氫呋喃(23 mL)稀釋該殘餘物。將系統冷卻至 -78°C ，此後，將四氯化鈦(IV)(4.08 mL, 37.1 mmol)逐滴添加至此懸浮液中。室溫下攪拌混合物 1 小時。將此混合物冷卻至 -78°C 並使其於乙酸乙酯及水中分

溶。分離薄的有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(1.98 g, 61.7%)。

無需任何進一步純化即將此化合物用於下列反應中。

[實例 204] 3-(3-(2-氟-4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



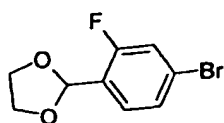
向製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(38.4 mg, 0.325 mmol)及製造實例 204-1-8 中所述之(2-氟-4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙炔肼鹽酸(150 mg, 0.509 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(97.2 μ L, 0.697 mmol)，於 60°C 下攪拌 2 小時。將混合物冷卻至室溫，並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:4 至 1:2，隨後 1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(46 mg, 24%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.09 (2H, s), 5.37 (2H, s), 5.43(2H, brs), 6.32 (1H, s), 6.70-6.73 (1H, m), 6.80-6.82 (1H, m), 6.88-6.92 (1H, m), 7.19-7.30 (3H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 8.13-8.18(2H, m)。

如下合成起始物質(2-氟-4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-

乙羥肟醯氯。

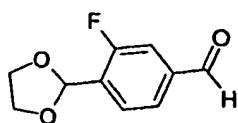
[製造實例 204-1-1] 2-(4-溴-2-氟-苯基)-[1,3]二氧戊環



在回流下將 4-溴-2-氟苯甲醛 (10 g, 49.3 mmol)、乙二醇 (27.5 mL, 493 mmol)、樟腦磺酸 (115 mg, 0.493 mmol) 及甲苯 (250 mL) 之混合物攪拌 5 小時。將混合物冷卻至室溫，且將飽和碳酸氫鈉水溶液添加於其中。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (12.5 g)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.03-4.09 (2H, m), 4.10-4.16 (2H, m), 6.03 (1H, s), 7.25-7.28 (1H, m), 7.30-7.32 (1H, m), 7.40-7.44 (1H, m)。

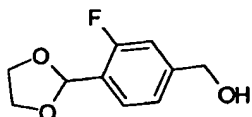
[製造實例 204-1-2] 4-[1,3]二氧戊環-2-基-3-氟-苯甲醛



經 15 分鐘向製造實例 204-1-1 中所述之 2-(4-溴-2-氟-苯基)-[1,3]-二氧戊環 (12.5 g, 50.7 mmol) 之四氫呋喃 (600 mL) 溶液中逐滴添加正丁基鋰 (28.5 mL, 2.67 M 己烷溶液, 76.1 mmol)。-78°C 下攪拌系統 5 分鐘，此後，將 N-甲醯基嗎啉 (5.61 mL, 55.8 mmol) 之 THF 溶液添加至此反應溶液中，於室溫下再攪拌 2.5 小時。將水及乙酸乙酯添加至此

混合物中，使其分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(9.99 g)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

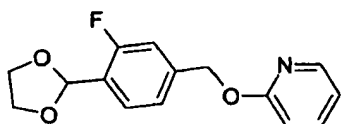
[製造實例 204-1-3] (4-[1,3]二氧戊環-2-基-3-氟-苯基)-甲醇



向製造實例 204-1-2 中所述之 4-[1,3]二氧戊環-2-基-3-氟-苯甲醛(10 g, 50.9 mmol)之甲醇溶液(200 mL)中添加硼氫化鈉(2.12 g, 56 mmol)，在室溫下攪拌1小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.44 g, 24%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.80 (1H, brs), 4.03-4.17 (4H, m), 6.21 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 6.08 (1H, s), 7.09-7.19 (1H, m), 7.38-7.54 (2H, m)。

[製造實例 204-1-4] 2-(4-[1,3]二氧戊環-2-基-3-氟-苯甲氧基)-吡啶

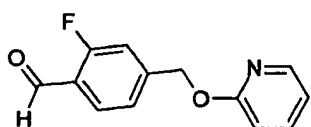


向製造實例 204-1-3 中所述之(4-[1,3]二氧戊環-2-基-3-氟-苯基)-甲醇(2.44 g, 12.3 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺溶液(20 mL)中添加氫化鈉(537 mg, 14.8 mmol, 60%於油

中)，將其冷卻至0℃，此後，將2-氟吡啶(1.27 mL, 14.8 mmol)添加至此懸浮液中，於60℃下攪拌2小時。將混合物冷卻至室溫，並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:4)純化殘餘物以獲得標題化合物(2.17 g, 64%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 4.05-4.17 (4H, m), 5.38 (2H, s), 6.09 (1H, s), 6.79-6.83 (1H, m), 6.88-6.91 (1H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 8.14-8.16 (1H, m)。

[製造實例 204-1-5] 2-氟-4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛

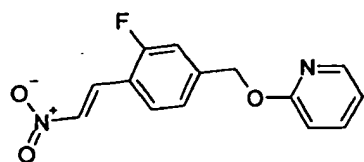


向製造實例 204-1-4 中所述之 2-(4-[1,3]二氧戊環-2-基-3-氟-苯甲氧基)-吡啶(2.17 g, 7.88 mmol)於甲醇(10 mL)及四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加 5 N 氫氯酸(8.43 mL, 8.43 mmol)。室溫下攪拌此溶液 15 分鐘。將此混合物冷卻至 0℃，並用飽和碳酸氫鈉水溶液中中和，此後，用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(1.81 g)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 5.46 (2H, s), 6.82-6.94 (3H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.85-7.89 (1H, m),

8.14-8.17(1H, m), 10.35 (1H, s)。

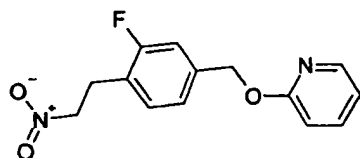
[製造實例 204-1-6] 2-(3-氟-4-(E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡啶



100°C 下，將製造實例 204-1-5 中所述之 2-氟-4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛(1.81 g, 7.81 mmol)、硝基甲烷(2.12 mL, 39.1 mmol)、乙酸銨(1.2 g, 15.6 mmol)及乙酸(20 mL)之混合物攪拌 5 小時。將此混合物冷卻至室溫，並減壓濃縮。使殘餘物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:4)純化殘餘物以獲得標題化合物(980 mg, 46%)。

¹H-NMR 譜(CDCl₃) δ (ppm): 5.44 (2H, s), 6.84-6.87 (1H, s), 6.91-6.94 (1H, m), 7.24-7.32 (3H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.14-8.16 (1H, m)。

[製造實例 204-1-7] 2-(3-氟-4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶

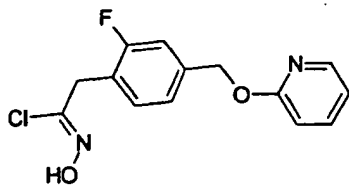


在適當冷卻下，於室溫下向製造實例 204-1-6 中所述之 2-(3-氟-4-(E)-2-硝基-乙烯基)-苯甲氧基)-吡啶(980 mg, 3.57

mmol)於乙酸(1 mL)及二甲亞砷(17 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(203 mg, 5.36 mmol)。室溫下攪拌此混合物3小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(960 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.34-3.39 (2H, m), 4.60-4.67 (2H, m), 5.36 (2H, s), 6.80-6.83 (1H, m), 6.89-6.92 (1H, m), 7.17-7.21 (3H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 8.15-8.17 (1H, m)。

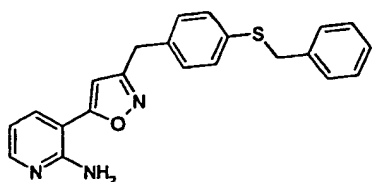
[製造實例 204-1-8] (2-氟-4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)乙脛肟鹽氮



向製造實例 204-1-7 中所述之 2-(3-氟-4-(2-硝基-乙基)-苯甲氧基)-吡啶(960 mg, 3.47 mmol)之甲醇(20 mL)溶液中添加甲醇鋰(264 mg, 6.94 mmol)，且在室溫下攪拌此混合物1小時。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷(15 mL)及四氫呋喃(5 mL)稀釋該殘餘物。將系統冷卻至 -78°C ，此後，將四氯化鈦(IV)(1.22 mL, 11.1 mmol)逐滴添加至此懸浮液中。 0°C 下攪拌混合物2小時。將此混合物冷卻至 -78°C 並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(890

mg)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

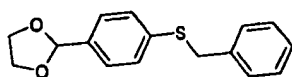
[實例 205] 3-(3-(4-苯甲基硫基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



向製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (50 mg, 0.423 mmol) 及製造實例 205-1-6 中所述之 (4-苯基硫基甲基-苯基)乙羥肟鹽氣 (197 mg, 0.677 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加三乙胺 (147 μ L, 1.06 mmol)，於室溫下攪拌 18 小時。將此混合物冷卻至室溫，並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:4 至 1:2) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (29 mg, 18%)。
 $^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 3.98 (2H, s), 4.11 (2H, s), 5.38 (2H, brs), 6.22 (1H, s), 6.70-6.73 (1H, m), 7.16-7.18 (2H, m), 7.22-7.31 (7H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 8.14-8.15 (1H, m)。

如下合成起始物質 (4-苯甲基苯基硫基-苯基)-乙羥肟鹽氣。

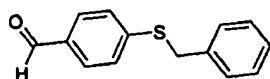
[製造實例 205-1-1] 2-(4-苯甲基硫基-苯基)-[1,3]二氧戊環



-78 °C 下，向 2-(4-溴苯基)-1,3-二氧戊環 (5 g, 0.677 mmol) 之四氫呋喃 (100 mL) 溶液中添加正丁基鋰 (14.9 mL, 2.64 M 己烷溶液, 39.2 mmol)，攪拌 15 分鐘。-78 °C 下，將二硫化二苯甲基 (5.91 g, 24 mmol) 逐滴添加至反應混合物中，攪拌 5 小時。使混合物升至 0 °C 並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:4) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (1.06 g, 18%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.90-4.04 (4H, m), 4.26 (2H, s), 5.67 (1H, s), 7.23-7.37 (9H, m)。

[製造實例 205-1-2] 4-苯甲基硫基-苯甲醛

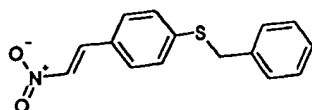


向製造實例 205-1-1 中所述之 2-(4-苯甲基硫基-苯基)-[1,3]二氧戊環 (1.06 g, 3.89 mmol) 於甲醇 (5 mL) 及四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加 1 N 氫氯酸 (4.16 mL)，在室溫下攪拌 30 分鐘。將混合物冷卻至 0 °C，並用飽和碳酸氫鈉水溶液中和，且隨後用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (840 mg)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.40 (2H, s), 7.26-7.28 (1H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 7.43-7.45 (2H, m), 7.51-7.53

(2H, m), 7.79-7.81 (2H, m), 9.90 (1H, s)。

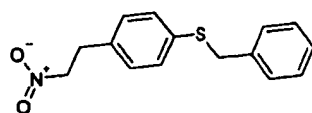
[製造實例 205-1-3] 1-苯甲基硫基-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯



100°C 下，將製造實例 205-1-2 中所述之 4-苯甲基硫基-苯
 甲醛 (840 mg, 3.68 mmol)、硝基甲烷 (997 μ L, 18.4
 mmol)、乙酸銨 (567 mg, 7.36 mmol) 及乙酸 (10 mL) 之混合
 物攪拌 2 小時。將此混合物冷卻至室溫，並減壓濃縮。使
 殘餘物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水及飽和
 氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮
 濾液以獲得標題化合物 (950 mg)。無需任何進一步純化即
 將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.37 (2H, s), 7.23-7.34 (3H,
 m), 7.40-7.45 (4H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J=14$
 Hz), 8.20 (1H, d, $J=14$ Hz)。

