

# 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： 96127322

C07D 413/14  
C07D 401/04

※ 申請日期： 96.6.21

※IPC 分類： ~~C07D; A61K~~

C07D 413/14

## 一、發明名稱：(中文/英文)

新穎的吡啶結構類似物 II 333

NEW PYRIDINE ANALOGUES II 333

A61K 31/455

A61P 7/02

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 凱 布里克曼

BRICKMANN, KAY

2. 佛德烈 傑特伯格

ZETTERBERG, FREDRIK

國籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY

2. 瑞典 SWEDEN

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. 瑞典；2006年06月28日；0601412-0
2. 瑞典；2006年07月04日；0601467-4

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】

本發明係提供新穎吡啶化合物，其作為藥劑之用途，含有彼等之組合物，及其製備方法。

### 【先前技術】

血小板黏連與聚集為在動脈血栓形成中之起始事件。雖然血小板黏連至內皮下表面之過程，可在受到傷害血管壁之修復上扮演重要角色，但其引發之血小板聚集可催促樞紐脈管床之急性血栓形成堵塞，導致具有高發病率之事件，譬如心肌梗塞與不安定絞痛。用以預防或減輕此等症狀之介入，譬如血栓溶解與血管造形術，其成功亦因血小板所媒介之堵塞或再堵塞而被折損。

止血係經由血小板聚集、凝血及血纖維蛋白溶酶作用間之緊密平衡而被控制。於病理學症狀例如動脈硬化斑破裂下之血栓形成，係首先因血小板黏連、活化及聚集而被引發。這不僅造成血小板柱塞之形成，而且造成帶負電荷磷脂曝露於促進血液凝固之外部血小板膜上。最初血小板柱塞蓄積之抑制，預期會降低血栓形成，及降低心血管事件之次數，如藉由例如阿斯匹靈之抗血栓作用所証實者(BMJ 1994; 308: 81-106破壞血小板試驗者合著，破壞血小板療法隨機試驗之共同研究概論I: 在不同種類病患中藉由長期破壞血小板療法預防死亡、心肌梗塞及中風)。血小板活化作用/聚集可藉由多種不同催動劑引致。但是，不同胞內發出訊息途徑必須被活化，以獲得完全血小板聚集，經由G-蛋



白質  $G_q$ 、 $G_{12/13}$  及  $G_i$  所媒介 (血小板, AD Michelson 編著, Elsevier, Science 2002, ISBN 0-12-493951-1; 197-213: D Woulfe 等人, 在血小板柱塞形成之引發、蔓延及永存期間之訊息轉導)。在血小板中, G-蛋白質偶合之受體  $P2Y_{12}$  (先前亦稱為血小板  $P_{2T}$ 、 $P_{2T_{ac}}$  或  $P_{2Y_{cyc}}$  受體) 係經由  $G_i$  發出訊息, 造成胞內 cAMP 與完全聚集之降低 (Nature 2001; 409: 202-207 G Hollopeter 等人, 被抗血栓藥物作為標的之血小板 ADP 受體之確認)。自密緻顆粒釋出之 ADP 將正面地反饋於  $P2Y_{12}$  受體上, 以允許完全聚集。

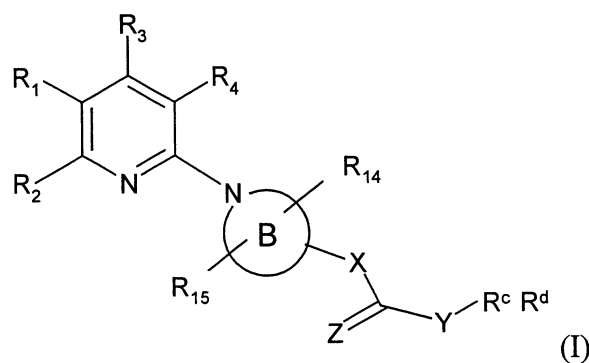
關於 ADP- $P2Y_{12}$  反饋機制關鍵角色之臨床証據, 係藉由臨床利用克羅匹多葛瑞 (clopidogrel) 所提供, 其為一種噻吩并吡啶前體藥物, 其活性新陳代謝產物係選擇性地且不可逆地結合至  $P2Y_{12}$  受體, 其已在數項臨床試驗中証實有效降低處於危險下之病患中之心血管事件危險 (Lancet 1996; 348: 1329-39: CAPRIE 指導委員會, 在處於絕血事件危險下之病患中克羅匹多葛瑞對阿斯匹靈之隨機盲檢試驗 (CAPRIE); N Engl J Med 2001; 345 (7): 494-502): 克羅匹多葛瑞在不安定絞痛中預防復發事件試驗研究人員。除了阿斯匹靈以外, 克羅匹多葛瑞在患有急性冠狀徵候簇之病患中之作用, 未具有 ST-片段升高)。在此等研究中, 克羅匹多葛瑞 (Clopidogrel) 治療之臨床利益係伴隨著增加之臨床出血率。已發表之數據指出, 當與噻吩并吡啶比較時, 可逆  $P2Y_{12}$  拮抗劑可提供高臨床利益而伴隨著降低出血危險之可能性 (Sem Thromb Haemostas 2005; 31 (2): 195-204 JJJ van Giezen & RG Humphries. 使

用選擇性可逆直接 P2Y<sub>12</sub> 拮抗劑之臨証前與臨床研究)。

因此，本發明之一項目的係為提供有效、可逆且選擇性之 P2Y<sub>12</sub>-拮抗劑，作為抗血栓形成劑。

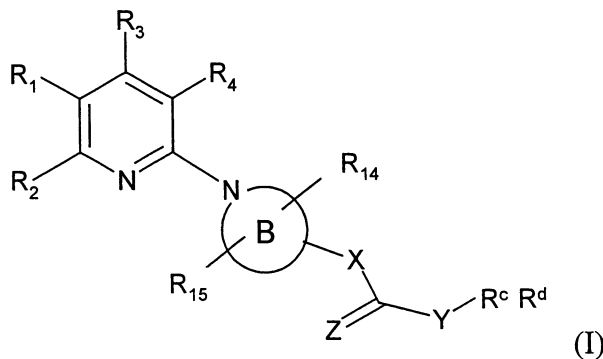
### 【發明內容】

吾人目前已驚訝地發現某些式 (I) 吡啶化合物或其藥學上可接受之鹽係為可逆且選擇性之 P2Y<sub>12</sub> 拮抗劑，於後文稱為本發明化合物。本發明化合物令人意外地顯示有利性質，使得彼等特別適用於治療如下文所述之疾病/症狀(參閱第 70-71 頁)。此種有利性質之實例為高功效、高選擇性及有利治療窗口。



### 發明詳述

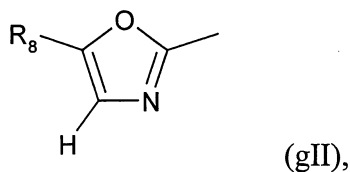
根據本發明係提供新穎式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽：



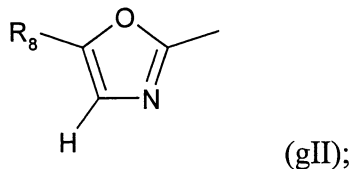
其中

R<sub>1</sub> 表示 R<sub>6</sub>OC(O)、R<sub>7</sub>C(O)、R<sub>16</sub>SC(O)、R<sub>17</sub>S、R<sub>18</sub>C(S) 或基團

gII



$R_1$  較佳係表示  $R_6 OC(O)$  或基團 gII;



$R_2$  表示 H、CN、鹵素 (F、Cl、Br、I)、 $NO_2$ ， $(C_1-C_{12})$  烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代；再者， $R_2$  表示視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代之  $(C_1-C_{12})$  烷氧基；再者， $R_2$  表示  $(C_3-C_6)$  環烷基、羥基  $(C_1-C_{12})$  烷基、 $(C_1-C_{12})$  烷基 C(O)、 $(C_1-C_{12})$  烷硫基 C(O)、 $(C_1-C_{12})$  烷基 C(S)、 $(C_1-C_{12})$  烷氧基 C(O)、 $(C_3-C_6)$  環烷氧基、芳基、芳基 C(O)、芳基  $(C_1-C_{12})$  烷基 C(O)、雜環基、雜環基 C(O)、雜環基  $(C_1-C_{12})$  烷基 C(O)、 $(C_1-C_{12})$  烷基亞磺醯基、 $(C_1-C_{12})$  烷基磺醯基、 $(C_1-C_{12})$  烷硫基、 $(C_3-C_6)$  環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基  $(C_1-C_{12})$  烷硫基、芳基  $(C_1-C_{12})$  烷基亞磺醯基、芳基  $(C_1-C_{12})$  烷基磺醯基、雜環基  $(C_1-C_{12})$  烷硫基、雜環基  $(C_1-C_{12})$  烷基亞磺醯基、雜環基  $(C_1-C_{12})$  烷基磺醯基、 $(C_3-C_6)$  環烷基  $(C_1-C_{12})$  烷硫基、 $(C_3-C_6)$  環烷基  $(C_1-C_{12})$  烷基亞磺醯基、 $(C_3-C_6)$  環烷基  $(C_1-C_{12})$  烷基磺醯基，或式  $NR^{a(2)}R^{b(2)}$  基團，其中  $R^{a(2)}$  與  $R^{b(2)}$  係獨立表示 H、 $(C_1-C_{12})$  烷基、 $(C_1-C_{12})$  烷基 C(O)，或  $R^{a(2)}$  與  $R^{b(2)}$  和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

再者， $R_1 + R_2$  一起 (伴隨著吡啶環之兩個碳原子) 可形成 5-員或 6-員環內酯；

$R_3$  表示 H、CN、 $\text{NO}_2$ 、鹵素 (F、Cl、Br、I)， $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代；再者， $R_3$  表示視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代之  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷氧基；再者， $R_3$  表示  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$  環烷基、羥基  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基 C(O)、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷硫基 C(O)、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基 C(S)、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷氧基 C(O)、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$  環烷氧基、芳基、芳基 C(O)、芳基  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基 C(O)、雜環基、雜環基 C(O)、雜環基  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基 C(O)、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基亞磺醯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基磺醯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$  環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷硫基、芳基  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基亞磺醯基、芳基  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基磺醯基、雜環基  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷硫基、雜環基  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基亞磺醯基、雜環基  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基磺醯基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$  環烷基  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$  環烷基  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基亞磺醯基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$  環烷基  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基磺醯基，或式  $\text{NR}^{\text{a}(3)}\text{R}^{\text{b}(3)}$  基團，其中  $\text{R}^{\text{a}(3)}$  與  $\text{R}^{\text{b}(3)}$  係獨立表示 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基 C(O)，或  $\text{R}^{\text{a}(3)}$  與  $\text{R}^{\text{b}(3)}$  和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

$R_4$  表示鹵原子 (F、Cl、Br、I) 或為 CN；

Z 表示 O (氧) 或 S (硫)；

$R_6$  表示  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  烷基，視情況被氧插入 (其附帶條件是任何此種氧必須遠離連接  $R_6$  基團之酯-氧至少 2 個碳原子) 及 / 或

視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者， $R_6$  表示  $(C_3-C_6)$  環烷基、羥基  $(C_2-C_{12})$  烷基、芳基或雜環基；

$R_7$  表示  $(C_1-C_{12})$  烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者， $R_7$  表示  $(C_3-C_6)$  環烷基、羥基  $(C_1-C_{12})$  烷基、芳基或雜環基；

$R_8$  表示 H， $(C_1-C_{12})$  烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者， $R_8$  表示  $(C_3-C_6)$  環烷基、羥基  $(C_1-C_{12})$  烷基、 $(C_1-C_{12})$  烷氧基、 $(C_3-C_6)$  環烷氧基、芳基、雜環基、 $(C_1-C_{12})$  烷基亞磺醯基、 $(C_1-C_{12})$  烷基磺醯基、 $(C_1-C_{12})$  烷硫基、 $(C_3-C_6)$  環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基  $(C_1-C_{12})$  烷硫基、芳基  $(C_1-C_{12})$  烷基亞磺醯基、芳基  $(C_1-C_{12})$  烷基磺醯基、雜環基  $(C_1-C_{12})$  烷硫基、雜環基  $(C_1-C_{12})$  烷基亞磺醯基、雜環基  $(C_1-C_{12})$  烷基磺醯基、 $(C_3-C_6)$  環烷基  $(C_1-C_{12})$  烷硫基、 $(C_3-C_6)$  環烷基  $(C_1-C_{12})$  烷基亞磺醯基或  $(C_3-C_6)$  環烷基  $(C_1-C_{12})$  烷基磺醯基；

$R_{14}$  表示 H，OH，其附帶條件是 OH 基團必須遠離 B 環 / 環系統中之任何雜原子至少 2 個碳原子， $(C_1-C_{12})$  烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被一或多個 OH、COOH 及 COOR<sup>e</sup> 取代；其中 R<sup>e</sup> 表示芳基、環烷基、雜環基或  $(C_1-C_{12})$  烷基，視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代；再者， $R_{14}$  表示芳基、雜環基、一或多

個鹵素(F、Cl、Br、I)原子、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基或(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基，式NR<sup>a(14)</sup>R<sup>b(14)</sup>基團，其中R<sup>a(14)</sup>與R<sup>b(14)</sup>係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基C(O)，或R<sup>a(14)</sup>與R<sup>b(14)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

R<sub>15</sub>表示H，OH，其附帶條件是OH基團必須遠離B環/環系統中之任何雜原子至少2個碳原子，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被一或多個OH、COOH及COOR<sup>e</sup>取代；其中R<sup>e</sup>表示芳基、環烷基、雜環基或(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基，視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代；再者，R<sub>15</sub>表示芳基、雜環基、一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、

雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基，或式NR<sup>a(15)</sup>R<sup>b(15)</sup>基團，其中R<sup>a(15)</sup>與R<sup>b(15)</sup>係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基C(O)，或R<sup>a(15)</sup>與R<sup>b(15)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四圓或氮丙啶；