[製造實例 205-1-4] 1-苯甲基硫基-4-(2-硝基-乙基)-苯

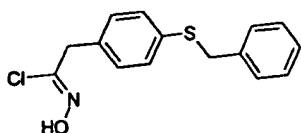


使內部溫度保持於 30°C 或更低溫度之同時，向製造實例
 205-1-3 中所述之 1-苯甲基硫基-4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯
 (950 mg, 3.5 mmol) 於乙酸 (0.6 mL) 及二甲亞砷 (10 mL) 中之
 溶液中添加硼氫化鈉 (212 mg, 5.6 mmol)，在室溫下攪拌 30

分鐘。用冰水冷卻混合物，添加水，再攪拌30分鐘。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(936 mg)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.15-3.18 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.80-4.83 (2H, m), 7.18-7.35 (9H, m)。

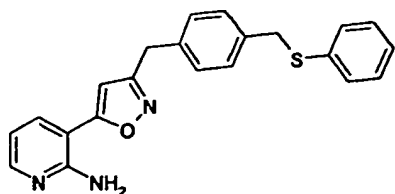
[製造實例 205-1-5] (4-苯甲基苯基硫基-苯基)乙脛肟鹽氯



向製造實例 205-1-4 中所述之 1-苯甲基硫基-4-(2-硝基-乙基)-苯 (936 mg, 3.42 mmol) 之甲醇溶液 (12 mL) 中添加甲醇鋰 (260 mg, 6.84 mmol)，在室溫下攪拌 10 分鐘。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷 (16 mL) 及四氫呋喃 (8 mL) 稀釋該殘餘物。將系統冷卻至 -78°C ，此後，將四氯化鈦 (IV) (825 μL , 7.52 mmol) 逐滴添加至此懸浮液中。 0°C 下攪拌混合物 1 小時。將此混合物冷卻至 -78°C 並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (1.01 g)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.77 (2H, s), 4.23 (2H, s), 7.16-7.38 (9H, m), 11.7 (1H, s)。

[實例 206] 3-(3-(4-苯基硫基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

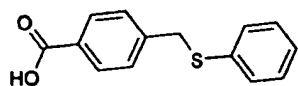


向製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (50 mg, 0.423 mmol) 及製造實例 206-1-6 中所述之 (4-苯基硫基甲基-苯基)乙羥肟鹽氣 (197 mg, 0.677 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加三乙胺 (147 μ L, 1.06 mmol)，於室溫下攪拌 18 小時。將混合物冷卻至室溫，並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷 = 1:4 至 1:2) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (41 mg, 26%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm): 4.03 (2H, s), 4.11 (2H, s), 5.42 (2H, brs), 6.23 (1H, s), 6.69-6.73 (1H, m), 7.16-7.35 (9H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 8.13-8.15 (1H, m)。

如下合成起始物質 (4-苯基硫基甲基-苯基)乙羥肟鹽氣。

[製造實例 206-1-1] 4-苯基硫基甲基-苯甲酸

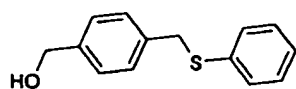


在回流下將 4-(溴甲基)苯甲酸 (10 g, 46.5 mmol)、硫代苯酚鈉 (6.15 g, 46.5 mmol) 及乙醇 (100 mL) 之混合物攪拌 1.5 小時。將此混合物冷卻至室溫並用 1 N 氫氯酸酸化。收集如此產生之沉澱，將其溶解於乙酸乙酯中並用水洗滌。減

壓濃縮有機層以獲得標題化合物(10 g)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.31 (2H, s), 7.16-7.20 (1H, m), 7.26-7.34 (4H, m), 7.45-7.47 (2H, m), 7.84-7.86 (2H, m), 12.9 (1H, brs)。

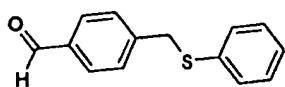
[製造實例 206-1-2] (4-苯基硫基甲基-苯基)-甲醇



向氫化鋁鋰(1.95 g, 51.3 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之懸浮液中逐滴添加製造實例 206-1-1 中所述之 4-苯基硫基甲基-苯甲酸(5 g, 20.5 mmol)之四氫呋喃溶液，在室溫下攪拌 30 分鐘。用冰水冷卻此混合物，並小心地添加水。使混合物濾過矽藻土床，並合併濾液。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(2.01 g)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.22 (2H, s), 4.45 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.13 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 7.16-7.34 (9H, m)。

[製造實例 206-1-3] 4-苯基硫基甲基-苯甲醛

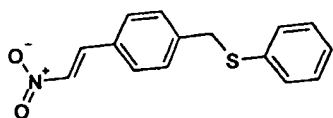


向製造實例 206-1-2 中所述之(4-苯基硫基甲基-苯基)-甲醇(1 g, 4.34 mmol)之氯仿(10 mL)溶液中添加二氧化錳(3.77 g, 43.4 mmol)，在室溫下攪拌 15 小時。用矽藻土床

移除二氧化錳，並減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(990 mg)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.34 (2H, s), 7.16-7.20 (1H, m), 7.27-7.35 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.83 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 9.95 (1H, s)。

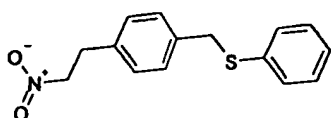
[製造實例 206-1-4] 1-((E)-2-硝基-乙烯基)-4-苯基硫基甲基-苯



100°C 下，將製造實例 206-1-3 中所述之 4-苯基硫基甲基-苯甲醛(990 mg, 4.34 mmol)、硝基甲烷(1.18 mL, 21.7 mmol)、乙酸銨(669 mg, 8.68 mmol)及乙酸(5 mL)之混合物攪拌 6 小時。將此混合物冷卻至室溫，並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(1.15 g)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.29 (2H, s), 7.16-7.20 (1H, m), 7.27-7.35 (4H, m), 7.44 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 7.77 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 8.18(1H,d, $J=13.6$ Hz)。

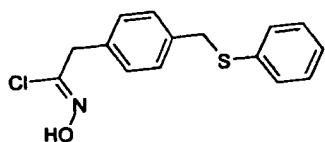
[製造實例 206-1-5] 1-(2-硝基-乙基)-4-苯基硫基甲基-苯



向製造實例 206-1-4 中所述之 1-((E)-2-硝基-乙基)-4-苯基硫基甲基-苯 (1.15 g, 4.24 mmol) 於乙酸 (0.6 mL) 及二甲亞碸 (10 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (257 mg, 6.78 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。用冰水冷卻混合物，並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (1.15 g)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.17-3.20 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.80-4.84 (2H, m), 7.15-7.20 (3H, m), 7.27-7.33 (6H, m)。

[製造實例 206-1-6] (4-苯基硫基甲基-苯基)乙羥肟鹽氣

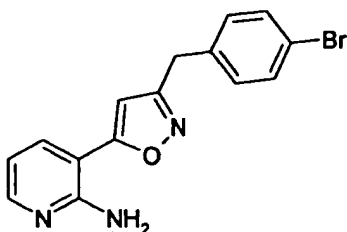


向製造實例 206-1-5 中所述之 1-(2-硝基-乙基)-4-苯基硫基甲基-苯 (1.1 g, 4.03 mmol) 之甲醇溶液 (12 mL) 中添加入醇鋰 (306 mg, 8.06 mmol)，在室溫下攪拌 10 分鐘。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷 (16 mL) 及四氫呋喃 (8 mL) 稀釋該殘餘物。將系統冷卻至 -78°C ，此後，將四氯化鈦 (IV) (972 μL , 8.87 mmol) 逐滴添加至此懸浮液中。0 $^\circ\text{C}$ 下攪拌混合物 1 小時。將此混合物冷卻至 -78°C 並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機

層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(1.15 g)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.78 (2H, s), 4.23 (2H, s), 7.15-7.19 (3H, m), 7.27-7.34 (6H, m), 11.7 (1H, s)。

[實例 207] 3-(3-(4-溴-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

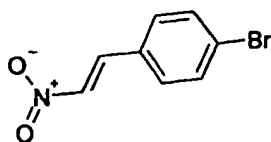


向製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺(50 mg, 0.423 mmol)及製造實例 207-1-3 中所述之 4-溴苯基乙炔肼醯氯(168 mg, 0.677 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(147 μL , 1.06 mmol)，於室溫下攪拌 15 小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:4 至 1:2)純化殘餘物以獲得標題化合物(33 mg, 24%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 4.02 (2H, s), 5.42 (2H, brs), 6.24 (1H, s), 6.70-6.74 (1H, m), 7.16-7.18 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 8.14-8.16(1H, m)。

如下合成起始物質 4-溴苯基乙炔肼醯氯。

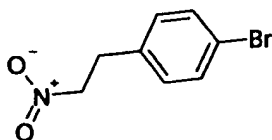
[製造實例 207-1-1] 1-溴-4-((E)-2-硝基-乙炔基)-苯



100°C 下，將 4-溴苯甲醛 (16.8 g, 91 mmol)、硝基甲烷 (24.6 mL, 455 mmol)、乙酸銨 (14 g, 182 mmol) 及乙酸 (160 mL) 之混合物攪拌 4 小時。將此混合物冷卻至室溫並傾入水中。收集如此產生之沉澱，用水洗滌並減壓乾燥以獲得標題化合物 (17.4 g)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

¹H-NMR 譜 (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.71 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.13 (1H, d, J=13.6 Hz), 8.27 (1H, d, J=13.6 Hz)。

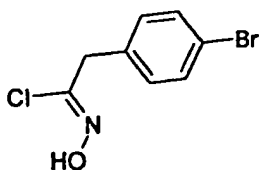
[製造實例 207-1-2] 1-溴-4-((E)-2-硝基-乙基)-苯



向製造實例 207-1-1 中所述之 1-溴-4-((E)-2-硝基-乙基)-苯 (1 g, 4.37 mmol) 於乙酸 (0.6 mL) 及二甲亞碸 (10 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (265 mg, 6.99 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。用冰水冷卻混合物，並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (948 mg)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

¹H-NMR 譜 (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.20 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.85 (2H, t, J=6.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.2 Hz)。

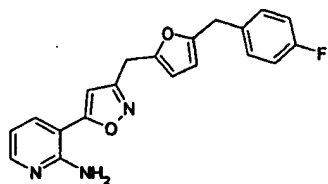
[製造實例 207-1-3] 4-溴苯基乙羧肟鹽氣



向製造實例 207-1-2 中所述之 1-溴-4-(2-硝基-乙基)-苯 (948 mg, 4.12 mmol) 之甲醇溶液 (12 mL) 中添加甲醇鋰 (313 mg, 8.24 mmol)，在室溫下攪拌 10 分鐘。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷 (16 mL) 及四氫呋喃 (8 mL) 稀釋該殘餘物。將系統冷卻至 -78°C ，此後，將四氯化鈦 (IV) (994 μL , 9.06 mmol) 逐滴添加至此懸浮液中。 0°C 下攪拌混合物 1 小時。將此混合物冷卻至 -78°C 並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (990 mg)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.82 (2H, s), 7.23 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 11.8 (1H, s)。

[實例 208] 3-(3-(5-(4-氟-苯甲基)-呋喃-2-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺



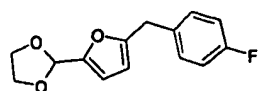
向製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (50 mg, 0.423 mmol) 及製造實例 208-1-5 中所述之 (5-(4-氟苯甲基)-

咪喃-2-基)乙羥肱醯氯(181 mg, 0.677 mmol)之四氫咪喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(147 μ L, 1.06 mmol), 於室溫下攪拌19小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層, 用水洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:4至1:2)純化殘餘物以獲得標題化合物(9 mg, 6%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm): 3.91 (2H, s), 4.04 (2H, s), 5.39 (2H, brs), 5.93 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 6.07 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 6.30 (1H, s), 6.72-6.75 (1H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 8.15-8.17 (1H, m)。

如下合成起始物質(5-(4-氟苯甲基)-咪喃-2-基)乙羥肱醯氯。

[製造實例208-1-1] 2-(5-(4-氟-苯甲基)-咪喃-2-基)-[1,3]二氧戊環

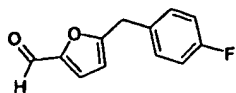


-78°C 下, 向2-(1,3-二氧戊環-2-基)-咪喃(5 g, 35.7 mmol)之四氫咪喃(50 mL)溶液中添加正丁基鋰(15.6 mL, 2.64 M 己烷溶液, 41.1 mmol), 在該溫度下攪拌1小時。將4-氟苯甲基溴(6.9 g, 36.5 mmol)之四氫咪喃溶液逐滴添加至此混合物中, 於 -78°C 下再攪拌1小時。將混合物升至室溫並使其於乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液中分溶。分離有機層, 用飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:10至