R<sub>16</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>16</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基或雜環基；

R<sub>17</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>17</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基或雜環基；

R<sub>18</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>18</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基或雜環基；

Y表示亞胺基(-NH-)或為不存在；

R<sup>c</sup>表示亞胺基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷亞胺基或未經取代或經單取代或多取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)酮基次烷基，其中任何取代基係各個別且獨立地選自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羧基、羧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、芳基、雜環基、硝基、氰基、鹵

基(F、Cl、Br、I)、羥基、 $\text{NR}^{\text{a}(\text{Rc})}\text{R}^{\text{b}(\text{Rc})}$ ，其中 $\text{R}^{\text{a}(\text{Rc})}$ 與 $\text{R}^{\text{b}(\text{Rc})}$ 個別且互相獨立地表示氫、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，或 $\text{R}^{\text{a}(\text{Rc})}$ 與 $\text{R}^{\text{b}(\text{Rc})}$ 和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四園或氮丙啶；

$\text{R}_{19}$ 表示H或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基；

$\text{R}^{\text{d}}$ 表示 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 環烷基、芳基或雜環基，且任一個此等基團視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子及/或一或多個下列基團取代，OH、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷氧基C(O)、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷氧基、鹵素取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、芳基、芳氧基、雜環基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基亞磺醯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基磺醯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷硫基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基亞磺醯基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基磺醯基、雜環基 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷硫基、雜環基 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基亞磺醯基、雜環基 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基磺醯基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基亞磺醯基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基磺醯基或式 $\text{NR}^{\text{a}(\text{R}^{\text{d}})}\text{R}^{\text{b}(\text{R}^{\text{d}})}$ 基團，其中 $\text{R}^{\text{a}(\text{R}^{\text{d}})}$ 與 $\text{R}^{\text{b}(\text{R}^{\text{d}})}$ 係獨立表示H、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基C(O)，或 $\text{R}^{\text{a}(\text{R}^{\text{d}})}$ 與 $\text{R}^{\text{b}(\text{R}^{\text{d}})}$ 和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四園或氮丙啶；

X表示單鍵、亞胺基(-NH-)、亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)，亞胺基亞甲基(-CH<sub>2</sub>-NH-)，其中碳係連接至B-環/環系統，亞甲基亞胺基(-NH-CH<sub>2</sub>-)，其中氮係連接至B-環/環系統，且在此等基團中之任何碳及/或氮可視情況被 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基取代；再者，X可



表示基團  $(-\text{CH}_2-)_n$ ，其中  $n=2-6$ ，其視情況為不飽和及/或被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基或  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基之中；

B 為單環狀或雙環狀，4 至 11-員碳環/環系統，包含一或多個氮，及視情況選用之一或多個選自氧或硫之原子，該氮係連接至吡啶環(根據式 I)，而再者 B-環/環系統係連接至 X，在另一個其位置上。取代基  $\text{R}_{14}$  與  $\text{R}_{15}$  係連接至 B 環/環系統，其方式係致使無四級銨化合物被形成(藉由此等連接)。

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為 3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-, 乙酯，或 6-(4-[[[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或 6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或 5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[[[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯，或 6-[4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基]-5-氟基)菸鹼酸乙酯。

各變數之較佳意義如下。此種意義可在適當情況下與前文或後文定義之任何意義、定義、請求項、方面或具體實施例一起使用。特定言之，各可作為個別限制使用於式 (I) 之最廣泛定義以及任何其他具體實施例上。

為避免疑惑，應明瞭的是，在本專利說明書中，於一種基團被限定為"前文所定義"、"定義於前文"或"定義於上文"之情況下，該基團係涵蓋第一次出現且最寬廣之定義，以及每一個與所有關於該基團之特定定義。

應明瞭的是，當式I化合物含有對掌中心時，本發明化合物可以光學活性或外消旋形式存在，且以其單離。本發明包括式I化合物之任何光學活性或外消旋形式，其係充作P2Y<sub>12</sub>受體拮抗劑。光學活性形式之合成，可藉此項技藝中所習知之有機化學標準技術進行，例如藉由外消旋混合物之解析，藉由對掌性層析，自光學活性起始物質合成，或藉由不對稱合成。

亦應明瞭的是，式I化合物可顯示互變異構現象，本發明包括式I化合物之任何互變異構形式，其係為P2Y<sub>12</sub>受體拮抗劑。

亦應明瞭的是，就本發明化合物以溶劑合物，且特別是水合物存在而論，此等係被包含作為本發明之一部份。

亦應明瞭的是，總稱術語，譬如"烷基"，係包括直鏈與分枝鏈基團兩者，譬如丁基與第三-丁基。但是，當使用特定術語譬如"丁基"時，其係專指直鏈或"常態"丁基，分枝鏈異構物，譬如"第三-丁基"，當意欲時，係被明確地指稱。

於一項具體實施例中，烷基係為未經取代或被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子及/或一或多個下列基團取代，OH、CN、NO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、鹵素取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、芳基、雜環

基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基或式NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基團，其中R<sup>a</sup>與R<sup>b</sup>係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)，或R<sup>a</sup>與R<sup>b</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四圓或氮丙啶。

"烷基"一詞包括線性或分枝鏈基團兩者，視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)或混合鹵原子取代。

當被一或多個鹵原子(F、Cl、Br、I)取代時，烷基之一項具體實施例係為例如被一或多個氟原子取代之烷基。經鹵素取代烷基之另一項具體實施例，包括全氟烷基，譬如三氟甲基。

"環烷基"一詞，除非指定其他鏈長，否則一般係表示經取代或未經取代之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環狀烴。

於一項具體實施例中，環烷基係被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子及/或一或多個下列基團取代，OH、CN、NO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、鹵素取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、芳基、雜環基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳

基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基或式NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基團，其中R<sup>a</sup>與R<sup>b</sup>係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)，或R<sup>a</sup>與R<sup>b</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶。

"烷氧基"一詞包括線性或分枝鏈基團兩者，視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)或混合鹵原子取代。

芳基一詞表示經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)芳族烴，且包括但不限於苯基、萘基、四氫萘基、茛基、氫茛基、蔥基、菲基及蒽基。

於一項具體實施例中，芳基係被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子及/或一或多個下列基團取代，OH、CN、NO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、鹵素取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、鹵素取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、芳基、芳氧基、雜環基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基或式NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基團，其中R<sup>a</sup>與R<sup>b</sup>係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)

烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基 C(O)，或 R<sup>a</sup>與 R<sup>b</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四圓或氮丙啶。

"雜環基"一詞表示經取代或未經取代之4-至10-員單環狀或多環狀環系統，其中在一或多個環中之一或多個原子係為碳以外之元素，例如氮、氧或硫，尤其是4-、5-或6-員芳族或脂族雜環族基團，且包括但不限於一氮四圓、呋喃、噻吩、吡咯、二氫吡咯、四氫吡咯、二氧伍圓、氧硫伍圓、呋唑烷、呋唑、噻唑、咪唑、二氫咪唑、四氫咪唑、吡唑、二氫吡唑、四氫吡唑、異噻唑、呋二唑、呋咕、三唑、噻二唑、呋喃、吡啶以及吡啶-N-氧化物、六氫吡啶、二氧陸圓、嗎福啉、二硫陸圓、氧硫陸圓、硫代嗎福啉、嗒吡、噻啶、吡吡、六氫吡吡、三吡、噻二吡、二噻吡、氮吡啶、氮二氫吡啶、吡啶、二氫吡啶、噻啶、苯并呋二唑、二氫苯并二氧陸圓烯、苯并噻吩、苯并二氧伍圓烯、苯并噻二唑、咪唑并噻唑、2,3-二氫苯并呋喃、異呋唑、3-苯并異呋唑、1,2-苯并異呋唑、二氫吡唑基團，且應明瞭係包括上文所確認基團之所有異構物。對上述基團，例如一氮四圓基，"一氮四圓基"以及"次一氮四圓基"等之術語，應明瞭係包括所有可能之區域異構物。應進一步明瞭的是，雜環基一詞可藉由在關於一種變數所予之可能具體實施例中之一種選擇具體表現，且藉由關於另一種變數之另一種(或相同)選擇具體表現，例如 R<sub>4</sub>，當經選擇為雜環基時，可為呋喃，當 R<sup>d</sup>(亦當經選擇為雜環基)時，可為吡咯。

於一項具體實施例中，雜環基係被一或多個鹵素(F、Cl、

Br、I) 原子及 / 或一或多個下列基團取代，OH、CN、NO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷氧基 C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷氧基、鹵素取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基、芳基、雜環基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷硫基、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基亞磺醯基、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基磺醯基、雜環基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷硫基、雜環基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基亞磺醯基、雜環基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基磺醯基或式 NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 基團，其中 R<sup>a</sup> 與 R<sup>b</sup> 係獨立表示 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷氧基 C(O)，或 R<sup>a</sup> 與 R<sup>b</sup> 和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四元或氮丙啶。

於本發明之另一項具體實施例中，雜環基包括芳族 5-員或 6-員雜環，含有一、二或三個選自氮、氧及硫之雜原子，及芳族 5-員或 6-員雜環，含有一、二或三個選自氮、氧及硫之雜原子，其係稠合至苯環；

於本發明之一項替代具體實施例中，雜環基為非芳族 5-員或 6-員雜環，含有一、二或三個選自氮、氧及硫之雜原子，經稠合至苯環。

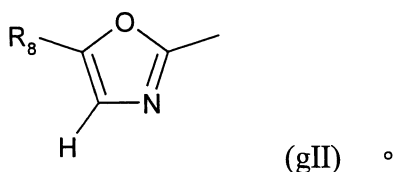
於本發明之進一步具體實施例中，雜環基為選自以下中之基團，呋喃基、吡咯基、噁吩基、吡啶基、N-氧化基-吡啶基、吡嗪基、嘓啶基、嗒吡基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、苯并呋喃基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、

吡啶基、苯并噁呋喃基、苯并二氧伍園烯基(譬如1,3-苯并二氧伍園烯基)、苯并嘔二唑、二氫苯并二氧陸園烯、苯并噻吩、苯并噻二唑、咪唑并噻唑、2,3-二氫苯并呋喃、異嘔唑、二氫吡唑及苯并二氧陸園基(譬如1,4-苯并二氧陸園基)。更特定意義包括例如呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒吡基、苯并嘔二唑、二氫苯并二氧陸園烯、苯并噻吩、苯并噻二唑、咪唑并噻唑、2,3-二氫苯并呋喃、異嘔唑、1,2-苯并異嘔唑、二氫吡唑及苯并二氧陸園基(譬如1,4-苯并二氧陸園基)。

於本發明之又進一步具體實施例中，雜環基為選自以下中之基團，呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、N-氧化基-吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒吡基、苯并嘔二唑、二氫苯并二氧陸園烯、苯并噻吩、苯并噻二唑、咪唑并噻唑、2,3-二氫苯并呋喃、異嘔唑、1,2-苯并異嘔唑或二氫吡唑。

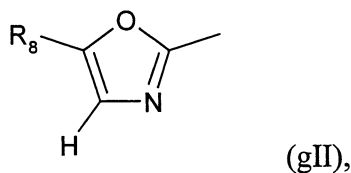
於本發明之一項具體實施例中， $R_1$ 表示 $R_6OC(O)$ 。

於另一項具體實施例中， $R_1$ 表示基團(gII)，



於本發明之進一步具體實施例中， $R_1$ 為 $R_6OC(O)$ ，其中 $R_6$ 可為 $(C_1-C_6)$ 烷基。

$R_1$ 亦可藉由基團gII具體表現，



其中  $R_8$  係選自 H, ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基, 譬如甲基或乙基。

在關於基團  $R_8$  之另一項具體實施例中, 此基團可選自氫、甲基、乙基、正-丙基及正-丁基之中。

關於  $R_2$  之具體實施例包括例如 H 與 ( $C_1$ - $C_4$ ) 烷基。關於  $R_2$  之其他具體實施例為甲基、乙基、異丙基、苯基、甲氧基, 或胺基, 未經取代或視情況被甲基取代。

關於  $R_3$  之具體實施例包括例如 H、甲基、甲基亞磺醯基、羥甲基、甲氧基, 或胺基, 未經取代或視情況被一或兩個甲基取代。

關於  $R_3$  之其他具體實施例包括 H 或胺基, 未經取代或視情況被一或兩個甲基取代。

關於  $R_4$  之具體實施例包括 H, 鹵素, 譬如氯基或溴基, 甲基、氰基、硝基, 胺基, 未經取代或視情況被一或兩個甲基取代, 及進一步包括 4-甲氧基-4-酮基丁氧基、3-羧基-丙氧基及甲基羰基。

於本發明之一項具體實施例中,  $R_4$  為鹵原子 (F、Cl、Br、I) 或為 CN。

於本發明之另一項具體實施例中,  $R_4$  為鹵原子 (F、Cl、Br、I)。

於本發明之進一步具體實施例中,  $R_4$  為 CN。

於本發明之另一項進一步具體實施例,  $R_4$  為 CN 或 Cl。

於本發明之又進一步具體實施例中,  $R_4$  為 Cl。

於本發明之一項具體實施例中, Z 表示 S (硫)。

於本發明之另一項具體實施例中, Z 表示 O (氧)。



關於  $R_8$  之進一步具體實施例包括氫、甲基及乙基。

於一項特殊具體實施例中， $R_8$  為乙基。

關於  $R_{14}$  之進一步具體實施例包括例如氫、甲基、胺基、第三-丁氧羰基、第三-丁氧羰基-亞胺基、2-羧乙基及3-第三-丁氧基-3-酮基-丙基。

於一項具體實施例中， $R_{14}$  為氫或2-羧乙基。

關於  $R_{14}$  之其他進一步具體實施例包括例如氫、甲基、第三-丁氧羰基-亞胺基及胺基。

於本發明之一項具體實施例中， $R_{15}$  表示 H。

於本發明之一項具體實施例中，X 表示單鍵、亞胺基 (-NH-) 或亞胺基亞甲基 (-CH<sub>2</sub>-NH-)。

於本發明之一項具體實施例中，Y 為不存在。

於本發明之另一項具體實施例中，Y 為亞胺基 (-NH-)。

關於  $R^d$  之進一步具體實施例包括芳基或雜環基，更特定言之，為芳基或芳族雜環基。

於另一項進一步具體實施例中， $R^d$  為烷基、環烷基或芳基。

關於  $R^d$  之另一項具體實施例包括芳基，譬如苯基，與芳族雜環基，譬如噻吩基。

於一項其他具體實施例中， $R^d$  為苯基或環丙基，其任一個可視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子或混合鹵原子及 / 或一或多個下列基團取代，OH、CN、NO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷氧基 C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷氧基、鹵素取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基、芳基、芳氧基、雜環基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)

烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基或式NR<sup>a</sup>(R<sup>d</sup>)R<sup>b</sup>(R<sup>d</sup>)基團，其中R<sup>a</sup>(R<sup>d</sup>)與R<sup>b</sup>(R<sup>d</sup>)係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)，或R<sup>a</sup>(R<sup>d</sup>)與R<sup>b</sup>(R<sup>d</sup>)和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶。

於一項特殊具體實施例中，R<sup>d</sup>表示芳基、雜環基或(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基，且任一個此等基團係視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子或混合鹵原子及/或一或多個下列基團取代，OH、CN、NO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、鹵素取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、芳基、雜環基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基或式NR<sup>a</sup>(R<sup>d</sup>)R<sup>b</sup>(R<sup>d</sup>)基團，其中R<sup>a</sup>(R<sup>d</sup>)與R<sup>b</sup>(R<sup>d</sup>)係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)，或R<sup>a</sup>(R<sup>d</sup>)與R<sup>b</sup>(R<sup>d</sup>)和氮原子一起表示六氫吡啶、

四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

關於R<sup>d</sup>之又進一步具體實施例包括苯基，視情況在2,3,4或5-位置上經取代，以及其任何組合。取代基之實例為氫基、四唑-5-基、甲氧基、三氟甲氧基、甲基、三氟甲基、氟基、氯基、溴基、甲磺醯基、硝基、3-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基。兩個相鄰位置(例如2,3)亦可連接而形成環。此種取代基之實例為2-萘基。關於雜芳基之又更特定意義為2-氯基-5-噻吩基、3-溴基-5-氯基-2-噻吩基、2,1,3-苯并噁二唑-4-基、2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基、2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-6-基、5-氯基-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-基、2,5-二甲基-3-呋喃基、6-氯基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基、2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基、5-氯基-3-噻吩基、5-異噁唑-5-基-2-噻吩基、5-異噁唑-3-基-2-噻吩基、4-溴基-5-氯基-2-噻吩基、5-溴基-6-氯基吡啶-3-基、5-溴基-2-噻吩基、5-吡啶-2-基-2-噻吩基、2,5-二氯-3-噻吩基、4,5-二氯-2-噻吩基苯并噻吩-3-基、2,5-二甲基-3-噻吩基、3-噻吩基-2-噻吩基、5-甲基異噁唑-4-基、吡啶-3-基、[1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]-2-噻吩基、5-氯基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、4-[(4-氯苯基)磺醯基]-3-甲基-2-噻吩基、5-(甲氧羰基)-2-呋喃基及4-(甲氧羰基)-5-甲基-2-呋喃基。

於本發明之一項具體實施例中，R<sup>c</sup>表示未經取代或經單取代或二取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷基，其中任何取代基係各個別且獨立地選自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羧基、羧基

-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、芳基、雜環基、硝基、氰基、鹵基(F、Cl、Br、I)、羥基、NR<sup>a(Rc)</sup>R<sup>b(Rc)</sup>，其中R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>個別且互相獨立地表示氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，或R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶，且R<sup>d</sup>表示芳基，意即R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>表示芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷基，具有根據上文之任何取代基。

在本發明之一項較佳具體實施例中，R<sup>c</sup>表示未經取代或經單取代或二取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)次烷基，其中任何取代基係各個別且獨立地選自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羧基、羧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、芳基、雜環基、硝基、氰基、鹵基(F、Cl、Br、I)、羥基NR<sup>a(Rc)</sup>R<sup>b(Rc)</sup>，其中R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>個別且互相獨立地表示氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，或R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶，且R<sup>d</sup>表示芳基，意即R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>表示芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)次烷基，具有根據上文之任何取代基。

在一項特殊具體實施例中，R<sup>c</sup>表示亞胺基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷基亞胺基，或未經取代或經單取代或多取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)酮基次烷基，其中任何取代基係各個別且獨立地選自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羧基、羧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、芳基、雜環基、硝基、氰基、鹵基(F、Cl、Br、I)、羥基、NR<sup>a(Rc)</sup>R<sup>b(Rc)</sup>，其中R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>個別且互相獨立地表示氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，或R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>和氮原子一起表示六氫

吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶。

於本發明之進一步具體實施例中， $R^c$ 表示未經取代或經單取代或二取代之 $(C_1-C_4)$ 次烷基，其中任何取代基係各個別且獨立地選自 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基、氧基- $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_2-C_4)$ 烯基、 $(C_2-C_4)$ 炔基、 $(C_3-C_6)$ 環烷基、羧基、羧基- $(C_1-C_4)$ 烷基、芳基、雜環基、硝基、氰基、鹵基(F、Cl、Br、I)、羥基、 $NR^{a(R^c)}R^{b(R^c)}$ ，其中 $R^{a(R^c)}$ 與 $R^{b(R^c)}$ 個別且互相獨立地表示氫、 $(C_1-C_4)$ 烷基，或 $R^{a(R^c)}$ 與 $R^{b(R^c)}$ 和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶，且 $R^d$ 表示雜環基，意即 $R^cR^d$ 表示雜環基- $(C_1-C_4)$ 次烷基，具有根據上文之任何取代基。

在本發明之進一步較佳具體實施例中， $R^c$ 表示未經取代或經單取代或二取代之 $(C_1-C_3)$ 次烷基，其中任何取代基係各個別且獨立地選自 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基、氧基- $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_2-C_4)$ 烯基、 $(C_2-C_4)$ 炔基、 $(C_3-C_6)$ 環烷基、羧基、羧基- $(C_1-C_4)$ 烷基、芳基、雜環基、硝基、氰基、鹵基(F、Cl、Br、I)、羥基、 $NR^{a(R^c)}R^{b(R^c)}$ ，其中 $R^{a(R^c)}$ 與 $R^{b(R^c)}$ 個別且互相獨立地表示氫、 $(C_1-C_4)$ 烷基，或 $R^{a(R^c)}$ 與 $R^{b(R^c)}$ 和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶，且 $R^d$ 表示雜環基，意即 $R^cR^d$ 表示雜環基- $(C_1-C_3)$ 次烷基，具有根據上文之任何取代基。

在本發明之一項特定具體實施例中， $R^c$ 表示 $C_1$ -次烷基，其中任何取代基係各個別且獨立地選自 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基、氧基- $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_2-C_4)$ 烯基、 $(C_2-C_4)$ 炔基、 $(C_3-C_6)$

環烷基、羧基、羧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、芳基、雜環基、硝基、氰基、鹵基(F、Cl、Br、I)、羥基、NR<sup>a(Rc)</sup>R<sup>b(Rc)</sup>，其中R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>個別且互相獨立地表示氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，或R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶，且R<sup>d</sup>表示芳基，意即R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>表示芳基-C<sub>1</sub>-次烷基，具有根據上文之任何取代基。

於進一步特定具體實施例中，R<sup>c</sup>表示亞胺基，或未經取代或經單取代或多取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)酮基次烷基，其中任何取代基係各個別且獨立地選自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羧基、羧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、芳基、雜環基、硝基、氰基、鹵基(F、Cl、Br、I)、羥基、NR<sup>a(Rc)</sup>R<sup>b(Rc)</sup>，其中R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>個別且互相獨立地表示氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，或R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶。

於全然進一步特定具體實施例中，R<sup>c</sup>表示亞胺基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷亞胺基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)酮基次烷基。

於全然進一步特定而特殊具體實施例中，R<sup>c</sup>表示亞胺基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷亞胺基，或未經取代或經單取代或多取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷基，其中任何取代基係各個別且獨立地選自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羧基、羧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、芳基、雜環基、硝基、氰基、鹵基(F、Cl、Br、I)、羥基、NR<sup>a(Rc)</sup>R<sup>b(Rc)</sup>，其中R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>個別且互相獨立地表示

氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，或 R<sup>a(R<sub>c</sub>)</sup>與 R<sup>b(R<sub>c</sub>)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四圓或氮丙啶。

於本發明之一項具體實施例中，R<sup>c</sup>為不存在。

於本發明之一項具體實施例中，R<sub>19</sub>表示氫。

於本發明之進一步具體實施例中，R<sub>19</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基。

於本發明之另一項具體實施例中，R<sub>19</sub>表示氫或甲基。

在本發明之一項特定具體實施例中，R<sub>19</sub>表示甲基。

於本發明之一項最特定具體實施例中，R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>表示苺基，或根據關於芳基取代所述而經取代之苺基。

於本發明之一項具體實施例中，X表示單鍵。

於本發明之另一項具體實施例中，X表示亞胺基(-NH-)或亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)。

於又另一項具體實施例中，X表示亞胺基(-NH-)。

於進一步具體實施例中，X表示亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)。

關於B環/環系統之適當意義包括例如次二氮七圓烷基、次六氫吡啶基、次六氫吡啶基、次四氫吡咯基及次一氮四圓基，其中彼等之任一個可以任何其異構形式呈現(例如六氫吡啶-四氫吡啶-四氫嘧啶)。

關於B環/環系統之具體實施例包括例如次二氮七圓烷基、次六氫吡啶基、次六氫吡啶基、次四氫吡咯基及次一氮四圓基。進一步具體實施例包括此等基團被具有(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基之R<sub>14</sub>取代，其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基係視情況被OH、COOH或COOR<sup>e</sup>基團取代，例如2-羧乙基，且其中R<sup>e</sup>表示H、芳基、環烷基、雜環基，或(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基，視情況被一或多個鹵素

(F、Cl、Br、I)或混合鹵原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代。

在上文B環/環系統之具體實施例之一種替代方式中，具體實施例係包括例如次二氮七園烷基、次六氮吡咩基、次六氮吡啶基、次四氮吡咯基或次一氮四園基，其係被具有(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基之R<sub>14</sub>取代，其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基係視情況被OH、COOH或COOR<sup>e</sup>基團取代，例如2-羧乙基，且其中R<sup>e</sup>表示H、芳基、環烷基、雜環基，或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)或混合鹵原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代。

於一項較佳特殊具體實施例中，可變基團之下文組合係定義如下，且可與根據本發明任何所予具體實施例之式I之其他可變基團合併(例如在上文或在"第2項具體實施例"或"第3項具體實施例"中所定義者)；

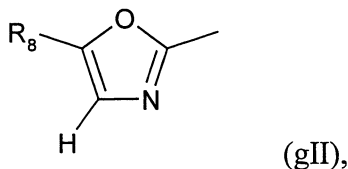
R<sub>1</sub>為R<sub>6</sub>OC(O)，Z為O(氧)，且X表示亞胺基(-NH-)、亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)，亞胺基亞甲基(-CH<sub>2</sub>-NH-)，其中碳係連接至B-環/環系統，亞甲基亞胺基(-NH-CH<sub>2</sub>-)，其中氮係連接至B-環/環系統，且在此等基團中之任何碳及/或氮可視情況被(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代；再者，X可表示基團(-CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>，其中n=2-6，其視情況為不飽和及/或被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基之中，且Y表示亞胺基(-NH-)或為不存在。

於第二項較佳特殊具體實施例中，可變基團之下文組合係定義如下，且可與根據本發明之任何所予具體實施例之



式I之其他可變基團合併(例如在上文或在"第2項具體實施例"或"第3項具體實施例"中所定義者);

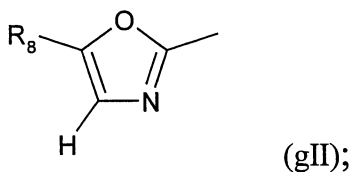
$R_1$ 表示 $R_7C(O)$ 、 $R_{16}SC(O)$ 、 $R_{17}S$ 、 $R_{18}C(S)$ 或基團gII,



Z為O(氧), X表示單鍵, 且Y表示亞胺基(-NH-)或為不存在。

式I之第2項具體實施例係被定義為;

$R_1$ 表示 $R_6OC(O)$ 、 $R_7C(O)$ 、 $R_{16}SC(O)$ 、 $R_{17}S$ 、 $R_{18}C(S)$ 或基團gII,



$R_2$ 表示H、CN、 $NO_2$ 、 $(C_1-C_6)$ 烷基, 視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代; 再者,  $R_2$ 表示視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代之 $(C_1-C_6)$ 烷氧基; 再者,  $R_2$ 表示 $(C_3-C_6)$ 環烷基、羥基 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基C(O)、 $(C_1-C_6)$ 烷硫基C(O)、 $(C_1-C_6)$ 烷基C(S)、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基C(O)、 $(C_3-C_6)$ 環烷氧基、芳基、芳基C(O)、芳基 $(C_1-C_6)$ 烷基C(O)、雜環基、雜環基C(O)、雜環基 $(C_1-C_6)$ 烷基C(O)、 $(C_1-C_6)$ 烷基亞磺醯基、 $(C_1-C_6)$ 烷基磺醯基、 $(C_1-C_6)$ 烷硫基、 $(C_3-C_6)$ 環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基 $(C_1-C_6)$ 烷硫基、芳基 $(C_1-C_6)$ 烷基亞磺醯基、芳基 $(C_1-C_6)$ 烷基磺醯基、雜環基 $(C_1-C_6)$ 烷硫基、雜環基 $(C_1-C_6)$ 烷基亞磺醯基、雜環基

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基或式NR<sup>a(2)</sup>R<sup>b(2)</sup>基團，其中R<sup>a(2)</sup>與R<sup>b(2)</sup>係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基C(O)，或R<sup>a(2)</sup>與R<sup>b(2)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四圓或氮丙啶；

再者，R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>一起(伴隨著來自吡啶環之兩個碳)可形成5-員或6-員環內酯；

R<sub>3</sub>表示H、CN、NO<sub>2</sub>、鹵素(F、Cl、Br、I)，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵原子取代；再者，R<sub>3</sub>表示視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基；再者，R<sub>3</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基C(S)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基C(O)、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基、芳基C(O)、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基C(O)、雜環基、雜環基C(O)、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基或式NR<sup>a(3)</sup>R<sup>b(3)</sup>基團，其中R<sup>a(3)</sup>與R<sup>b(3)</sup>係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基C(O)，或R<sup>a(3)</sup>與R<sup>b(3)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四圓或氮丙啶；

$R_4$  表示鹵原子 (F、Cl、Br、I) 或為 CN；

Z 表示 O (氧) 或 S (硫)；

$R_6$  表示 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基，視情況被氧插入 (其附帶條件是任何此種氧必須遠離連接  $R_6$  基團之酯-氧至少 1 個碳原子) 及 / 或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代；再者， $R_6$  表示 ( $C_3$ - $C_6$ ) 環烷基、羥基 ( $C_2$ - $C_6$ ) 烷基、芳基或雜環基；

$R_7$  表示 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代；再者， $R_7$  表示 ( $C_3$ - $C_6$ ) 環烷基、羥基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、芳基或雜環基；

$R_8$  表示 H，( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代；再者， $R_8$  表示 ( $C_3$ - $C_6$ ) 環烷基、羥基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、( $C_3$ - $C_6$ ) 環烷氧基、芳基、雜環基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基亞磺醯基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基磺醯基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷硫基、( $C_3$ - $C_6$ ) 環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷硫基、芳基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基亞磺醯基、芳基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基磺醯基、雜環基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷硫基、雜環基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基亞磺醯基、雜環基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基磺醯基、( $C_3$ - $C_6$ ) 環烷基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷硫基、( $C_3$ - $C_6$ ) 環烷基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基亞磺醯基或 ( $C_3$ - $C_6$ ) 環烷基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基磺醯基；

$R_{14}$  表示 H，OH，其附帶條件是 OH 基團必須遠離 B 環 / 環系統中之任何雜原子至少 2 個碳原子，( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基，視情況

被氧插入及 / 或視情況被一或多個 OH、COOH 及 COOR<sup>e</sup> 取代；其中 R<sup>e</sup> 表示芳基、環烷基、雜環基，或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代；再者，R<sub>14</sub> 表示芳基、雜環基、一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基、羥基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷硫基、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基亞磺醯基、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基磺醯基、雜環基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷硫基、雜環基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基亞磺醯基、雜環基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基磺醯基或式 NR<sup>a(14)</sup>R<sup>b(14)</sup> 基團，其中 R<sup>a(14)</sup> 與 R<sup>b(14)</sup> 係獨立表示 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 C(O)，或 R<sup>a(14)</sup> 與 R<sup>b(14)</sup> 和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

R<sub>15</sub> 表示 H，OH，其附帶條件是 OH 基團必須遠離 B 環 / 環系統中之任何雜原子至少 2 個碳原子，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被一或多個 OH、COOH 及 COOR<sup>e</sup> 取代；其中 R<sup>e</sup> 表示芳基、環烷基、雜環基，或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代；再者，R<sub>15</sub> 表示芳基、雜環基、一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基、羥基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基亞磺醯基、

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl磺醯基或式NR<sup>a(15)</sup>R<sup>b(15)</sup>基團，其中R<sup>a(15)</sup>與R<sup>b(15)</sup>係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基C(O)，或R<sup>a(15)</sup>與R<sup>b(15)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

R<sub>16</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>16</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基或雜環基；

R<sub>17</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>17</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基或雜環基；

R<sub>18</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>18</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基或雜環基；

Y表示亞胺基(-CH<sub>2</sub>-)或為不存在；

R<sup>c</sup>表示亞胺基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷亞胺基，或未經取代或經單

取代或多取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)酮基次烷基，其中任何取代基係各個別且獨立地選自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羧基、羧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、芳基、雜環基、硝基、氰基、鹵基(F、Cl、Br、I)、羥基、NR<sup>a(Rc)</sup>R<sup>b(Rc)</sup>，其中R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>個別且互相獨立地表示氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，或R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

R<sub>19</sub>表示H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基；

R<sup>d</sup>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基、芳基或雜環基，且任一個此等基團視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子及/或一或多個下列基團取代，OH、CN、NO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、鹵素取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、芳基、芳氧基、雜環基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基或式NR<sup>a(R<sup>d</sup>)</sup>R<sup>b(R<sup>d</sup>)</sup>基團，其中R<sup>a(R<sup>d</sup>)</sup>與R<sup>b(R<sup>d</sup>)</sup>係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基C(O)，或R<sup>a(R<sup>d</sup>)</sup>與R<sup>b(R<sup>d</sup>)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

X表示單鍵、亞胺基(-NH-)、亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)，亞胺基亞甲

基(-CH<sub>2</sub>-NH-)，其中碳係連接至B-環/環系統，亞甲基亞胺基(-NH-CH<sub>2</sub>-)，其中氮係連接至B-環/環系統，且在此等基團中之任何碳及/或氮可視情況被(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代；再者，X可表示基團(-CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>，其中n= 2-6，其視情況為不飽和及/或被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基之中；

B為單環狀或雙環狀4至11-員雜環/環系統，包含一或多個氮，及視情況選用之一或多個選自氧或硫之原子，該氮係連接至吡啶-環(根據式I)，而再者，B-環/環系統係連接至X，在另一個其位置上。取代基R<sub>14</sub>與R<sub>15</sub>係連接至B環/環系統，其方式係致使無四級銨化合物被形成(藉由此等連接)；

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

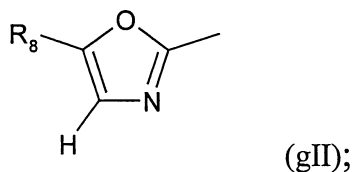
6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

式I之第3項具體實施例係被定義為；

$R_1$  表示  $R_6OC(O)$  或基團 gII，



$R_2$  表示 H、CN、NO<sub>2</sub>，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者， $R_2$  表示視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基；再者， $R_2$  表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基 C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(S)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基 C(O)、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基、芳基 C(O)、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O)、雜環基、雜環基 C(O)、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O) 或式 NR<sup>a(2)</sup>R<sup>b(2)</sup>基團，其中 R<sup>a(2)</sup>與 R<sup>b(2)</sup>係獨立表示 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O)，或 R<sup>a(2)</sup>與 R<sup>b(2)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

$R_3$  表示 H、CN、NO<sub>2</sub>、鹵素(F、Cl、Br、I)，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵原子取代；再者， $R_3$  表示視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基；再者， $R_3$  表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基 C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(S)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基 C(O)、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基、芳基 C(O)、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O)、雜環基、雜環基 C(O)、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺基或式 NR<sup>a(3)</sup>R<sup>b(3)</sup>基團，其中 R<sup>a(3)</sup>與 R<sup>b(3)</sup>係獨立表示 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O)，或 R<sup>a(3)</sup>與 R<sup>b(3)</sup>和氮原



子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四圓或氮丙啶；

$R_4$  表示鹵原子 (F、Cl、Br、I) 或為 CN；

Z 表示 O (氧) 或 S (硫)；

$R_6$  表示 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基，視情況被氧插入 (其附帶條件是任何此種氧必須遠離連接  $R_6$  基團之酯-氧至少 1 個碳原子) 及 / 或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代；再者， $R_6$  表示 ( $C_3$ - $C_6$ ) 環烷基、羥基 ( $C_2$ - $C_6$ ) 烷基、芳基或雜環基；

$R_8$  表示 H，( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代；再者， $R_8$  表示 ( $C_3$ - $C_6$ ) 環烷基、羥基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、( $C_3$ - $C_6$ ) 環烷氧基、芳基或雜環基；

$R_{14}$  表示 H，OH，其附帶條件是 OH 基團必須遠離 B 環 / 環系統中之任何雜原子至少 2 個碳原子，( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被一或多個 OH、COOH 及 COOR<sup>e</sup> 取代；其中 R<sup>e</sup> 表示芳基、環烷基、雜環基，或 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基，視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代；再者， $R_{14}$  表示芳基、雜環基、一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、( $C_3$ - $C_6$ ) 環烷基、羥基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、( $C_3$ - $C_6$ ) 環烷氧基或式 NR<sup>a(14)</sup>R<sup>b(14)</sup> 基團，其中 R<sup>a(14)</sup> 與 R<sup>b(14)</sup> 係獨立表示 H、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基 C(O)、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基 C(O)，或 R<sup>a(14)</sup> 與 R<sup>b(14)</sup> 和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四圓或氮丙啶；

$R_{15}$  表示 H，OH，其附帶條件是 OH 基團必須遠離 B 環 / 環

系統中之任何雜原子至少2個碳原子，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被一或多個OH、COOH及COOR<sup>e</sup>取代；其中R<sup>e</sup>表示芳基、環烷基、雜環基，或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代；再者，R<sub>15</sub>表示芳基、雜環基、一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基或式NR<sup>a(15)</sup>R<sup>b(15)</sup>基團，其中R<sup>a(15)</sup>與R<sup>b(15)</sup>係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基C(O)，或R<sup>a(15)</sup>與R<sup>b(15)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

R<sub>16</sub>為乙基；

R<sup>c</sup>表示亞胺基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷亞胺基，或未經取代或經單取代或多取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)酮基次烷基，其中任何取代基係各個別且獨立地選自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羧基、羧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、芳基、雜環基、硝基、氰基、鹵基(F、Cl、Br、I)、羥基、NR<sup>a(Rc)</sup>R<sup>b(Rc)</sup>，其中R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>個別且互相獨立地表示氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，或R<sup>a(Rc)</sup>與R<sup>b(Rc)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

R<sub>19</sub>表示H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基；

R<sup>d</sup>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基、芳基或雜環基，且任一個此等基團視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子及/或一或多個下列基團取代，OH、CN、NO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、經鹵基取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、芳基、芳氧基、雜環基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基或(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基；

X表示單鍵、亞胺基(-NH-)、亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)，亞胺基亞甲基(-CH<sub>2</sub>-NH-)，其中碳係連接至B-環/環系統，亞甲基亞胺基(-NH-CH<sub>2</sub>-)，其中氮係連接至B-環/環系統，且在此等基團中之任何碳及/或氮可視情況被(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代；再者，X可表示基團(-CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>，其中n= 2-6，其視情況為不飽和及/或被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基之中；

B為單環狀或雙環狀4至11-員雜環/環系統，包含一或多個氮，及視情況選用之一或多個選自氧或硫之原子，該氮係連接至吡啶-環(根據式I)，而再者，B-環/環系統係連接至X，在另一個其位置上。取代基R<sub>14</sub>與R<sub>15</sub>係連接至B環/環系統，其方式係致使無四級銨化合物被形成(藉由此等連接)；

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-[(4-氯苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

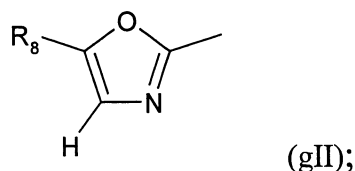
6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

式I之第4項具體實施例係被定義為：

$R_1$  表示  $R_6OC(O)$  或基團 gII



$R_2$  表示 H 或 ( $C_1-C_6$ ) 烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代；

$R_3$  表示 H；

$R_4$  表示 CN 或鹵素 (F、Cl、Br、I)；

Z 表示 O (氧) 或 S (硫)；

$R_6$  表示 ( $C_1-C_6$ ) 烷基，視情況被氧插入 (其附帶條件是任何此種氧必須遠離連接  $R_6$  基團之酯-氧至少 2 個碳原子) 及 / 或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代；

$R_8$  表示 H，( $C_1-C_6$ ) 烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子

取代；

$R_{14}$  表示 H, OH, 其附帶條件是 OH 基團必須遠離 B 環/環系統中之任何雜原子至少 2 個碳原子,  $(C_1-C_6)$  烷基, 視情況被氧插入及/或視情況被一或多個 OH、COOH 及  $COOR^e$  取代；其中  $R^e$  表示芳基、環烷基、雜環基, 或  $(C_1-C_6)$  烷基, 視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代；

$R_{15}$  表示 H；

$R^c$  表示亞胺基或  $(C_1-C_4)$  次烷亞胺基, 或未經取代或經單取代或多取代之  $(C_1-C_4)$  次烷基或  $(C_1-C_4)$  酮基次烷基, 其中任何取代基係各個別且獨立地選自  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基、氧基- $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_2-C_4)$  烯基、 $(C_2-C_4)$  炔基、 $(C_3-C_6)$  環烷基、羧基、羧基- $(C_1-C_4)$  烷基、芳基、雜環基、硝基、氰基、鹵基 (F、Cl、Br、I)、羥基、 $NR^{a(R^c)}R^{b(R^c)}$ , 其中  $R^{a(R^c)}$  與  $R^{b(R^c)}$  個別且互相獨立地表示氫、 $(C_1-C_4)$  烷基, 或  $R^{a(R^c)}$  與  $R^{b(R^c)}$  和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

$R^d$  表示  $(C_1-C_{10})$  烷基、 $(C_3-C_6)$  環烷基、芳基或雜環基, 且任一個此等基團視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子及/或一或多個下列基團取代, CN、 $NO_2$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、鹵基取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、芳基及芳氧基；