1:3) 純化殘餘物以獲得標題化合物(4.51 g, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.86-3.90 (2H, m), 3.96-4.00 (4H, m), 5.78 (1H, s), 6.07 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 6.42 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.12-7.16 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m)。

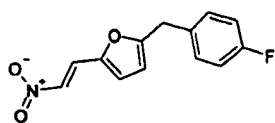
[實例 208-1-2] 5-(4-氟-苯甲基)-呋喃-2-甲醛



向製造實例 208-1-1 中所述之 2-(5-(4-氟-苯甲基)-呋喃-2-基)-[1,3]二氧戊環(4.51 g, 18.2 mmol)之甲醇(45 mL)溶液中添加檸檬酸(12.2 g, 63.7 mmol)之溶液(45 mL)，在室溫下劇烈攪拌1小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(4.51 g, 51%)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.11 (2H, s), 6.47-6.48 (1H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.47-7.48 (1H, m), 9.49 (1H, s)。

[製造實例 208-1-3] 2-(4-氟-苯甲基)-5-((E)-2-硝基-乙烯基)-呋喃

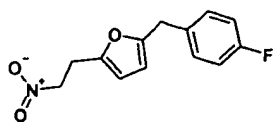


100°C 下，將製造實例 208-1-2 中所述之 5-(4-氟-苯甲基)-呋喃-2-甲醛(1 g, 4.89 mmol)、硝基甲烷(1.32 mL, 24.5

mmol)、乙酸銨(754 mg, 9.78 mmol)及乙酸(10 mL)之混合物攪拌3小時。將此混合物冷卻至室溫，並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(1.21 g)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.08 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.08-7.19 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.29-7.37 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=13.2$ Hz)。

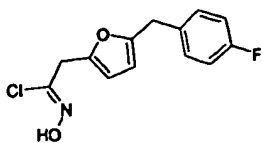
[製造實例 208-1-4] 2-(4-氟-苯甲基)-5-(2-硝基-乙基)-呋喃



向製造實例 208-1-3 中所述之 2-(4-氟-苯甲基)-5-((E)-2-硝基-乙烯基)-呋喃(1.21 g, 4.89 mmol)於乙酸(0.6 mL)及二甲亞砜(10 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(296 mg, 7.82 mmol)，在室溫下攪拌30分鐘。用冰水冷卻混合物，並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(1.14 g)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.20-3.24 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.77-4.80 (2H, m), 6.00 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 6.10 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m)。

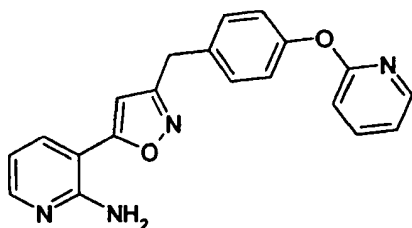
[製造實例 208-1-5] (5-(4-氟-苯甲基)-呋喃-2-基)乙脛脛
醯氯



向製造實例 208-1-4 中所述之 2-(4-氟-苯甲基)-5-(2-硝基-乙基)-呋喃 (1.14 g, 4.57 mmol) 之甲醇溶液 (12 mL) 中添加甲醇鋰 (347 mg, 9.14 mmol)，在室溫下攪拌 10 分鐘。減壓濃縮混合物，使殘餘物中之水與甲苯一起共沸蒸餾，並用二氯甲烷 (16 mL) 及四氫呋喃 (8 mL) 稀釋該殘餘物。將系統冷卻至 -78°C ，此後，將四氯化鈦 (IV) (1.1 mL, 10.1 mmol) 逐滴添加至此懸浮液中。 0°C 下攪拌混合物 1 小時。將此混合物冷卻至 -78°C 並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物 (940 mg)。無需任何進一步純化即將標題化合物用於下列反應中。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.82 (2H, s), 3.93 (2H, s), 6.03 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 6.20 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.11-7.15 (2H, m), 7.23-7.27 (2H, m), 11.8 (1H, s)。

[實例 209] 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

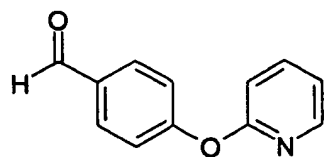


向製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (45 mg, 0.38 mmol) 及製造實例 209-1-4 中所述之 (4-(吡啶-2-基氧基) 苯)-乙羥肟鹽氣 (200 mg, 0.76 mmol) 之四氫呋喃 (5 mL) 溶液中添加三乙胺 (139 mg, 1.4 mmol)，於 60°C 下攪拌 10 分鐘。將反應溶液冷卻至室溫，添加 NH 矽膠，並減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷: 乙酸乙酯 = 2:1、1:1) 純化已吸附至 NH 矽膠上之粗產物以獲得標題化合物 (40 mg, 30%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.05 (2H, s), 6.28 (2H, brs), 6.68-6.72 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.00-7.03 (1H, m), 7.06-7.14 (3H, m), 7.37 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.81-87 (1H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 8.08-8.11 (1H, m), 8.11-8.14 (1H, m)。

如下合成起始物質 (4-(吡啶-2-基氧基) 苯)-乙羥肟鹽氣。

[製造實例 209-1-1] 4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲醛

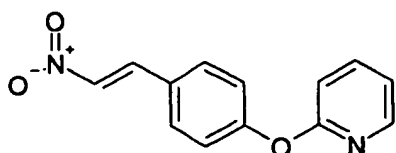


向 4-羥基苯甲醛 (10 g, 82 mmol) 及 2-氟吡啶 (8.0 g, 82 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (100 mL) 中添加氫化鈉 (3.3 g, 82 mmol, 60% 於油中)，在 120°C 下攪拌 30 分鐘，隨後在 140°C 下攪拌 45 分鐘且接著在 160°C 下攪拌 2 小時。將混合物冷卻至室溫，並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水洗滌 (3 次) 並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由矽膠管柱層析 (庚烷: 乙酸乙酯 = 4:1) 純化殘餘物以獲得標題化合

物 (9.3 g, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.15-7.20 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.40-8.00 (3H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 9.98 (1H, s)。

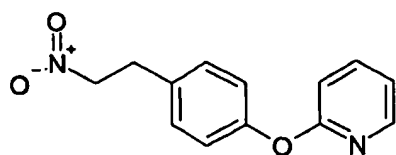
[製造實例 209-1-2] 2-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯氧基)-吡啶



100°C 下，將製造實例 209-1-1 中所述之 4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲醛 (9.3 g, 47 mmol)、硝基甲烷 (14 g, 230 mmol)、乙酸銨 (11 g, 140 mmol) 及乙酸 (50 mL) 之混合物攪拌 1 小時 30 分鐘。將此混合物冷卻至室溫，並添加水以使固體沉澱。過濾固體以獲得標題化合物 (9.9 g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.11-7.14 (1H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.89-7.94 (3H, m), 8.13-8.24 (3H, m)。

[製造實例 209-1-3] 2-(4-(2-硝基-乙基)-苯氧基)-吡啶

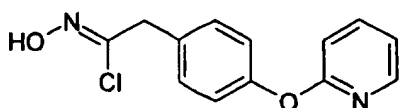


在將溫度保持於 30°C 或更低溫度之同時，向製造實例 209-1-2 中所述之 2-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苯氧基)-吡啶 (9.9 g, 41 mmol)、乙酸 (2.5 g) 及二甲亞砷 (60 mL) 之溶液中添加硼氫化鈉 (770 mg, 20 mmol)，在室溫下攪拌 15 分鐘。在將溫度保持於 30°C 或更低溫度之同時，使此反應溶液於

乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層並減壓濃縮。藉由NH
矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=3:1)純化殘餘物以獲得標題
化合物(4.5 g, 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.24 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.87
(2H, t, $J=7.2$ Hz), 6.99-7.20 (1H, m), 7.07 (2H, d, $J=8.0$
Hz), 7.09-7.14 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.81-7.86
(1H, m), 8.12-8.16 (1H, m)。

[製造實例 209-1-4] (4-(吡啶-2-基氧基)苯)-乙羥肟鹽氣

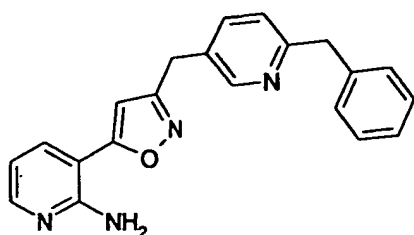


向製造實例 209-1-3 中所述之 2-(4-(2-硝基-乙基)-苯氧
基)-吡啶(2.0 g, 8.2 mmol)之甲醇溶液(30 mL)中添加甲醇
鋰(470 mg, 12 mmol), 且減壓濃縮此混合物。將甲苯添加
至殘餘物中, 並減壓蒸發溶劑。於 -76°C 下攪拌之同時,
向此殘餘物於二氯甲烷(40 mL)及四氫呋喃(20 mL)中之溶
液中添加四氯化鈦(IV)(2.3 mL, 21 mmol)。在 0°C 下攪拌此
懸浮液 15 分鐘, 且接著在室溫下再攪拌 20 分鐘。將混合物
傾入冰水中並攪拌 30 分鐘。添加乙酸乙酯, 且分離有機
層, 用氯化鈉水溶液洗滌(1次), 用無水硫酸鎂乾燥並過
濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(2.1 g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.84 (2H, s), 7.01-7.05 (1H,
m), 7.07-7.15 (3H, m), 7.29 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.82-7.88
(1H, m), 8.13-8.16 (1H, m), 11.75 (1H, s)。

[實例 210] 3-(3-(6-苯甲基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡

吡啶-2-基胺

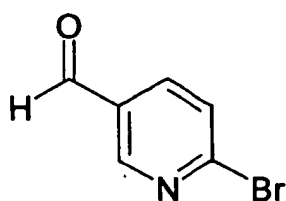


50°C 下，將製造實例 1-2-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (30 mg, 0.25 mmol)、製造實例 210-1-7 中所述之 2-(6-苯甲基-吡啶-3-基)-乙羥肟鹽酸 (88 mg, 0.34 mmol)、三乙胺 (77 mg, 0.76 mmol) 及四氫呋喃 (5 mL) 之混合物攪拌 25 分鐘。使此反應溶液於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷: 乙酸乙酯 = 2:1、1:1、乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (4.6 mg, 5.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.03 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.26 (2H, brs), 6.69 (1H, dd, $J=4.8, 7.6$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.15-7.22 (1H, m), 7.22-7.30 (5H, m), 7.65 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J=2.4, 4.8$ Hz), 8.48 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

如下合成起始物質 (6-苯甲基-吡啶-3-基)-乙羥肟鹽酸。

[製造實例 210-1-1] 6-溴-吡啶-3-甲醛

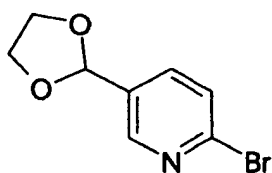


-76°C 下，向 2,5-二溴吡啶 (25 g, 110 mmol) 之乙醚 (500

mL) 溶液中逐滴添加正丁基鋰 (2.67 M 正己烷溶液, 45 mL, 120 mmol), 攪拌 25 分鐘。-76°C 下, 向此溶液中逐滴添加 N,N-二甲基甲醯胺 (9.0 mL, 120 mmol)。此添加完成後, 將反應溶液逐漸冷卻至室溫。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=8:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (8.0 g, 41%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.89-7.92 (1H, m), 8.15-8.19 (1H, m), 8.89-8.92 (1H, m), 10.09 (1H, s)。

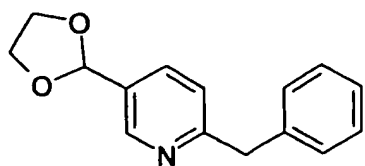
[製造實例 210-1-2] 2-溴-5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡啶



在回流下將製造實例 210-1-1 中所述之 6-溴-吡啶-3-甲醛 (8.0 g, 43 mmol)、乙二醇 (5.3 g, 86 mmol)、對甲苯磺酸 (820 mg, 4.3 mmol) 及甲苯 (110 mL) 之混合物攪拌 40 分鐘。(此反應中所產生之水係用 Dean-Stark 收集器移除。) 減壓濃縮反應溶液, 並使殘餘物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層並使其通過具備 NH 矽膠 (用乙酸乙酯溶離) 之玻璃過濾器。減壓濃縮洗出液, 並藉由矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=8:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (5.8 g, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.93-4.11 (4H, m), 5.84 (1H, s), 7.68-7.72 (1H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 8.44-8.47 (1H, m)。

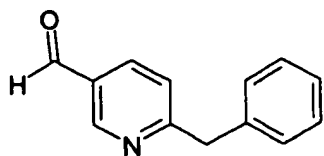
[製造實例 210-1-3] 2-苯甲基-5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡啶



0°C 下，向鋅(5.0 g, 77 mmol, 高反應性 Rieke 金屬, 100 mL 四氫呋喃懸浮液)及四氫呋喃(300 mL)之懸浮液中逐滴添加苯甲基溴(7.9 mL, 66 mmol), 在相同溫度下攪拌 4 小時。向此懸浮液中添加雙(三苯基膦)氯化鎳(II)(5.8 g, 8.8 mmol)及製造實例 210-1-2 中所述之 2-溴-5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡啶(11 g, 49 mmol), 室溫下再攪拌該懸浮液 2 小時。使反應溶液於乙酸乙酯及氯化銨水溶液中分溶。分離有機層並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1、1:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(7.3 g, 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.92-4.06 (4H, m), 4.10 (2H, s), 5.78 (1H, s), 7.16-7.22 (1H, m), 7.25-7.32 (5H, m), 7.74 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=2.0$ Hz)。

[製造實例 210-1-4] 6-苯甲基-吡啶-3-甲醛

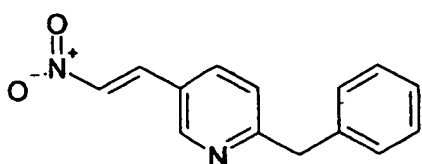


100°C 下，將製造實例 210-1-3 中所述之 2-苯甲基-5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡啶(7.3 g, 30 mmol)及 2 N 氫氯酸(100 mL)攪拌 15 分鐘。將反應溶液冷卻至室溫，並使其於乙酸乙酯及 5 N 氫氧化鈉溶液(40 mL)中分溶。分離有機層，用無水

硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(4.7 g, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.20 (2H, s), 7.18-7.25 (1H, m), 7.26-7.32 (4H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 8.97-9.01 (1H, m), 10.06 (1H, s)。

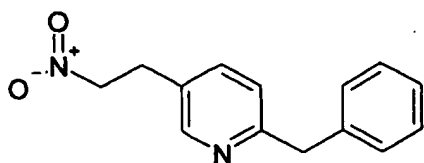
[製造實例 210-1-5] 2-苯甲基-5-((E)-2-硝基-乙烯基)-吡啶



100°C 下，將製造實例 210-1-4 中所述之 6-苯甲基-吡啶-3-甲醛(4.7 g, 24 mmol)、硝基甲烷(7.3 g, 120 mmol)、乙酸銨(5.6 g, 72 mmol)及乙酸(40 mL)之混合物攪拌 90 分鐘。使反應溶液於乙酸乙酯及水中分溶。用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌有機層，並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(1.2 g, 21%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 4.11 (2H, s), 7.14-7.21 (1H, m), 7.23-7.29 (4H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 8.87 (1H, d, $J=2.0$ Hz)。

[製造實例 210-1-6] 2-苯甲基-5-(2-硝基-乙基)-吡啶

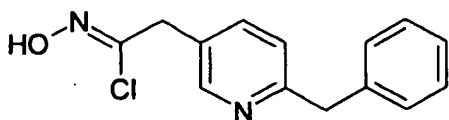


向製造實例 210-1-5 中所述之 2-苯甲基-5-((E)-2-硝基-乙

烯基)-吡啶(1.2 g, 5.0 mmol)、乙酸(300 mg, 5.0 mmol)及二甲亞碲(10 mL)之混合物中添加硼氫化鈉(94 mg, 2.5 mmol)，在室溫下攪拌10分鐘。使反應溶液於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層並使其通過具備NH矽膠(用乙酸乙酯溶離)之玻璃過濾器。減壓濃縮洗出液，並藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(260 mg, 22%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.19 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.04 (2H, s), 4.86 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 7.16-7.30 (6H, m), 7.62 (1H, dd, $J=2.4, 8.0$ Hz), 8.39 (1H, d, $J=2.4$ Hz)。

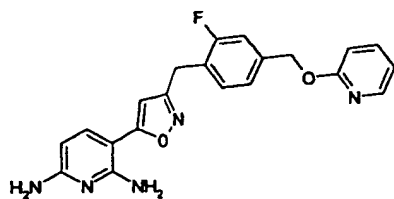
[製造實例210-1-7] (6-苯甲基-吡啶-3-基)-乙羥肟鹽



向製造實例210-1-6中所述之2-苯甲基-5-(2-硝基-乙基)-吡啶(260 mg, 1.1 mmol)及甲醇(5 mL)中添加甲醇鋰(81 mg, 2.1 mmol)，減壓濃縮。-76°C下，將四氯化鈦(IV)(0.38 mL, 3.4 mmol)逐滴添加至殘餘物於二氯甲烷(5 mL)及四氫呋喃(2.5 mL)中之懸浮液中，於室溫下攪拌20分鐘。將此反應溶液添加至冰水中並用乙酸乙酯萃取。再次用乙酸乙酯萃取水層(4次)。合併有機層，用飽和氯化鈉水溶液洗滌(1次)，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並將四氫呋喃添加至殘餘物中。濾除由此產生之不可溶物質。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(180 mg, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.83 (2H, s), 4.07 (2H, s), 7.17-7.22 (1H, m), 7.25-7.30 (5H, m), 7.60 (1H, dd, $J=2.0$, 8.0 Hz), 8.39 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 11.77 (1H, s)。

[實例 211] 3-(3-(2-氟-4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

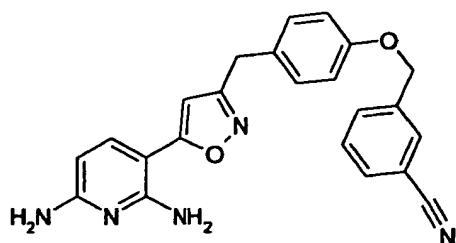


向製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (43.2 mg, 0.325 mmol) 及製造實例 204-1-8 中所述之 (2-氟-4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基) 乙羥肟鹽酸 (150 mg, 0.509 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加三乙胺 (97.2 μL , 0.697 mmol)，於室溫下攪拌 2 小時。使混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:1，隨後為乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (73 mg, 37%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm) : 4.05 (2H, s), 4.49 (2H, brs), 5.26 (2H, brs), 5.37 (2H, s), 5.91-5.94 (1H, m), 6.06 (1H, s), 6.81-6.83 (1H, m), 6.89-6.92 (1H, m), 7.18-7.29 (3H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 8.16-8.18 (1H, m)。

[實例 212] 3-(4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲

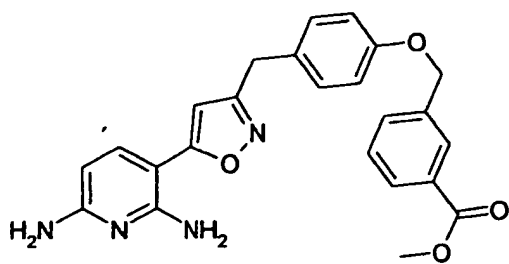
基)-苯氧基甲基)-苯甲腈



向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (100 mg, 0.36 mmol) 之甲醇 (6.3 mL) 溶液中添加 2 N 氫氧化鈉水溶液 (180 μ L, 0.36 mmol)。減壓濃縮此混合物。將 N,N-二甲基甲醯胺 (1.3 mL) 及 3-溴甲基-苯甲腈 (58 mg, 0.29 mmol) 添加至殘餘物中，60 $^{\circ}$ C 下攪拌 15 分鐘。使此反應溶液於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯 = 1:2，隨後為乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (24 mg, 17%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.88 (2H, s), 5.14 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.11 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=8.0, 8.0$ Hz), 7.76-7.82 (2H, m), 7.91 (1H, s)。

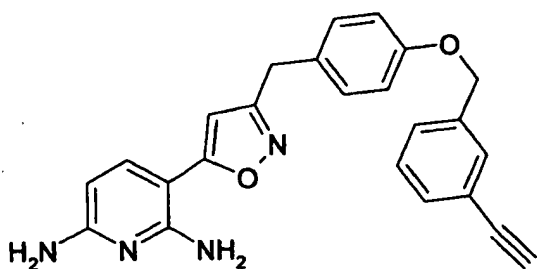
[實例 213] 3-(4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯氧基甲基)-苯甲酸甲酯



根據與實例 212 之方法類似之方法使用製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二氨基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (200 mg, 0.71 mmol) 及 3-溴甲基-苯甲酸甲酯 (160 mg, 0.71 mmol) 獲得標題化合物 (48 mg, 16%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.86 (3H, s), 3.88 (2H, s), 5.17 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.11 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=8.0, 8.0$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.03 (1H, s)。

[實例 214] 3-(3-(4-(3-乙炔基-苯甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



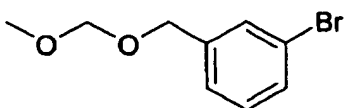
向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二氨基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (150 mg, 0.53 mmol)、製造實例 214-1-2 中所述之 (3-乙炔基-苯基)-甲醇 (91 mg, 0.69 mmol) 及三苯基膦 (180 mg, 0.69 mmol) 之四氫呋喃 (10 mL) 溶液中

添加偶氮二羧酸二乙酯(300 mg, 0.69 mmol, 40% 甲苯溶液), 室溫下攪拌30分鐘。將NH矽膠添加至反應溶液中, 並減壓蒸發溶劑。藉由NH矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=2:1, 隨後1:1, 接著為乙酸乙酯)純化已吸附至NH矽膠上之粗產物以獲得標題化合物(110 mg, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.88 (2H, s), 4.20 (1H, s), 5.09 (2H, s), 5.79 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.10 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.38-7.54 (5H, m)。

如下合成起始物質(3-乙炔基-苯基)-甲醇。

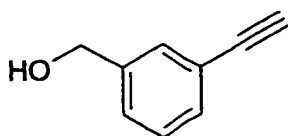
[製造實例 214-1-1] 1-溴-3-甲氧基甲氧基甲基-苯



室溫下, 向3-溴苯甲醇(10 g, 54 mmol)之四氫呋喃(100 mL)溶液中添加氫化鈉(2.3 g, 98 mmol, 60%於油中)。隨後, 將氯甲基甲基醚(5.2 g, 64 mmol)添加至此懸浮液中, 於60°C下攪拌15分鐘。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=8:1)純化殘餘物以獲得標題化合物(10 g, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.30 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.66 (2H, s) 7.30-7.38 (2H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.54 (1H, m)。