X 表示單鍵、亞胺基 (-NH-)、亞甲基 (-CH<sub>2</sub>-) 或亞胺基亞甲基 (-CH<sub>2</sub>-NH-)；且

B 為單環狀 4 至 7-員雜環/環系統，包含一或多個氮，及視情況選用之一或多個選自氧或硫之原子，該氮係連接至吡啶-環(根據式 I)，而再者，B-環/環系統係連接至 X，在另一個其位置上。取代基  $R_{14}$  與  $R_{15}$  係連接至 B 環/環系統，其方式係致使無四級銨化合物被形成(藉由此等連接)；其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為 3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-, 乙酯，或 6-(4-[[[(4-氟苯基)胺基]羰基]六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或 6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或 5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[[[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯，或 6-[4-[[[4-第三-丁基苯基]胺甲醯基]六氫吡啶-1-基]-5-氟基]菸鹼酸乙酯。

式 I 之第 5 項具體實施例係被定義為；

$R_1$  為乙氧羰基；

$R_2$  係選自包括 H、甲基及三氟甲基；

$R_3$  為 H；

$R_4$  係選自包括溴基、氯基及氟基；

Z 表示 O (氧) 或 S (硫)；

$R_5$  為 H；

$R_6$  為乙基；

$R_8$  為乙基；

$R_{14}$  係選自包括H與羧乙基；

$R_{15}$  為H；

$R^c$  表示亞胺基或  $(C_1-C_4)$  次烷亞胺基，或未經取代或經單取代或多取代之  $(C_1-C_4)$  次烷基或  $(C_1-C_4)$  酮基次烷基，其中任何取代基係各個別且獨立地選自  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基、氧基- $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_2-C_4)$  烯基、 $(C_2-C_4)$  炔基、 $(C_3-C_6)$  環烷基、羧基、羧基- $(C_1-C_4)$  烷基、芳基、雜環基、硝基、氰基、鹵基 (F、Cl、Br、I)、羥基、 $NR^{a(Rc)}R^{b(Rc)}$ ，其中  $R^{a(Rc)}$  與  $R^{b(Rc)}$  個別且互相獨立地表示氫、 $(C_1-C_4)$  烷基，或  $R^{a(Rc)}$  與  $R^{b(Rc)}$  和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

$R^d$  係選自包括正-辛基、2-苯基-環丙基、苯基、2-甲基苯基、3-甲氧羰基-苯基、2-甲氧基-5-甲基-苯基、4-甲氧基-2-甲基-苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧苯基、3-甲氧苯基、4-甲氧苯基、4-丁氧基-苯基、2,6-二甲氧基-苯基、3-硫基甲基-苯基、4-硫基甲基-苯基、2-乙基-6-異丙基-苯基、2-氟基-5-甲基-苯基、3-氟基-5-(三氟甲基)-苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-氟基-3-硝基-苯基、3,4-二氟苯基、(二氟甲氧基)-苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、5-氟基-2,4-二甲氧基-苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-氰基苯基、2-乙氧基-苯基、4-乙氧基-苯基、3-硝基苯基、2-甲基-3-硝基苯基、3,5-二硝基苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,5-三氟-苯基、4,5-二甲基-2-硝基-苯基、4-(二甲胺基)-苯基、2-

異丙基苯基、4-異丙基苯基、3-異丙烯基苯基、2-苯基-苯基、4-苯氧基-苯基、2-萘基、3-萘基、2-噻吩基、5-氟基-2-噻吩基及1,3-苯并二氧五環烯-5-基；

X表示單鍵、亞胺基(-NH-)、亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)或亞胺基亞甲基(-CH<sub>2</sub>-NH-)；且

B係選自包括1,4-次二氮七環烷-1-基、4-次六氮吡啶-1-基、4-次六氮吡啶-1-基、3-次一氮四環-1-基，且取代基R<sub>14</sub>與R<sub>15</sub>係連接至B環/環系統，其方式係致使無四級銨化合物被形成(藉由此等連接)；

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氮吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-[[[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氮吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

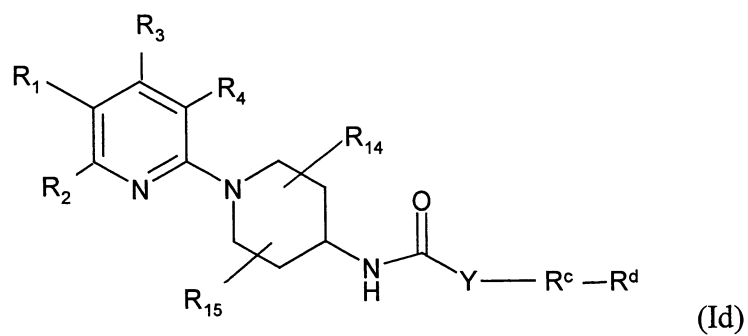
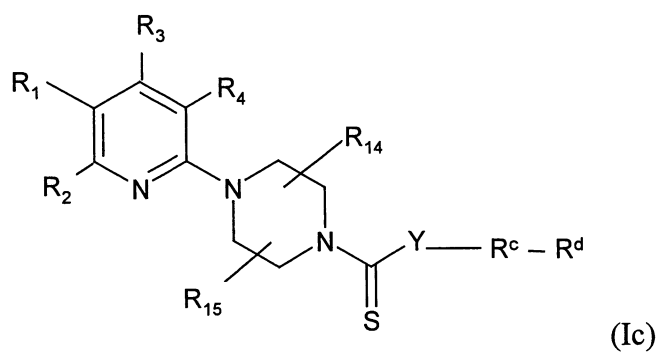
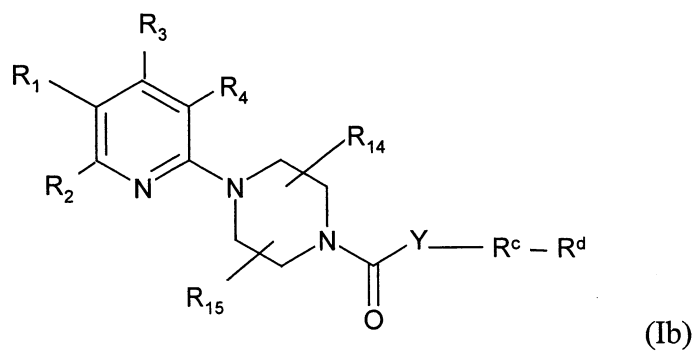
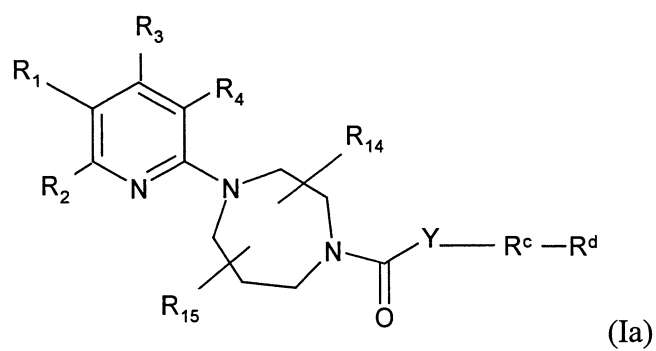
6-[4-(苯胺基羰基)六氮吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

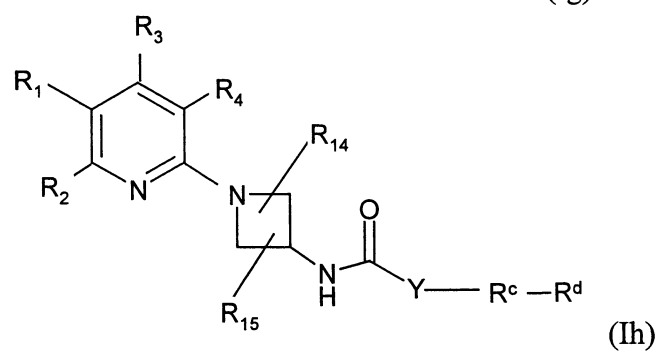
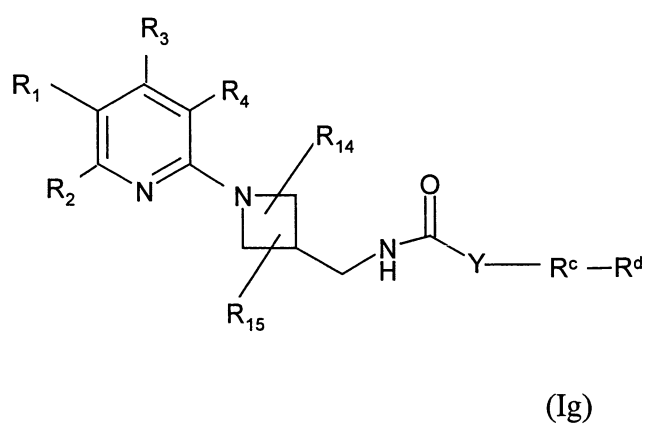
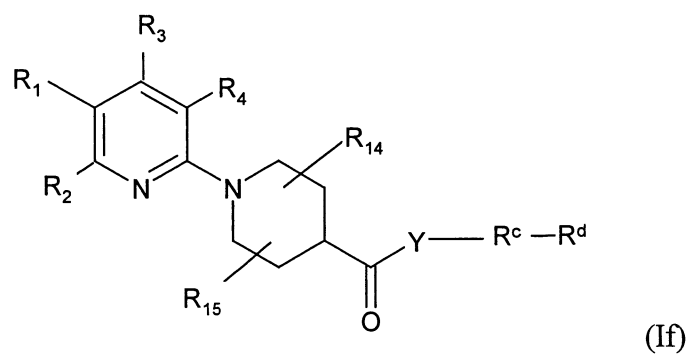
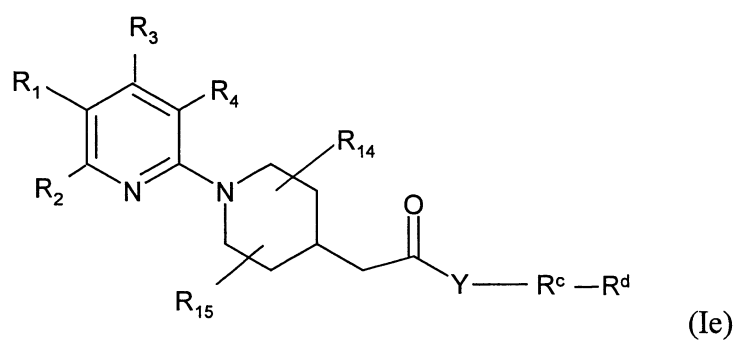
5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[[[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氮吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯，或

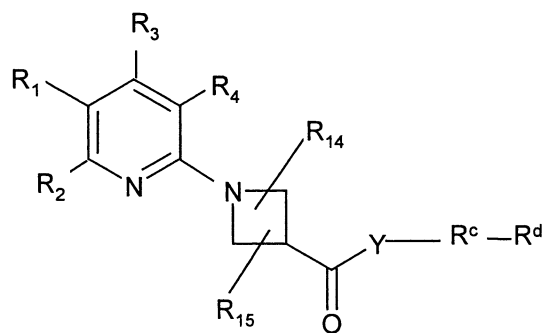
6-{4-[[[4-第三-丁基苯基]胺甲醯基]六氮吡啶-1-基]-5-氟基}菸鹼酸乙酯。

於式(I)之第6項具體實施例中，式(I)係被定義為任何式(Ia)-(Ii)化合物：









(Ii)。

在上述 Ia 至 Ii 中，Y 與 R 之各種意義係如上文定義，且包括先前所提及之具體實施例，其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

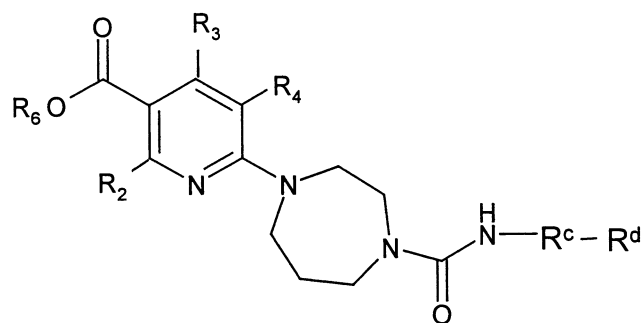
6-(4-[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

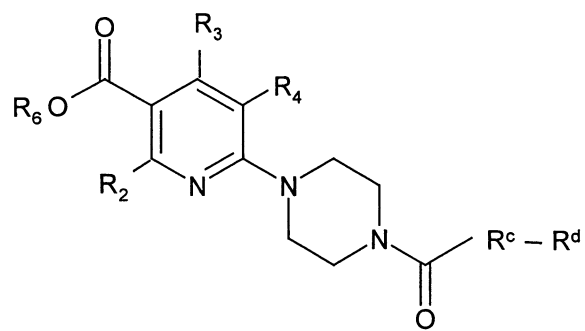
5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基]-5-氟基菸鹼酸乙酯。

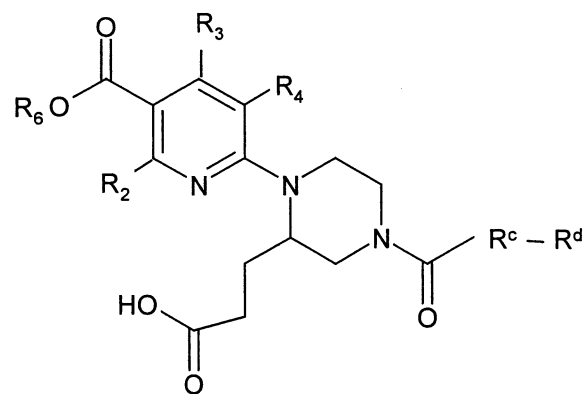
於第 7 項具體實施例中，式 (I) 係被定義為任何式 (Iaa)-(Ijj) 化合物；