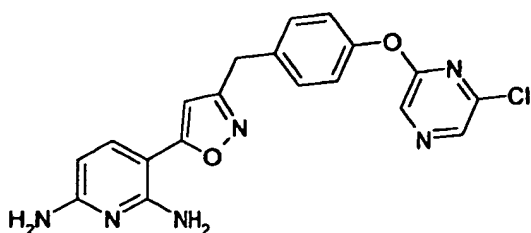
[製造實例 214-1-2] (3-乙炔基-苯基)-甲醇



向製造實例 214-1-1 中所述之 1-溴-3-甲氧基甲氧基甲基-苯 (3.0 g, 13 mmol)、三甲基矽烷基乙炔 (2.6 g, 26 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (3.4 g, 26 mmol)、碘化銅(I) (500 mg, 2.6 mmol) 及 1-甲基-2-吡咯啉酮 (30 mL) 之混合物中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (1.5 g, 1.3 mmol), 60°C 下攪拌 15 分鐘。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=8:1)純化殘餘物以獲得(3-甲氧基甲氧基甲基-苯基乙炔基)-三甲基-矽烷與 1-溴-3-甲氧基甲氧基甲基-苯之混合物 (3.0 g 混合物, 包括大約 30% (3-甲氧基甲氧基甲基-苯基乙炔基)-三甲基-矽烷)。將四丁基氟化銨 (2 mL, 1 M 四氫呋喃溶液) 添加至此混合物之四氫呋喃 (20 mL) 溶液中, 室溫下攪拌 15 分鐘。使反應溶液於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(庚烷:乙酸乙酯=20:1)純化殘餘物以獲得 1-乙炔基-3-甲氧基甲氧基甲基-苯 (470 mg)。向此 1-乙炔基-3-甲氧基甲氧基甲基-苯 (470 mg, 2.6 mmol) 之甲醇 (10 mL) 溶液中添加 5 N 氫氯酸, 於 70°C 下攪拌 25 分鐘。使反應溶液於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層並減壓濃縮以獲得標題化合物 (350 mg, 20%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.15 (1H, s), 4.49 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.25 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 7.31-7.35 (3H, m), 7.40-7.42 (1H, m)。

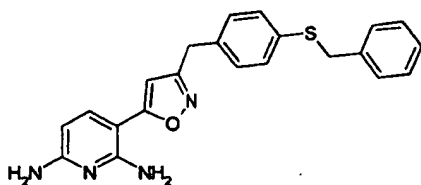
[實例 215] 3-(3-(4-(6-氯-吡嗪-2-基氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (50 mg, 0.18 mmol) 之甲醇 (1.5 mL) 溶液中添加 2 N 氫氧化鈉水溶液 (89 μ L)，減壓濃縮。將 2,6-二氯吡嗪 (28 mg, 0.19 mmol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (0.75 mL) 添加至殘餘物中，於 100°C 下攪拌 10 分鐘。使反應溶液於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1，隨後為乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (47 mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.01 (2H, s), 5.82 (2H, brs), 5.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.12 (2H, brs), 6.44 (1H, s), 7.21 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, s)。

[實例 216] 3-(3-(4-苯甲基硫基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

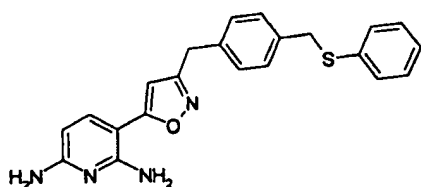


向製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (50

mg, 0.376 mmol)及製造實例 205-1-5 中所述之(4-苯甲基苯基硫基-苯基)乙羥肟鹽氣(176 mg, 0.602 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(131 μ L, 0.94 mmol), 於室溫下攪拌2小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層, 用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:庚烷=1:1, 隨後為乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物(80 mg, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(CDCl_3) δ (ppm) : 3.97 (2H, s), 4.10 (2H, s), 4.47 (2H, brs), 5.25 (2H, brs), 5.92 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 5.96 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23-7.29 (7H, m), 7.47 (1H, d, $J=8.2$ Hz)。

[實例 217] 3-(3-(4-苯基硫基甲基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

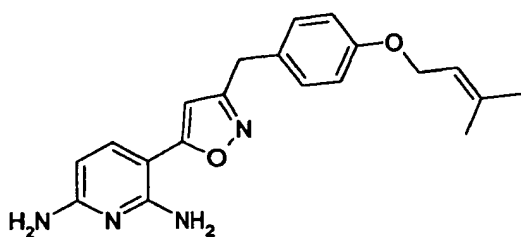


向製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺(50 mg, 0.376 mmol)及製造實例 206-1-6 中所述之(4-苯基硫基甲基-苯基)乙羥肟鹽氣(176 mg, 0.602 mmol)之四氫呋喃(3 mL)溶液中添加三乙胺(131 μ L, 0.94 mmol), 於室溫下攪拌2小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層, 用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液, 並藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:

庚烷=1:1，隨後為乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得標題化合物 (98 mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm) : 3.98 (2H, s), 4.11 (2H, s), 4.46 (2H, brs), 5.25 (2H, brs), 5.92 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 5.97 (1H, s), 7.18-7.32 (9H, m), 7.47 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

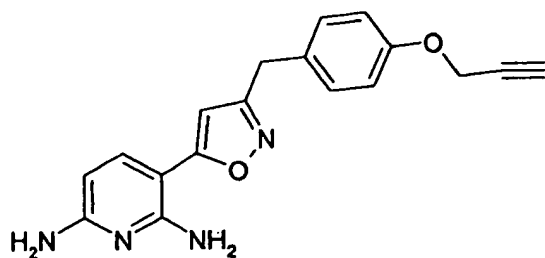
[實例 218] 3-(3-(4-(3-甲基-2-丁-2-烯基氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



根據與實例 212 之方法類似之方法使用製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二胺基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (50 mg, 0.18 mmol) 及 1-溴-3-甲基-丁-2-烯 (32 mg, 0.21 mmol) 獲得標題化合物 (15 mg, 23%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.69 (3H, s), 1.73 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 5.41 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 5.79 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.10 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=8.0$ Hz)。

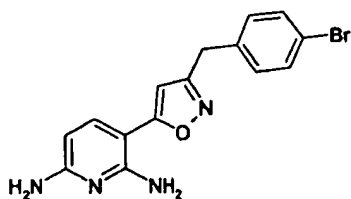
[實例 219] 3-(3-(4-丙-2-炔基氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



根據與實例 212 之方法類似之方法使用製造實例 18-1-1 中所述之 4-(5-(2,6-二氨基-吡啶-3-基)-異噁唑-3-基甲基)-苯酚 (50 mg, 0.18 mmol) 及炔丙基溴 (32 mg, 0.27 mmol) 獲得標題化合物 (38 mg, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.54 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 3.89 (2H, s), 4.76 (2H, d, $J=2.0$ Hz), 5.79 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.10 (2H, brs), 6.35 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

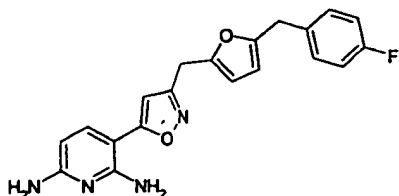
[實例 220] 3-(3-(4-溴-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (50 mg, 0.376 mmol) 及製造實例 207-1-3 中所述之 4-溴苯基乙羥肟鹽氣 (150 mg, 0.602 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加三乙胺 (131 μL , 0.94 mmol)，於室溫下攪拌 2 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:1，隨後為乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (85 mg, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm) : 3.97 (2H, s), 4.48 (2H, brs), 5.26 (2H, brs), 5.92 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 5.97 (1H, s), 7.15-7.13 (2H, m), 7.44-7.46 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

[實例 221] 3-(3-(5-(4-氟-苯甲基)-呋喃-2-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺

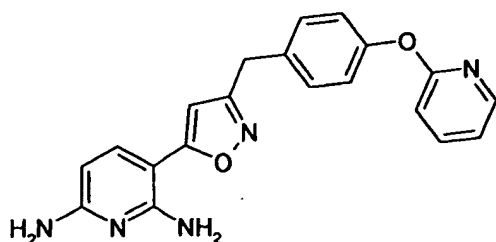


向製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (50 mg, 0.376 mmol) 及製造實例 208-1-5 中所述之 (5-(4-氟苯甲基)-呋喃-2-基)乙羥肟醯氯 (161 mg, 0.602 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液中添加三乙胺 (131 μL , 0.94 mmol)，於室溫下攪拌 19 小時。使此混合物於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥並過濾。減壓濃縮濾液，並藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯:庚烷=1:1，隨後為乙酸乙酯) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (45 mg, 33%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (CDCl_3) δ (ppm) : 3.91 (2H, s), 3.99 (2H, s), 4.49 (2H, brs), 5.25 (2H, brs), 5.92 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 5.95 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.04 (1H, s), 6.06 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

[實例 222] 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-

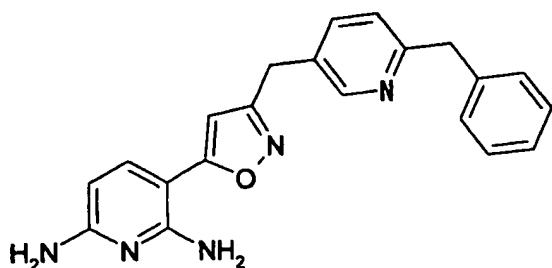
吡啶-2,6-二胺



向製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (45 mg, 0.34 mmol) 及製造實例 209-1-4 中所述之 (4-(吡啶-2-基氧基)苯)-乙羥肟醯氯 (300 mg, 1.1 mmol) 之四氫呋喃 (15 mL) 溶液中添加三乙胺 (120 mg, 1.1 mmol)，於 60°C 下攪拌 10 分鐘。將反應溶液冷卻至室溫，添加 NH 矽膠，並減壓蒸發溶劑。藉由 NH 矽膠管柱層析 (庚烷:乙酸乙酯=1:1，隨後為乙酸乙酯) 純化已吸附至 NH 矽膠上之粗產物以獲得標題化合物 (57 mg, 14%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97 (2H, s), 5.82 (2H, brs), 5.84 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.11 (2H, brs), 6.42 (1H, s), 6.99-7.03 (1H, m), 7.05-7.13 (3H, m), 7.34 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.81-7.86 (1H, m), 8.12-8.14 (1H, m)。

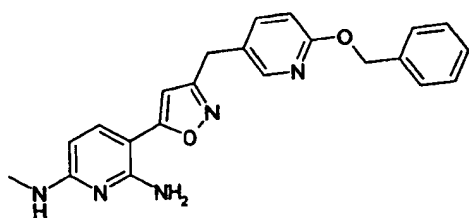
[實例 223] 3-(3-(6-苯甲基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺



向製造實例 13-1-3 中所述之 3-乙炔基-吡啶-2,6-二胺 (20 mg, 0.15 mmol) 及製造實例 210-1-7 中所述之 2-(6-苯甲基-吡啶-3-基)-乙脛脲醯氯 (79 mg, 0.30 mmol) 之四氫呋喃 (5 mL) 溶液中添加三乙胺 (46 mg, 0.45 mmol)，於 50°C 下攪拌 30 分鐘。將反應溶液冷卻至室溫並使其於乙酸乙酯及水中分溶。分離有機層並減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析 (乙酸乙酯，隨後乙酸乙酯: 甲醇 = 20:1) 純化殘餘物以獲得標題化合物 (43 mg, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜 (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.95 (2H, s), 4.05 (2H, s), 5.80 (2H, brs), 5.82 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.11 (2H, brs), 6.40 (1H, s), 7.15-7.30 (6H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=2.0$ Hz)。

[實例 224] 3-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)- N^6 -甲基-吡啶-2,6-二胺

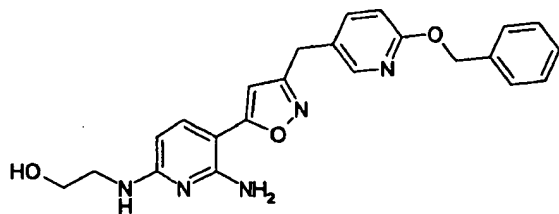


室溫下，向實例 25 中所述之 3-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺 (50 mg, 0.13 mmol) 與 N,N -二甲基甲醯胺 (0.5 mL) 之混合物中添加甲醛水溶液 (14 mg, 0.17 mmol, 含量: 37%)、 α -甲基吡啶-硼烷 (17 mg, 0.16 mmol) 及乙酸 (50 μL)，在相同溫度下攪拌隔夜。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃

取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，此後減壓濃縮有機層。藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化如此獲得之殘餘物以獲得粗產物，且隨後藉由矽膠薄層層析(乙醚:己烷=2:1)純化以獲得標題化合物(2.3 mg, 4.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.76 (3H, d, $J=4.2$ Hz), 3.91 (2H, s), 5.33 (2H, s), 5.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 5.87 (2H, brs), 6.40 (1H, s), 6.68 (1H, brs), 6.85 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.31-7.33 (1H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.42-7.44 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=2.1, 8.3$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=2.6$ Hz)。

[實例 225] 2-(6-氨基-5-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基氨基)-乙醇

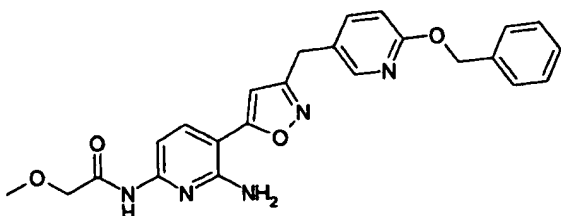


室溫下，向實例 25 中所述之 3-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺(40 mg, 0.11 mmol)與 N,N -二甲基甲醯胺(0.5 mL)之混合物中添加 2-羥基乙醛(7.7 mg, 0.13 mmol)、 α -甲基吡啶-硼烷(14 mg, 0.13 mmol)及乙酸(40 μL)，在相同溫度下攪拌 100 分鐘。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，此後減壓

濃縮有機層。藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化如此獲得之殘餘物以獲得粗產物，且隨後藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯:甲醇=50:1)純化以獲得標題化合物(4.5 mg, 10%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.31-3.34 (2H, m), 3.48-3.51 (2H, m), 3.91 (2H, s), 5.33 (2H, s), 5.86 (2H, brs), 5.89 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.39 (1H, s), 6.72 (1H, brs), 6.85 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.29-7.33 (1H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.42-7.44 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=2.6, 8.6$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz)。

[實例 226] N-(6-胺基-5-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基)-2-甲氧基-乙醯胺

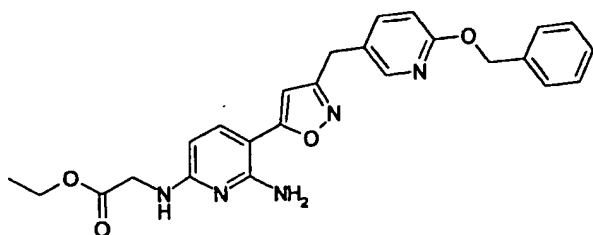


室溫下，向實例 25 中所述之 3-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺(40 mg, 0.11 mmol)與二氯甲烷(1 mL)之混合物中添加三乙胺(22 μL , 0.16 mmol)及甲氧基乙醯氯(15 mg, 0.14 mmol)，在相同溫度下攪拌 2 小時。濾出反應混合物中所沉澱之固體。將四氫呋喃添加至如此獲得之固體中，並過濾此混合物。減壓濃縮濾液以獲得標題化合物(3.4 mg, 7%)。

$^1\text{H-NMR}$ 譜(DMSO- d_6) δ (ppm): 3.37 (3H, m), 3.98 (2H, s),

4.05 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.23 (2H, brs), 6.73 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.29-7.33 (1H, m), 7.35-7.44 (5H, m), 7.68 (1H, dd, $J=2.6, 8.4$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.50(1H, brs)。

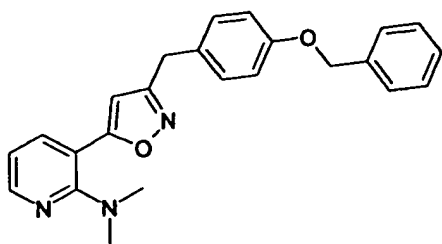
[實例 227] (6-胺基-5-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺基)-乙酸乙酯



向實例 25 中所述之 3-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺(40 mg, 0.11 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)之混合物中添加乙醛酸乙酯聚合物泡沫(16 mg, 0.16 mmol)、 α -甲基吡啶-硼烷(14 mg, 0.13 mmol)及乙酸(40 μ L)，在相同溫度下攪拌隔夜。將飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物中，用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，並用無水硫酸鎂乾燥，此後減壓濃縮有機層。藉由逆相高效液相層析(使用含有 0.1% 三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化如此獲得之殘餘物以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物(4.9 mg, 8%)。

MS m/e (ESI) 460.51 (MH^+)。

[實例 228] (3-(3-(4-苯甲氧基-苯基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基)-二甲基-胺



向實例1中所述之3-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺(50 mg, 0.14 mmol)與N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)之混合物中添加甲醛水溶液(34 mg, 0.42 mmol, 含量: 37%)、 α -甲基吡啶-硼烷(37 mg, 0.35 mmol)及乙酸(50 μ L), 在相同溫度下攪拌隔夜。將三氟乙酸(50 μ L)添加至反應混合物中, 在室溫下攪拌30分鐘。減壓蒸發溶劑, 並藉由逆相高效液相層析(使用含有0.1%三氟乙酸之乙腈-水作為移動相)純化如此獲得之殘餘物以獲得三氟乙酸鹽形式之標題化合物(15 mg, 21%)。

MS m/e (ESI) 386.30 (MH^+)。

本發明之化合物(I)或其鹽呈現基於抑制真菌GPI生物合成對於GPI錨定蛋白轉運過程之優良抑制活性、抗念珠菌活性及抗麴菌活性, 且其物理特性、安全性及代謝穩定性亦極其優良, 使其特別適於用作真菌感染之預防劑或治療劑。

[藥理學測試實例]

為證實本發明之化合物(I)之有用性, 藉由量測1; 抗念珠菌及抗麴菌活性及2; 在小鼠實驗性全身念珠菌感染模型中之活性來量測本發明之化合物(I)的抗真菌活性。

1. 抗念珠菌活性及抗麴菌活性

(1) 製備真菌懸浮液

對於白色念珠菌 (*C. albicans*) CAF2-1 菌株而言，用 RPMI 1640 培養基稀釋自於沙保弱氏右旋糖液體培養基 (Sabouraud dextrose liquid culture medium, SDB) 中在 30°C 下靜置培養 48 小時而獲得的真菌懸浮液，以將真菌懸浮液調節為每毫升 1.2×10^3 個細胞。對於築波煙熏麴菌 (*A. fumigatus* Tsukuba) 菌株而言，用 RPMI 1640 培養基稀釋儲存於 -80°C 下之菌株以將真菌懸浮液調節為每毫升 4.5×10^3 個細胞。

(2) 製備藥劑稀釋平板

使用具有 U 形底之 96 孔板，製備每個樣本稀釋溶液平板 (A 至 H) 8 個樣本。將 10 μ L 二甲亞砷溶液分配於第 2 至 12 列上。將經稱重之樣本溶解於二甲亞砷中以製備 2.5 mg/mL 溶液，將 20 μ L 此溶液添加至所製備之平板之第一列中，並於該平板上進行 12 步每步兩倍的稀釋操作 (10 μ L 溶液 + 10 μ L 二甲亞砷溶液)。以 1 μ L 之量將該樣本稀釋溶液分配至用於 MIC 量測之平底 96 孔板中以製備樣本稀釋平板。

(3) 接種真菌懸浮液並培養

以每孔 99 μ L 之量使用 (1) 中所製備之真菌懸浮液接種含有每孔 1 μ L (2) 中所製備之測試化合物稀釋液的平底 96 孔板，且於 35°C 下進行需氧靜置培養 42-48 小時。

(4) MIC 量測

將藉由目測與對照相比較顯然抑制真菌生長之最小濃度確定為最小抑制濃度 (MIC)。

由 1 中所述之量測方法量測實例中所製備之下列代表性

化合物的抗念珠菌活性及抗麴菌活性。因此，如表1至6所示，發現本發明之化合物顯然具有抗念珠菌活性及抗麴菌活性。

表 1

實例 編號	抗念珠菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗麴菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	實例 編號	抗念珠菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗麴菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)
1	0.20	0.20	21	1.56	0.78
2	0.05	0.20	22	0.20	0.39
3	0.10	0.78	23	0.78	1.56
4	0.20	0.39	24	0.39	0.78
5	0.39	0.39	25	0.20	0.20
6	0.39	0.39	26	0.78	0.78
7	1.56	0.20	27	0.20	0.39
8	1.56	0.78	28	>25	0.39
9	0.20	0.39	29	0.39	0.20
10	0.39	0.78	30	0.10	0.20
11	0.10	0.39	31	0.20	0.39
12	0.10	0.10	32	0.20	0.78
13	0.20	0.10	33	0.39	0.78
14	0.39	0.39	34	0.78	0.39
15	0.20	0.39	35	0.20	1.56
16	0.39	0.39	36	0.39	0.78
17	0.78	0.20	37	0.39	1.56
18	1.56	0.78	38	0.78	1.56
19	0.78	0.39	39	3.13	3.13
20	0.78	0.20	40	0.39	0.39

表 2

實例 編號	抗念珠菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗麴菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	實例 編號	抗念珠菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗麴菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)
41	0.39	0.20	61	0.20	0.39
42	0.78	1.56	62	0.20	0.20
43	0.20	0.39	63	0.78	0.78
44	1.56	1.56	64	0.20	0.78
45	0.39	0.20	65	0.39	0.78
46	0.05	0.20	66	0.10	0.78
47	0.20	0.39	67	1.56	0.78
48	0.39	0.20	68	0.10	0.39
49	0.05	0.39	69	0.10	0.20
50	0.78	1.56	70	1.56	0.39
51	0.10	0.39	71	0.20	0.39
52	0.39	0.39	72	6.25	12.5
53	0.20	0.20	73	0.10	0.39
54	0.10	0.39	74	0.10	0.20
55	0.05	0.10	75	0.78	0.20
56	1.56	>25	76	1.56	1.56
57	0.05	0.20	77	0.20	0.39
58	0.78	0.10	78	0.78	1.56
59	0.39	0.39	79	1.56	6.25
60	0.20	1.56	80	0.20	0.78

表 3

實例 編號	抗念珠菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗麴菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	實例 編號	抗念珠菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗麴菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)
81	0.20	0.39	101	1.56	1.56
82	0.20	0.39	102	0.20	0.39
83	0.20	0.20	103	1.56	0.78
84	3.13	>25	104	0.78	0.78
85	1.56	3.13	105	0.20	0.20
86	0.05	0.20	106	0.78	0.20
87	0.20	0.78	107	0.78	0.78
88	0.20	0.20	108	1.56	3.13
89	0.39	0.20	109	0.39	0.78
90	1.56	0.39	110	0.78	0.78
91	0.20	0.10	111	0.39	0.78
92	0.39	0.39	112	0.78	0.39
93	0.20	1.56	113	0.10	0.20
94	0.78	0.39	114	6.25	6.25
95	0.39	1.56	115	0.10	0.20
96	3.13	0.78	116	0.78	0.20
97	0.39	0.20	117	1.56	0.78
98	0.39	0.39	118	0.78	3.13
99	3.13	0.78	119	0.39	0.78
100	3.13	6.25	120	0.39	0.20

表 4

實例 編號	抗念珠菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗麴菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	實例 編號	抗念珠菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗麴菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)
121	0.39	0.78	141	0.39	0.20
122	1.56	0.78	142	0.39	0.39
123	0.20	0.39	143	0.39	0.78
124	0.20	0.39	144	0.39	0.20
125	0.10	0.39	145	6.25	12.5
126	1.56	0.39	146	6.25	>25
127	0.78	1.56	147	1.56	1.56
128	0.20	0.39	148	0.20	0.20
129	0.20	0.20	149	6.25	1.56
130	1.56	0.20	150	0.39	0.78
131	0.20	0.20	151	0.78	0.39
132	3.13	3.13	152	0.78	0.39
133	0.20	0.39	153	1.56	0.39
134	0.39	0.78	154	0.78	1.56
135	0.78	0.39	155	0.10	0.10
136	0.20	0.20	156	0.20	0.20
137	0.78	1.56	157	3.13	0.78
138	0.78	0.78	158	1.56	3.13
139	1.56	>25	159	0.78	3.13
140	0.20	0.78	160	0.39	0.78