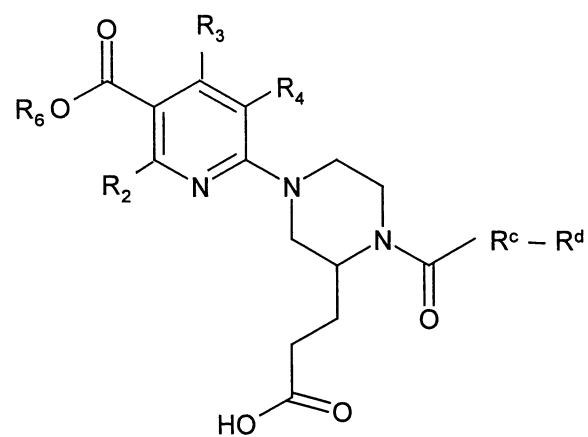
(Iaa)



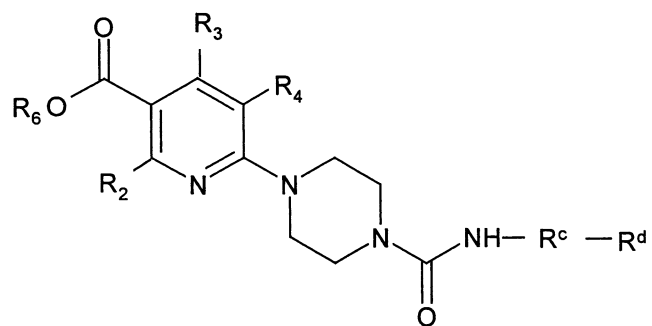
(Ibb)



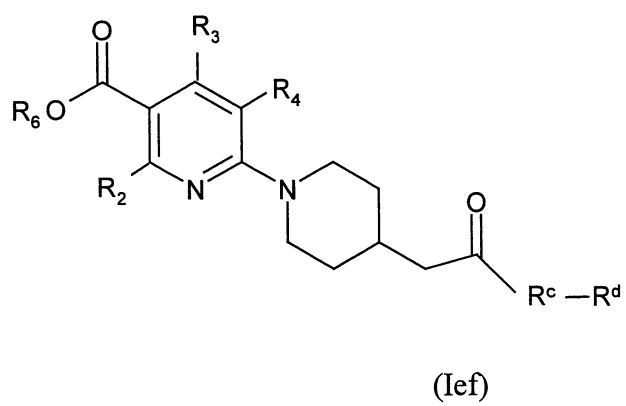
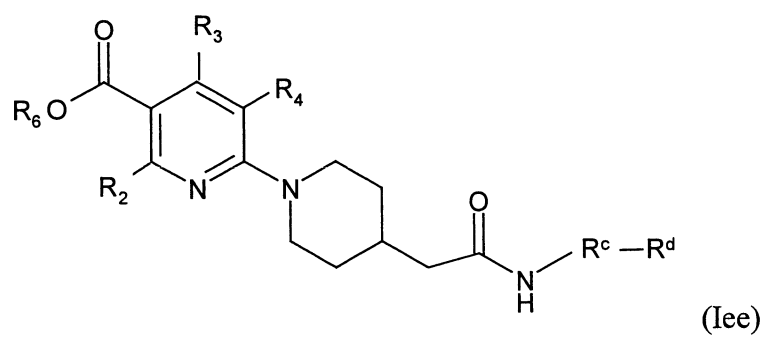
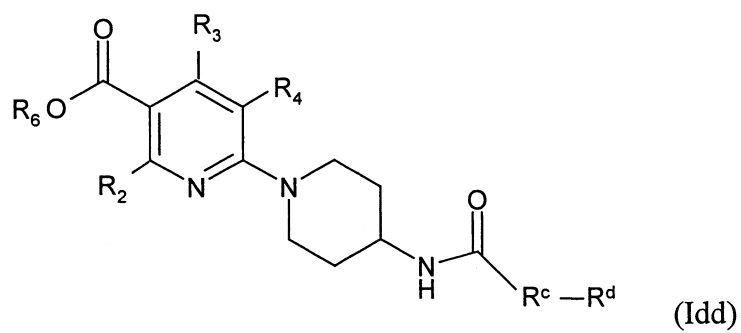
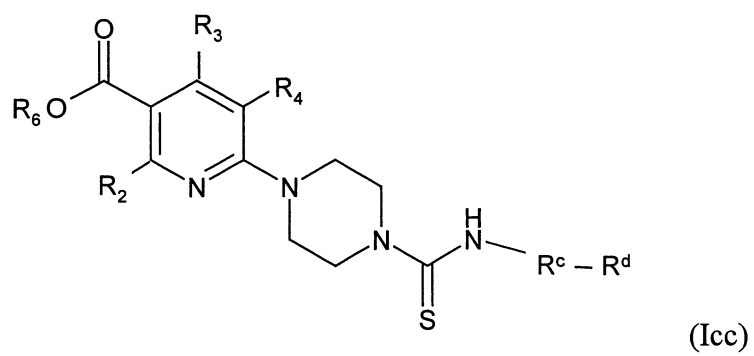
(Ibc)

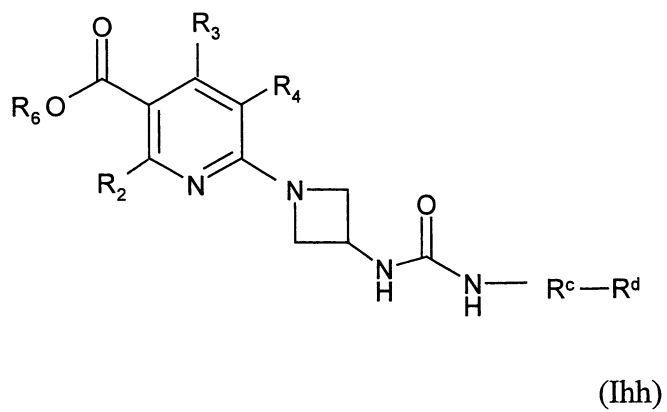
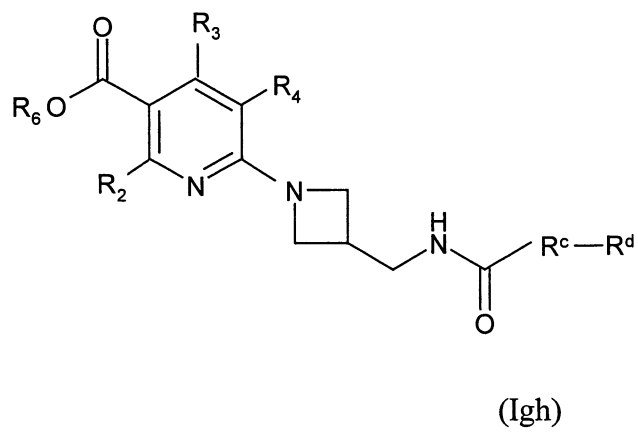
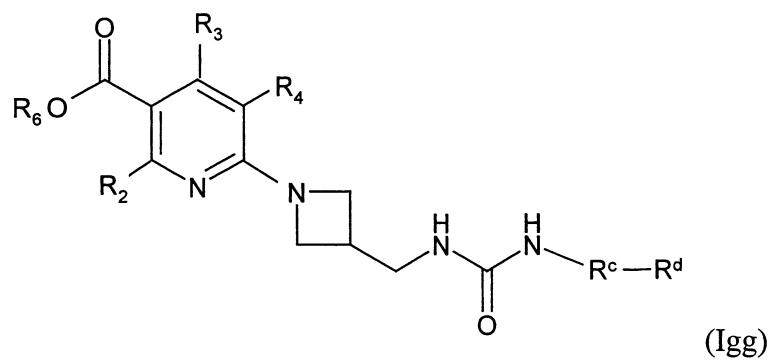
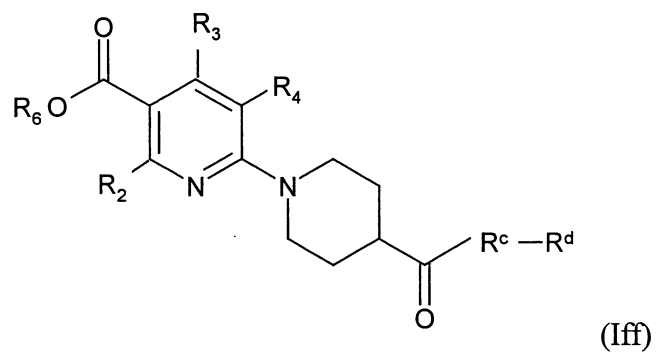


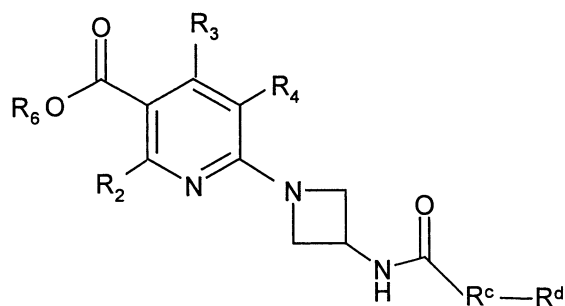
(Ibd)



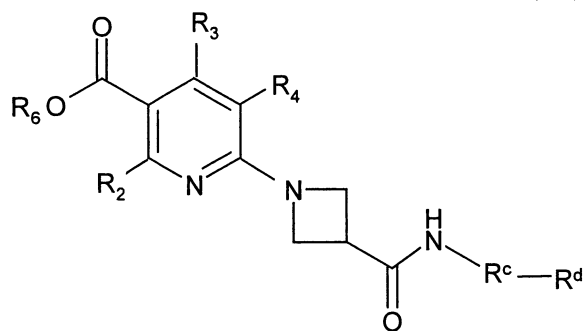
(Ibe)



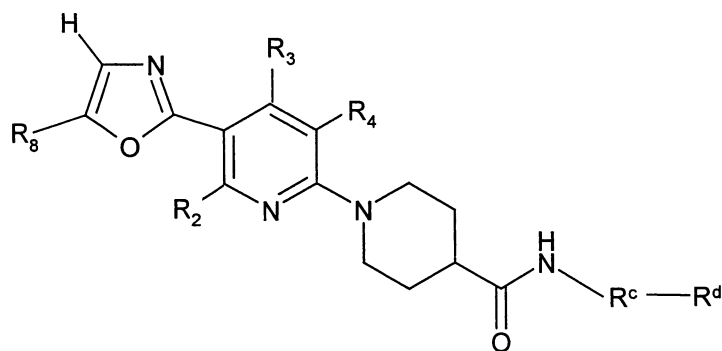




(Ihi)



(Iii)



(Iij)

在上述 Iaa 至 Ijj 中，R 之各種意義係如上文定義，且包括先前所提及之具體實施例，其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-[[[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

根據本發明特定化合物之實例可選自：

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基菸鹼酸乙酯

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-溴基菸鹼酸乙酯

3-{4-(苯胺基羰基)-1-[3-氟基-5-(乙氧羰基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(3,4-二氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(3,4-二氟苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(2-甲苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(4-氟基苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(3-甲苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(4-甲苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(3-甲氧苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯



- 5-氯基-6-{4-[(2-萘基氨基)羰基]六氫吡啶-1-基}菸鹼酸乙酯
- 6-(4-[[3-溴苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氯基菸鹼酸乙酯
- 5-氯基-6-[4-({[4-(甲硫基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯
- 5-氯基-6-[4-({[3-(甲硫基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯
- 5-氯基-6-(4-[[3,5-二硝基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯
- 5-氯基-6-(4-[[2-甲氧基-5-甲基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯
- 5-氯基-6-(4-[[3-甲基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯
- 5-氯基-6-(4-[[4-氯苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯
- 5-氯基-6-(4-[[3,5-二氯苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯
- 5-氯基-6-(4-[[2-異丙基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯
- 5-氯基-6-[4-({[(1S)-1-苯基乙基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯
- 5-氯基-6-[4-({[(1S)-1-(1-萘基)乙基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯
- 5-氯基-6-{4-[(1-萘基氨基)羰基]六氫吡啶-1-基}菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[4-甲基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼  
酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[2-甲基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼  
酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[2,6-二甲氧基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-  
基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[2-甲氧基-5-甲基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-  
基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[2-異丙基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-  
基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[4-甲基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三  
氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[3-甲基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三  
氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-([[1S]-1-苯基乙基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-  
基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[2-乙氧基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三  
氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-(4-[[2-氯苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟  
甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[2-甲苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟  
甲基)菸鹼酸乙酯

6-(4-[[2-氯苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟  
甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(4-氟基苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-([(1R,2R)-2-苄基環丙基]胺基)羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(3-甲苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(4-甲苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(3,4-二氯苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(3-甲氧苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(2-氟基-5-甲基苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-(4-[(3-氯苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-([2-(2-噁吩基)乙基]胺基)羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(3-氟基苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(2-甲氧苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-{4-[(苄胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-(4-{{(5-氯基-2,4-二甲氧基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{{(3-硝基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-[4-{{(3-氟基-5-(三氟甲基)苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-[4-{{(3-(甲硫基)苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{{(3-氟基苄基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-{4-[(2-萘基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-(4-{{(3-溴苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-(4-{{(4-溴苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-(4-{{(2-溴苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氯基菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-[4-{{(1-(3-異丙烯基苯基)-1-甲基乙基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{{(2-甲基-3-硝基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-{4-[(2-噻吩基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{{(3-氯苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸

## 乙酯

5-氟基-6-(4-[(3,5-二氯苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(2-甲基-3-硝基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-{4-[(聯苯-2-基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(3,4-二氯苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-([1-(3-異丙烯基苯基)-1-甲基乙基]胺基)羰基}六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(4-苯氧基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(4-甲氧基苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

3-{1-(苯胺基羰基)-4-[3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸

6-{4-[(苯胺基羰基)胺基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯

6-{3-[(苯胺基羰基)胺基]-一氮四環-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯

6-(3-[(苯胺基羰基)胺基]甲基)-一氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

6-[3-([(苄基)羰基]胺基)甲基)-一氮四環-1-基]-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