表 5

實例 編號	抗念珠菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗麴菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	實例 編號	抗念珠菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗麴菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)
161	0.39	0.39	181	1.56	0.39
162	0.78	0.39	182	>25	0.20
163	3.13	1.56	183	0.20	0.78
164	6.25	6.25	184	>25	0.39
165	0.78	1.56	185	0.78	0.78
166	0.39	0.78	186	3.13	0.78
167	1.56	0.78	187	1.56	0.78
168	0.78	0.78	188	1.56	0.78
169	0.39	0.39	189	0.05	0.20
170	0.78	0.39	190	0.78	0.78
171	0.20	0.39	191	0.20	0.39
172	6.25	12.5	192	0.39	1.56
173	1.56	0.78	193	0.78	0.78
174	6.25	1.56	194	1.56	3.13
175	0.78	1.56	195	0.39	0.78
176	0.20	0.20	196	6.25	6.25
177	0.39	0.78	197	3.13	1.56
178	0.39	0.20	198	0.78	1.56
179	0.78	0.39	199	3.13	6.25
180	0.39	1.56	200	3.13	3.13

表 6

實例 編號	抗念珠菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗麴菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	實例 編號	抗念珠菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗麴菌活性 ($\mu\text{g/mL}$)
201	0.78	0.39	215	0.39	0.78
202	0.05	0.20	216	0.39	0.39
203	0.20	1.56	217	0.10	0.20
204	0.20	0.39	218	0.20	0.10
205	0.39	0.78	219	3.13	3.13
206	0.10	0.39	220	6.25	6.25
207	25	6.25	221	1.56	0.39
208	6.25	0.78	222	0.39	0.39
209	0.20	0.39	223	0.39	0.39
210	0.10	0.20	224	0.39	0.20
211	0.39	0.39	225	0.78	3.13
212	0.78	0.78	226	0.39	0.39
213	6.25	1.56	227	1.56	1.56
214	0.39	0.39	228	0.78	0.78

2. 小鼠實驗性全身念珠菌感染模型

(1) 製備真菌接種物

30°C 下，於沙保弱氏右旋糖瓊脂培養基(SDA)中進行白色念珠菌 E81022 菌株之靜置培養 48 小時，使所回收之真菌細胞懸浮於無菌生理食鹽水中。藉由在細胞計數板上計數真菌數量，用無菌生理食鹽水將懸浮液稀釋至每毫升 2×10^7 個細胞以用作真菌接種物。

(2) 感染

使用 0.2 mL 量之真菌接種物以在尾靜脈中接種 4.5 至 5.5 週齡雌性 ICR 小鼠(每隻小鼠 4×10^6 個細胞)。

(3) 處理

真菌接種後 0.5 至 1 小時，使用經口探針將 0.2 mL 藥劑溶液(溶解或懸浮於含有 6.5% 二甲亞砷及 3.5% Tween 80 之無菌生理食鹽水中)投與胃中，每四小時三次。藥劑濃度為

2.5 mg/kg或10 mg/kg，且一組中之動物數量為5隻動物。

(4) 確定作用

藉由觀察感染後14天時生存/死亡情況並計算平均存活天數來確定保護作用。

因此，如表7及8所示，投與本發明之化合物之小鼠與未經處理組相比存活較長時間，且亦已發現本發明之化合物證實在活體內具有抗念珠菌活性。

表 7

實例編號	平均存活天數		
	未投與組(對照)	2.5 mg/kg	10 mg/kg
1	4.0	12.2	14.0
2	4.0	13.2	14.0
9	3.4	12.8	14.0
11	2.6	8.2	13.6
12	2.6	10.8	14.0
13	6.0	13.8	14.0
14	4.0	13.4	14.0
15	2.6	10.8	12.6
16	4.0	4.8	12.8
17	4.0	8.2	13.0
24	2.6	7.4	14.0
25	2.6	12.2	-
27	2.6	3.0	10.0
29	3.2	-	11.4
30	6.0	13.0	-
31	6.0	-	13.0
32	6.0	10.2	12.2
33	6.0	2.4	8.4
36	6.0	9.4	14.0
37	6.0	5.4	14.0
38	6.0	4.8	10.0
40	4.0	11.6	14.0
41	4.0	11.4	11.8

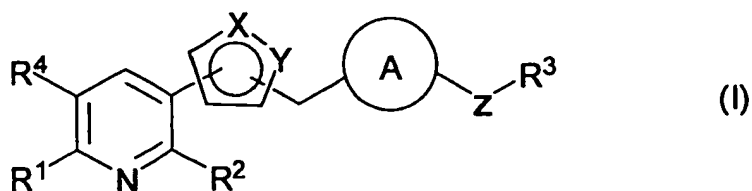
表 8

實例編號	平均存活天數		
	未投與組(對照)	2.5 mg/kg	10 mg/kg
43	3.2	10.6	14.0
45	3.2	10.6	10.8
51	4.0	13.5	14.0
52	4.0	10.6	13.4
54	2.8	13.0	13.6
55	2.8	13.8	14.0
58	2.8	3.8	12.0
62	1.4	10.2	-
73	2.2	4.4	12.6
102	3.2	13.2	13.0
104	3.2	8.2	13.2
105	3.2	5.4	12.8
109	2.8	11.0	11.8
110	2.8	12.0	-
111	2.8	13.6	-
112	4.0	-	12.2
113	2.8	13.0	14.0
115	2.8	10.8	13.2
116	2.8	4.6	12.6
120	2.8	3.2	13.4
131	1.4	12.6	12.8
133	2.2	7.0	13.4
135	2.2	11.0	13.4
151	2.4	7.0	14.0
155	2.4	10.4	13.0
166	2.8	3.4	12.4
171	2.8	8.4	12.6
176	4.2	12.6	13.4
192	1.0	3.2	9.4
202	1.0	2.4	10.0

五、中文發明摘要：

本發明之目的係提供一種抗真菌劑，其具有優良的抗真菌效應且其物理特性、安全性及代謝穩定性亦極為優良。

根據本發明，揭示一種由下式(I)表示之化合物或其鹽：



其中 R^1 表示氫原子、鹵素原子、胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基； R^2 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、胺基或二 C_{1-6} 烷基胺基；X及Y之一者為氮原子，而另一者為氮原子或氧原子；環A表示可具有鹵素原子或1或2個 C_{1-6} 烷基之5員或6員雜芳基環或苯環；Z表示一單鍵、亞甲基、伸乙基、氧原子、硫原子、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 或 $-SCH_2-$ ； R^3 表示氫原子、鹵素原子、可具有1或2個取代基之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、5員或6員雜芳基或5員或6員非芳族雜環基；且 R^4 表示氫原子或鹵素原子。

六、英文發明摘要：

七、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：

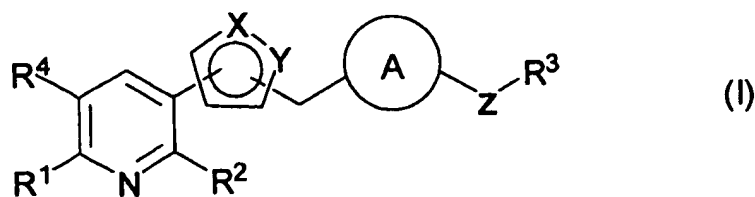
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

十、申請專利範圍：

公告本

1. 一種由下式(I)表示之化合物或其鹽：



其中 R^1 表示氫原子、鹵素原子、胺基、 R^{11} -NH-(其中 R^{11} 表示 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基)、 R^{12} -(CO)-NH-(其中 R^{12} 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基)、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、氟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；

R^2 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、胺基或二 C_{1-6} 烷基胺基；

X 及 Y 中之一者為氮原子，而另一者為氮原子或氧原子；

環 A 表示可具有鹵素原子或 1 或 2 個 C_{1-6} 烷基之咪喃環、噻吩環、吡咯環及吡啶環或苯環；

Z 表示單鍵、亞甲基、伸乙基、氧原子、硫原子、
-CH₂O-、-OCH₂-、-NH-、-CH₂NH-、-NHCH₂-、
-CH₂S- 或 -SCH₂-；

R^3 表示氫原子、鹵素原子、或可具有 1 或 2 個選自取代基群組 α 之取代基的以下取代基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、苯基、咪喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基及噻唑基或四氫咪喃基；且

[取代基群組 α]

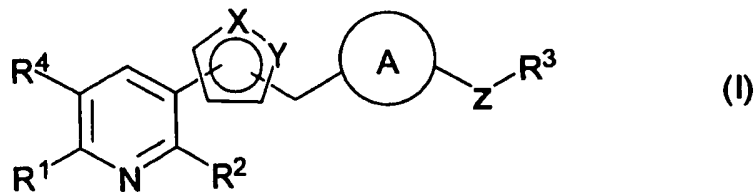
取代基群組 α 表示由鹵素原子、氟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}

烷氧基、C₁₋₆烷氧羰基、C₃₋₈環烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基組成之群；

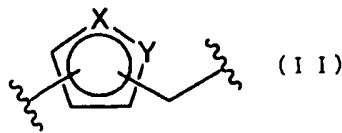
R⁴表示氫原子或鹵素原子；

惟，當Z表示上述單鍵且R³表示上述氫原子時，R¹、R²及R⁴均同時表示氫原子的化合物除外。

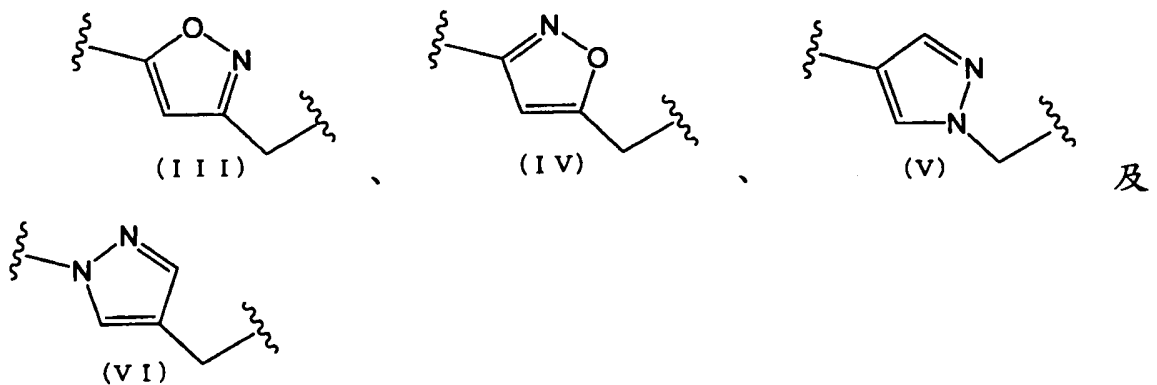
2. 如請求項1之化合物或其鹽，其中在上述由式(I)表示之化合物中：



以式(II)表示之一部分結構：

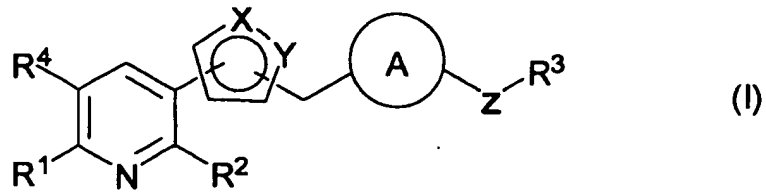


為選自由下列各結構組成之群之部分結構：

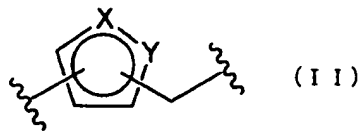


3. 如請求項1之化合物或其鹽，其中X及Y中之一者為氮原子且另一者為氧原子。
4. 如請求項3之化合物或其鹽，其中在上述由式(I)表示之

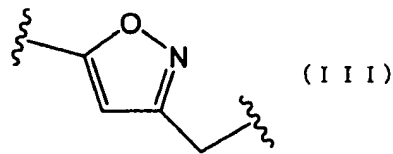
化合物中：



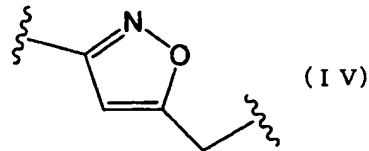
以式(II)表示之一部分結構：



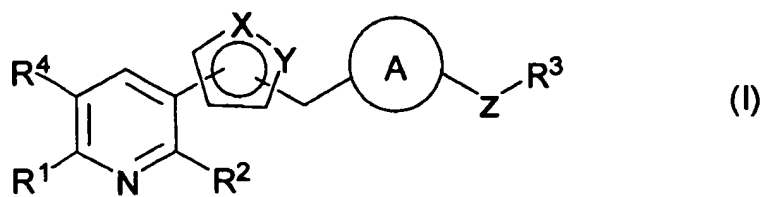
為由下式(III)表示之部分結構：



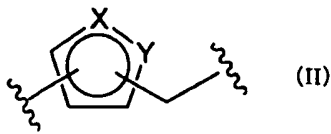
或由下式(IV)表示之部分結構：



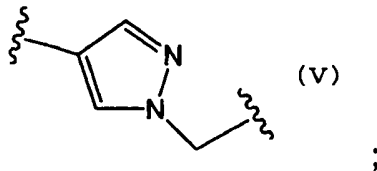
5. 如請求項1之化合物或其鹽，其中X及Y均為氮原子。
6. 如請求項5之化合物或其鹽，其中在上述由式(I)表示之化合物中：