6-{3-[(苯胺基羰基)胺基]-一氮四環-1-基}-5-氟基-2-甲基菸鹼

酸乙酯

6-(3-[[[苄胺基)羰基]胺基}一氮四環-1-基]-5-氟基-2-甲基菸

鹼酸乙酯

6-{4-[(苯甲醯胺基)碳硫羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼

酸乙酯

5-氟基-2-甲基-6-(3-[[[苯乙醯基)胺基]甲基}一氮四環-1-基)

菸鹼酸乙酯

6-{3-[(苯甲醯胺基)甲基]一氮四環-1-基}-5-氟基-2-甲基菸鹼

酸乙酯

6-[4-(2-苄胺基-2-酮基乙基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-甲基菸

鹼酸乙酯

6-{4-[2-(苄胺基)-2-酮基乙基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基-2-甲基

菸鹼酸乙酯

苯丙胺酸, N-[[1-[3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-甲基-2-吡啶基]-3-一  
氮四環基]羰基]-

5-氟基-6-(4-[[[2,4,5-三氟苯基)胺基]羰基]六氫吡啶-1-基)菸  
鹼酸乙酯

6-{4-[(1,3-苯并二氧五環烯-5-基胺基)羰基]六氫吡啶-1-  
基}-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[[4-異丙基苯基)胺基]羰基]六氫吡啶-1-  
基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[[2-苄基乙基)胺基]羰基]六氫吡啶-1-基)-2-(三  
氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-{4-[(苄胺基)羰基]-1,4-二氮七環烷-1-基}-5-氟基-2-甲基菸

## 鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-({[(1R,2R)-2-苯基環丙基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-{{(3,4-二氟苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-{{(2-甲基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-{{(4-乙氧基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-({[4-(甲硫基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-{4-[(1,3-苯并二氧五環烯-5-基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯

3-{1-{{(5-氟基-2-噻吩基)胺基}羰基}-4-[3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸

5-氟基-6-(4-{{(2,4-二氯苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-{{(3-硝基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-{{(4-氟基-3-硝基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-({[4-(二甲胺基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-{{(4,5-二甲基-2-硝基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶

-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[4-甲氧基-2-甲基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[2-甲氧基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

6-(4-[[4-丁氧基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基菸鹼酸乙酯

6-{4-[(苄胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-{4-[(辛基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[2-苯基乙基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[2-乙基-6-異丙基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-([3-(甲氧基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-([4-(二氟甲氧基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-([3-氟基-5-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[2,6-二甲氧基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

N-苄基-1-[3-氟基-5-(5-乙基-1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]六氫吡



啖-4-羧醯胺；

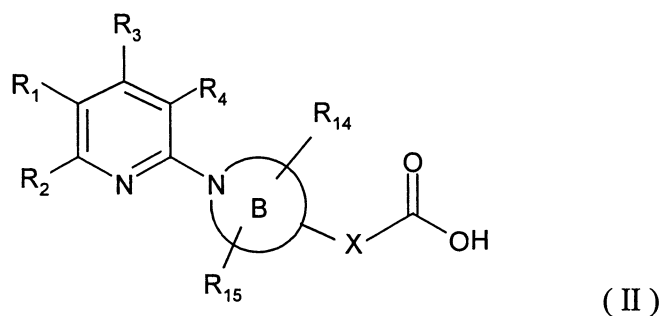
及其藥學上可接受之鹽。

### 方法

提供下述方法以及中間物，作為本發明之進一步特徵。

式(I)化合物可藉下述方法 *a1-a5* 製備；

*a1)* 式(I)化合物，其中  $R_1, R_2, R_3, R_4, B, R_{14}, R_{15}$  及  $R^d$  均如上文式(I)中之定義， $R^c$  為不存在， $(-NR_{19}-)$ ，或未經取代、經單取代或多取代之 $(-N(R_{19})-(C_1-C_4)$ 次烷基)基團， $Z$  為氧， $Y$  為不存在， $X$  為單鍵、 $(-CH_2-)$ 、 $(-NH-CH_2-)$  或  $(-CH_2-)_n$ ， $n=2-6$ ，可經由使式(II)化合物，其中  $R_1, R_2, R_3, R_4, B, R_{14}$  及  $R_{15}$  均如上文式(I)中之定義，



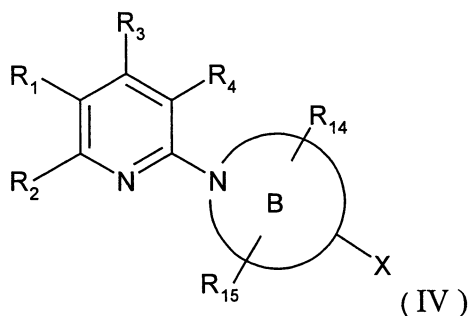
$X$  為單鍵、 $(-CH_2-)$ 、 $(-NH-CH_2-)$  或  $(-CH_2-)_n$ ， $n=2-6$ ，與式(III)化合物反應而形成，其中  $R^c$  為不存在，或未經取代、經單取代或多取代之 $(C_1-C_4)$ 次烷基，且  $R^d$  與  $R^{19}$  均如上文定義。



反應通常係在惰性有機溶劑譬如二氯甲烷中，於環境溫度下進行。反應可使用標準條件或於 TBTU、EDCI 或 EDCI 與 HOBT 之組合存在下進行。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如三乙胺或 DIPEA。

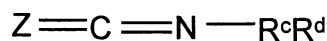
*a2)* 式(I)化合物，其中  $R_1, R_2, R_3, R_4, B, R_{14}, R_{15}$  及  $R^d$  均如上

文式(I)中之定義， $R^c$ 為不存在， $(-NR_{19}-)$ ，或未經取代、經單取代或多取代之 $(-N(R_{19})-(C_1-C_4)$ 次烷基)基團，Y為不存在，Z為氧，X為氮、 $(CH_2-NH-)$ 或連接至B環一個成員之氮之單鍵，可經由使式(IV)化合物，其中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_{14}$ 及 $R_{15}$ 均如上文式(I)中之定義，且X為氮、 $(-CH_2-NH_2)$ 或連接至B-環一個成員之氮之氮，與如上文定義之通式(III)化合物反應而形成。



反應通常係於惰性溶劑譬如 DCM 中進行。反應可於 CDI 存在下進行。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如三乙胺或 DIPEA。

a3) 式(I)化合物，其中 $R_1, R_2, R_3, R_4, B, R_{14}, R_{15}, Z$ 及 $R^d$ 均如上文式(I)中之定義，Y為 $(-NH-)$ ， $R^c$ 為不存在，未經取代、經單取代或多取代之 $(C_1-C_4)$ 次烷基、 $(C_1-C_4)$ 酮基次烷基、 $(C_1-C_4)$ 次烷氧基或氧基- $(C_1-C_4)$ 次烷基，X為氮、 $(-CH_2-NH-)$ 或連接至B環一個成員之氮之單鍵，可經由使式(IV)化合物，其係定義於上文a2)中，與式(V)化合物反應而形成



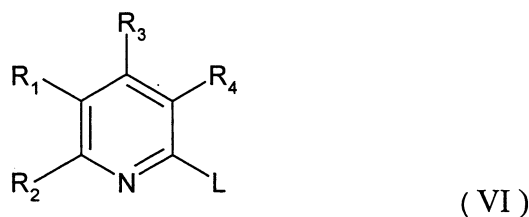
(V)

其中 $R^c$ 為不存在，未經取代、經單取代或多取代之 $(C_1-C_4)$ 次烷基、 $(C_1-C_4)$ 酮基次烷基、 $(C_1-C_4)$ 次烷氧基或氧基- $(C_1-C_4)$

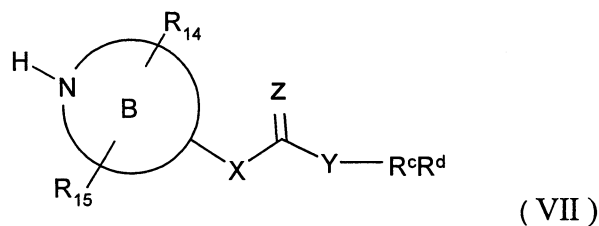
次烷基，且Z與R<sup>d</sup>均如上文式(I)中之定義。

反應通常係於惰性溶劑譬如THF中進行。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如三乙胺或DIPEA。

a4) 式(I)化合物亦可經由使式(VI)化合物，其中R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>均如上文式(I)中之定義，且L為適當脫離基，譬如氯基、溴基、碘基、氟基、三氟甲烷磺酸鹽或甲苯磺醯基，



與通式(VII)化合物反應而製成，其中X, Y, Z, B, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>均如上文式(I)中之定義。



反應通常係於惰性溶劑譬如DMA中進行。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如三乙胺或DIPEA。

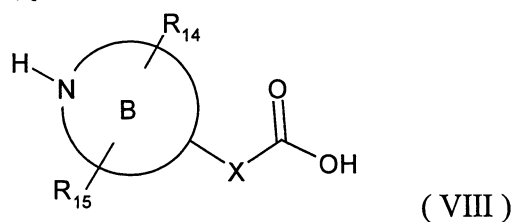
反應通常係在高溫下，使用標準設備或在單一節點微波爐中進行。

對於一些化合物，可有利地在乙醇中，於有機鹼譬如三乙胺存在下進行反應。

a5) 式(I)化合物，其中R<sub>1</sub>表示R<sub>6</sub>OC(O)，且R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, B, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, X, Y, Z, R<sup>c</sup>及R<sup>d</sup>均如上文式(I)中之定義，可使用標準程序或經由與R<sub>6</sub>O<sup>-</sup>Li<sup>+</sup>試劑反應而經酯交換，以變成另一種通式(I)化合物，其中R<sub>1</sub>變成R<sub>6</sub>OC(O)。

上文所指之中間物可藉由例如下文所概述之方法/程序製成。

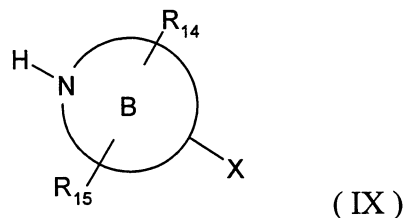
b) 式 (II) 化合物，其中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , B,  $R_{14}$ , 及  $R_{15}$  均如上文式 (I) 中之定義，X 為單鍵、 $(-\text{CH}_2-)$ 、 $(-\text{NH}-\text{CH}_2-)$  或  $(-\text{CH}_2-)_n$ ， $n=2-6$ ，可經由使如上文定義之式 (VI) 化合物，與通式 (VIII) 化合物反應而製成，



其中 B,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  均如上文式 (I) 中之定義，且 X 為單鍵、 $(-\text{CH}_2-)$ 、 $(-\text{NH}-\text{CH}_2-)$  或  $(-\text{CH}_2-)_n$ ， $n=2-6$ 。

反應通常係在高溫下，使用標準設備或在單一節點微波爐中進行。反應可在惰性溶劑中進行，譬如乙醇、DMA，或溶劑混合物，譬如乙醇-水。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如 TEA 或 DIPEA。

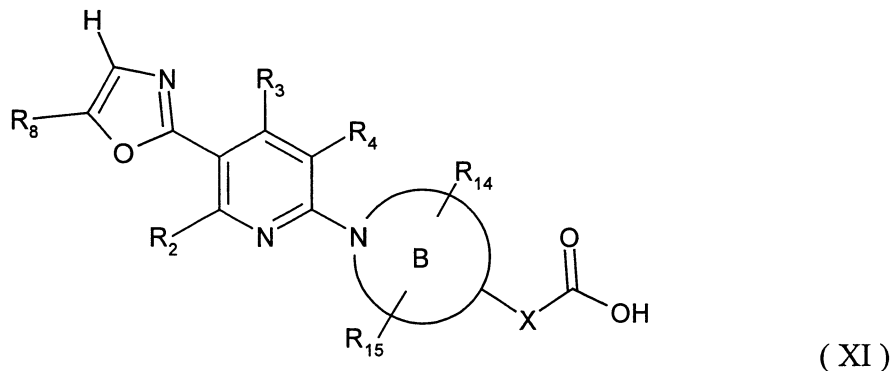
c) 式 (IV) 化合物，其係如上文定義，可經由使其相應之式 (VI) 化合物，其係如上文定義，與式 (IX) 化合物反應而製成，其中 B,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  均如上文式 (I) 中之定義，X 為氮、 $(-\text{CH}_2-\text{NH}-)$  或連接至 B 環一個成員之氮之單鍵。



反應通常係在高溫下，使用標準設備或在單一節點微波爐中進行。反應可於惰性溶劑中進行，譬如乙醇、DMA，

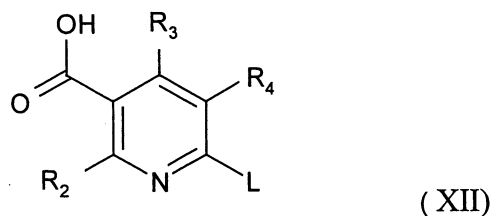
或溶劑混合物，譬如乙醇-水。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如 TEA 或 DIPEA。

d) 通式 (XI) 化合物之合成，



其中  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , B,  $R_8$ ,  $R_{14}$  及  $R_{15}$  均如上文式 (I) 中之定義，且 X 為單鍵、 $(-\text{CH}_2-)$ 、 $(-\text{NH}-\text{CH}_2-)$  或  $(-\text{CH}_2-)_n$ ,  $n=2-6$ ，包括下文步驟 (d1-d5)。