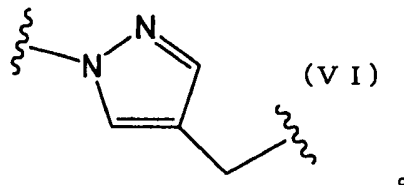
以式(II)表示之一部分結構：



為由下式(V)表示之部分結構：



或由下式(VI)表示之部分結構：



7. 如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽，其中 R^2 表示胺基。
8. 如請求項7之化合物或其鹽，其中 R^1 表示氫原子、胺基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基。
9. 如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽，其中 R^1 表示胺基且 R^2 表示氫原子。
10. 如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽，其中該環A表示吡啶環、苯環、呋喃環、噻吩環或吡咯環。
11. 如請求項8之化合物或其鹽，其中該環A表示吡啶環、苯環、呋喃環、噻吩環或吡咯環。
12. 如請求項10之化合物或其鹽，其中環A表示吡啶環或苯環。
13. 如請求項11之化合物或其鹽，其中環A表示吡啶環或苯環。

14. 如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽，其中Z表示氧原子、-CH₂O-或-OCH₂-。
15. 如請求項8之化合物或其鹽，其中Z表示氧原子、-CH₂O-或-OCH₂-。
16. 如請求項12之化合物或其鹽，其中Z表示氧原子、-CH₂O-或-OCH₂-。
17. 如請求項13之化合物或其鹽，其中Z表示氧原子、-CH₂O-或-OCH₂-。
18. 一種選自以下群組之化合物及其藥學上可接受之鹽：
- 3-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺、
 - 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺、
 - 3-(3-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺、
 - 3-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺、
 - 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺、
 - 3-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺、
 - 3-(5-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-3-基)-吡啶-2-基胺、
 - 3-(1-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-1H-吡啶-4-基)-

吡啶-2-基胺、

3-(3-(6-苯氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺、

3-(3-(4-(5-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺、

3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺、

3-(3-(4-(4-氯-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺、

3-(3-(6-苯氧基甲基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺、

3-(3-(4-(5-氯-咪喃-2-基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺、

3-(3-(4-苯基胺基甲基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺、

3-(3-(4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺、

3-(3-(6-苯氧基甲基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺、

3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺、

3-(3-(1-苯甲基-1H-吡咯-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺、

3-(3-(6-(3-氟-苯氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-

吡啶-2,6-二胺、

3-(3-(6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-

吡啶-2,6-二胺、

5-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡
啶-2-基胺、

3-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-
2-基胺、

3-(3-(4-(6-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-
5-基)-吡啶-2,6-二胺、

3-(3-(4-丁氧基甲基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二
胺、

3-(3-(4-苯氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺、

3-(3-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡
啶-2,6-二胺、

3-(3-(4-(4-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-
基)-吡啶-2,6-二胺、

3-(1-(4-苯甲氧基-苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2,6-二
胺、

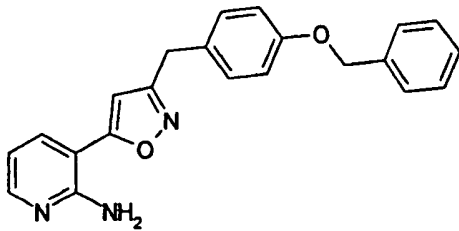
3-(3-(4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-
5-基)-吡啶-2-基胺、

3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-
基)-吡啶-2-基胺、

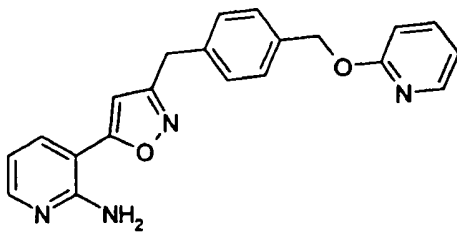
3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-
基)-吡啶-2,6-二胺、及

3-(3-(6-(4-氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺。

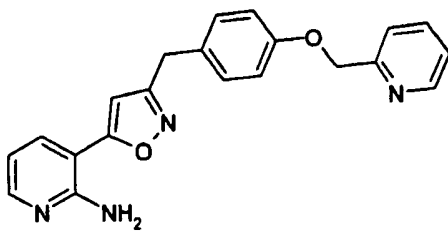
19. 一種如下所示之3-(3-(4-苯甲氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



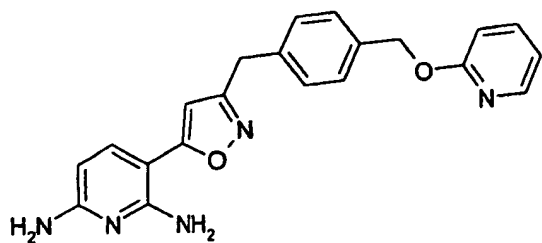
20. 一種如下所示之3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



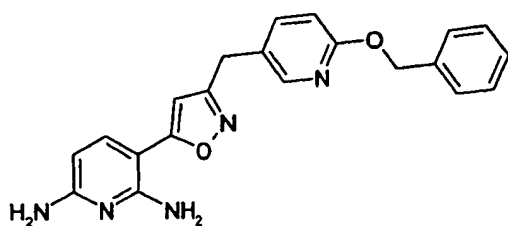
21. 一種如下所示之3-(3-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



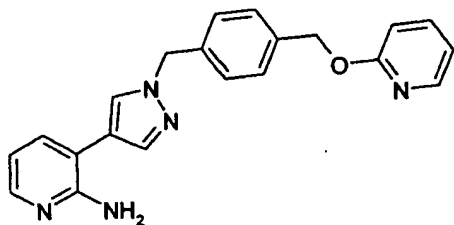
22. 一種如下所示之3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



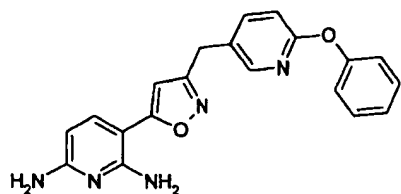
23. 一種如下所示之3-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



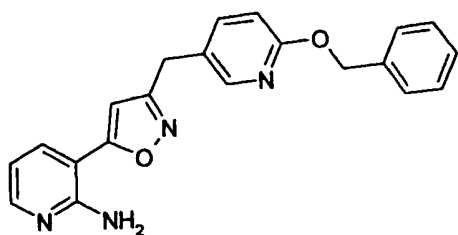
24. 一種如下所示之3-(1-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



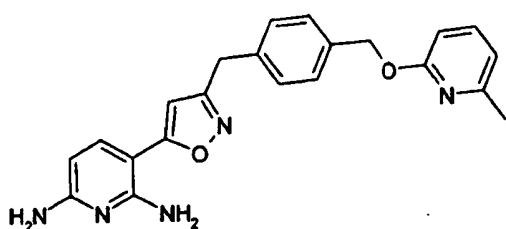
25. 一種如下所示之3-(3-(6-苯氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



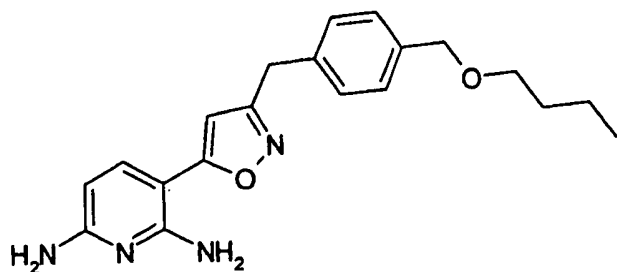
26. 一種如下所示之3-(3-(6-苯甲氧基-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



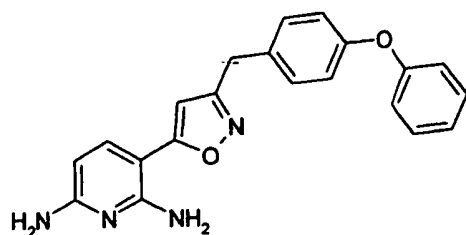
27. 一種如下所示之3-(3-(4-(6-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



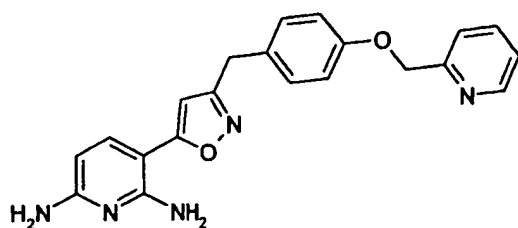
28. 一種如下所示之3-(3-(4-丁氧基甲基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



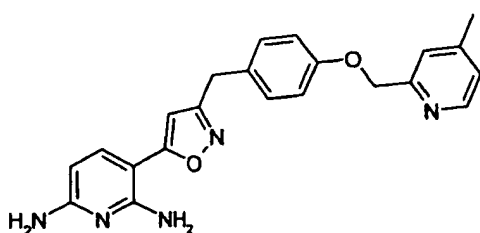
29. 一種如下所示之3-(3-(4-苯氧基-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



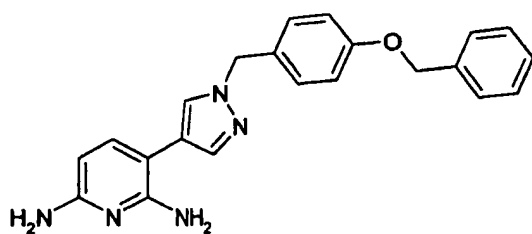
30. 一種如下所示之3-(3-(4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



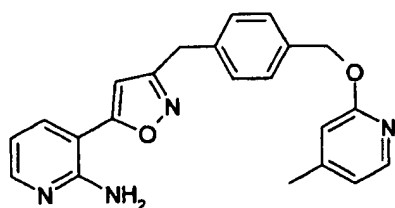
31. 一種如下所示之3-(3-(4-(4-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



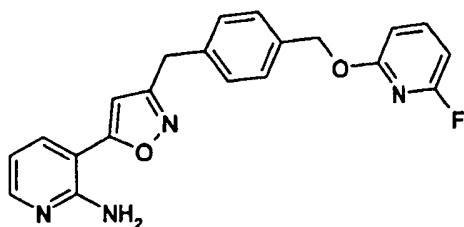
32. 一種如下所示之3-(1-(4-苯甲氧基-苯甲基)-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2,6-二胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



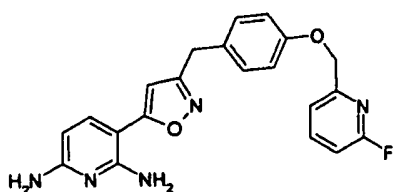
33. 一種如下所示之3-(3-(4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



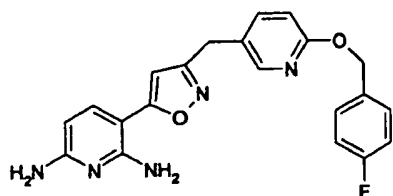
34. 一種如下所示之3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



35. 一種如下所示之3-(3-(4-(6-氟-吡啶-2-基甲氧基)-苯甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



36. 一種如下所示之3-(3-(6-(4-氟-苯甲氧基)-吡啶-3-基甲基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2,6-二胺化合物或其藥學上可接受之鹽：



37. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至36中任一項之化合物或其鹽。
38. 一種抗真菌劑，其包含如請求項1至36中任一項之化合物或其鹽作為活性成份。

39. 一種如請求項1至36中任一項之化合物或其鹽之用途，
其係用於製造抗真菌劑。