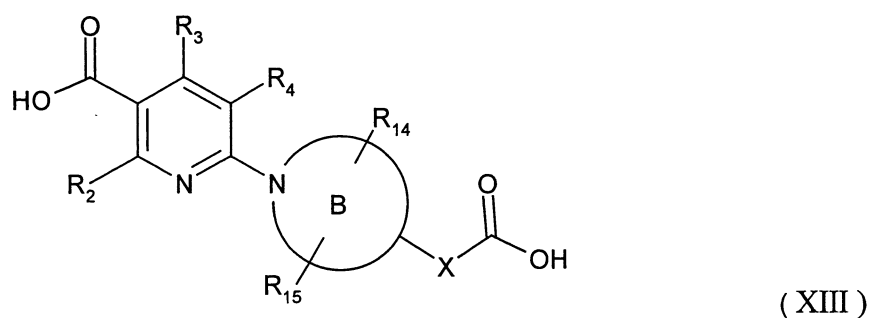
d1) 使其相應之通式 (VIII) 化合物，其係如上文定義，與通式 (XII) 化合物反應



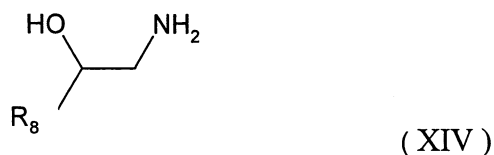
其中  $R_2$ ,  $R_3$  及  $R_4$  均如上文式 (I) 中之定義，且 L 為適當脫離基，譬如氯基、溴基、碘基、三氟甲烷磺酸鹽或甲苯磺醯基，而得式 (XIII) 化合物。

反應係在高溫下，使用標準設備或單一節點微波爐進行。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如 TEA 或 DIPEA。

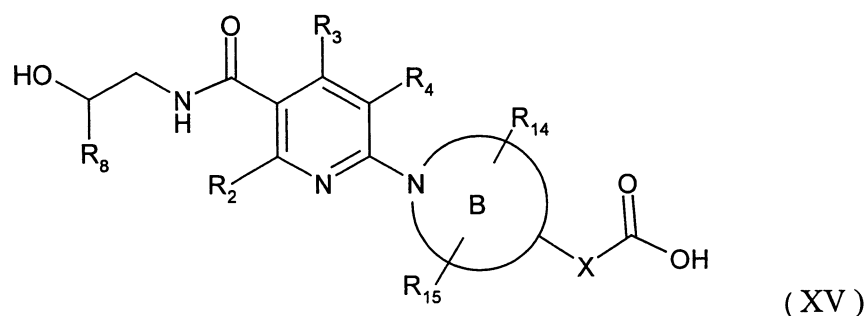
d2) 然後，式 (XXIII) 化合物



可與通式 (XIV) 化合物反應，

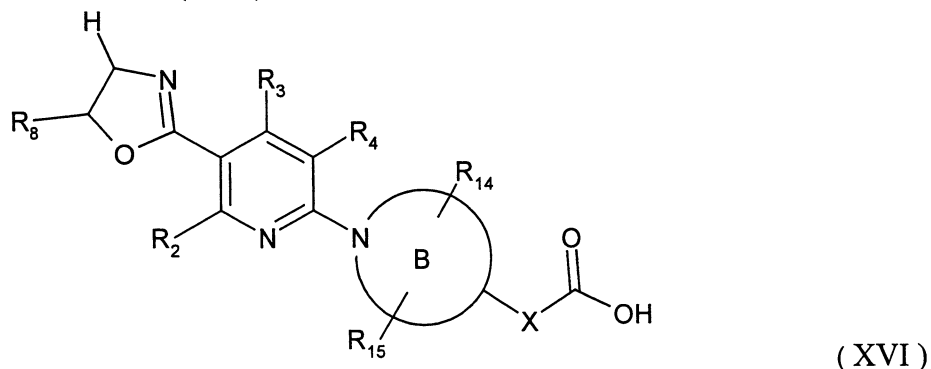


其中  $R_8$  係如上文式 (I) 中之定義，獲得通式 (XV) 化合物。反應係使用標準條件或於 EDCI 或 EDCI 與 HOBT 之組合存在下進行。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如 TEA 或 DIPEA。



d3) 此化合物 (XV) 可接著被轉變成通式 (XVI) 化合物

d4) 具有通式 (XVI) 之化合物之製備，



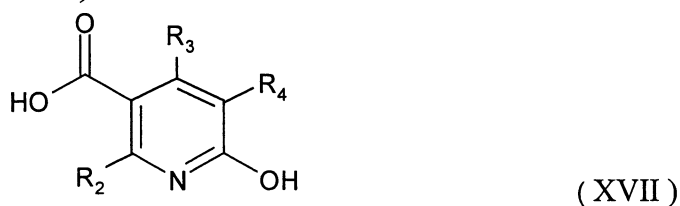
其中  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , B,  $R_8$ ,  $R_{14}$  及  $R_{15}$  均如上文式 (I) 中之定義，且 X 為單鍵、 $(-\text{CH}_2-)$ 、 $(-\text{NH}-\text{CH}_2-)$  或  $(-\text{CH}_2-)_n$ ， $n=2-6$ ，使用已

知方法或已知試劑，譬如氯化甲烷磺醯。反應可視情況於有機鹼譬如TEA存在下進行。

d5) 通式(XI)化合物可經由使其相應之通式(XVI)化合物氧化而製成，其中係使用已知氧化試劑，譬如DDQ。

e) 通式(XI)化合物之製備亦包括下文步驟(e1-e4)；

e1) 使通式(XVII)化合物，

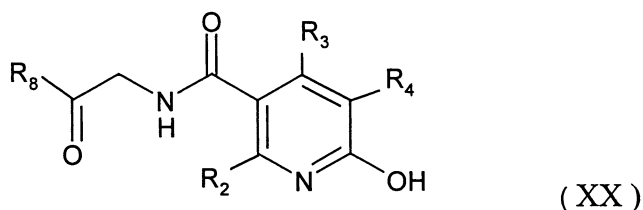


其中R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>均如上文式(I)中之定義，與通式(XIX)化合物，其中R<sub>8</sub>係如上文式(I)中之定義，

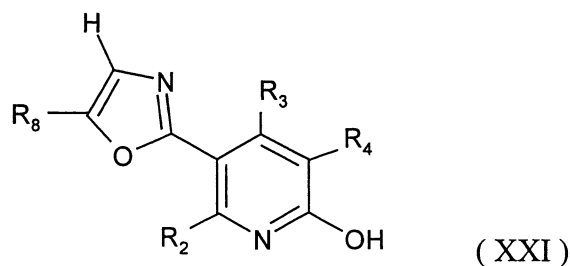


使用標準條件或於EDCI或EDCI與HOBT之組合存在下反應。反應可視情況於有機鹼譬如TEA存在下進行。此反應係獲得通式(XX)化合物。

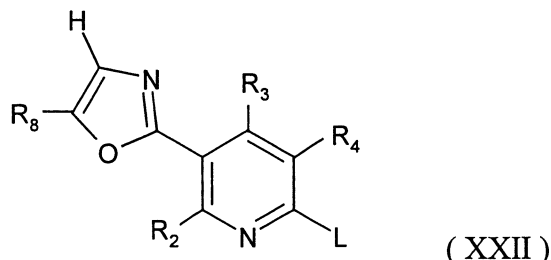
e2) 所獲得之通式(XX)化合物



可接著被轉變成通式(XXI)化合物，其中R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>及R<sub>8</sub>均如上文式(I)中之定義，使用已知技術或使用已知試劑，譬如POCl<sub>3</sub>。



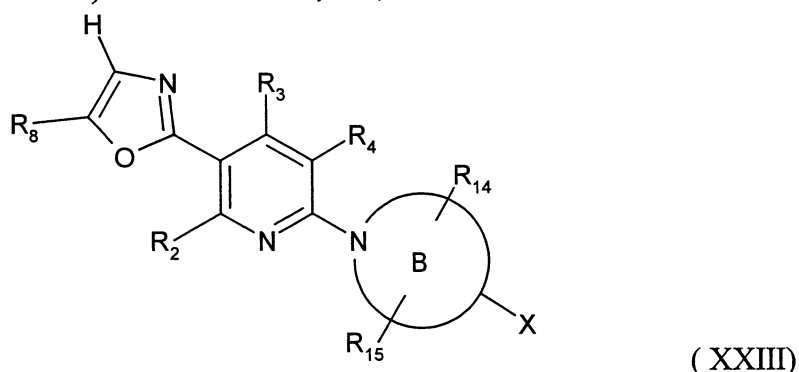
e3) 通式 (XXI) 化合物可接著被轉變成通式 (XXII) 化合物，



其中  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_8$  均如上文式 (I) 中之定義，且 L 為足夠之脫離基，譬如氯基、溴基、碘基、三氟甲烷磺酸鹽或甲苯磺醯基，使用已知技術或試劑，譬如氯化草醯或二氯化亞硫醯。

e4) 然後，可使式 (XXII) 化合物與如上文定義之通式 (VIII) 化合物反應，獲得如上文定義之通式 (XI) 化合物。反應係在高溫下，使用標準設備或單一節點微波爐進行。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如 TEA 或 DIPEA。

f) 通式 (XXIII) 化合物之製備，

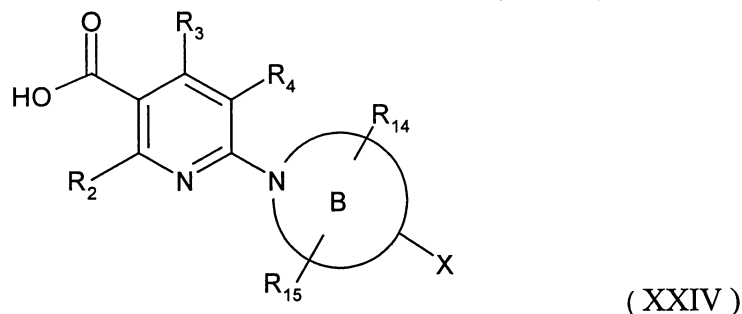


其中  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , B,  $R_8$ ,  $R_{14}$  及  $R_{15}$  均如上文式 (I) 中之定義，X 為氫、(-CH<sub>2</sub>-NH-) 或連接至 B 環一個成員之氮之單鍵，包括下



文步驟 (f1-f4)。

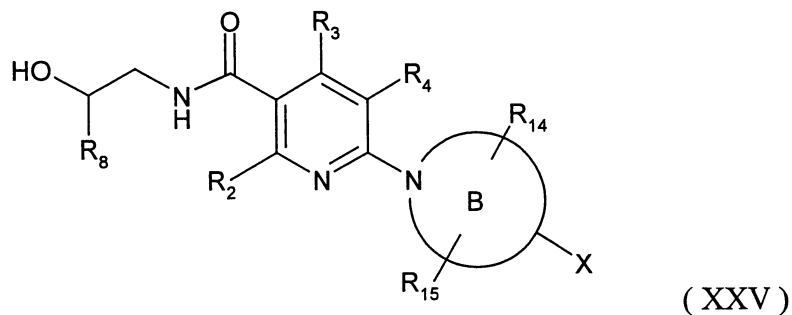
f1) 使通式 (IX) 化合物，其係如上文定義，與如上文定義之通式 (XII) 化合物反應，獲得通式 (XXIV) 化合物。



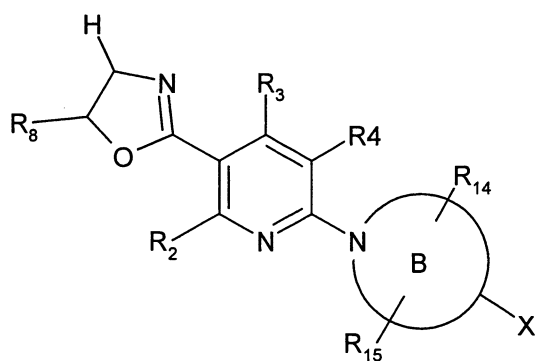
其中  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , B,  $R_{14}$  及  $R_{15}$  均如上文式 (I) 中之定義，X 為氮、(-CH<sub>2</sub>-NH-) 或連接至 B-環一個成員之氮之單鍵。

反應係在高溫下，使用標準設備或單一節點微波爐進行。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如 TEA 或 DIPEA。

f2) 式 (XXIV) 化合物可與如上文定義之式 (XIV) 化合物反應，獲得通式 (XXV) 化合物。反應係使用標準條件，或於 EDCI 或 EDCI 與 HOBT 之組合存在下進行。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如 TEA 或 DIPEA。



f3) 此化合物可接著被轉變成通式 (XXVI) 化合物，其中  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , B,  $R_8$ ,  $R_{14}$  及  $R_{15}$  均如上文式 (I) 中之定義，



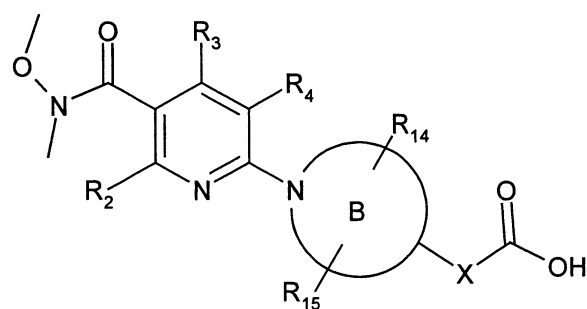
(XXVI)

X 為氫、(-CH<sub>2</sub>-NH-) 或連接至 B 環一個成員之氫之氫，使用已知方法或足夠試劑，譬如氯化甲烷磺醯。反應可視情況於有機鹼譬如 TEA 存在下進行。

f4) 然後，(XXIII) 可藉由使如上文定義之通式 (XXVI) 化合物氧化而製成。反應可使用標準條件或試劑例如 DDQ 進行。

通式 (II) 化合物，其中 R<sub>1</sub> 為 R<sub>7</sub>C(O)，且 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, B, R<sub>14</sub> 及 R<sub>15</sub> 均如上文式 (I) 中之定義，X 為單鍵，係包括下列步驟 (g1-g2)：

g1) 使上文所述之通式 (XIII) 化合物與 N,O-二甲基羥基胺反應。反應可使用已知試劑例如 CDI 進行，獲得通式 (XXVII) 化合物。



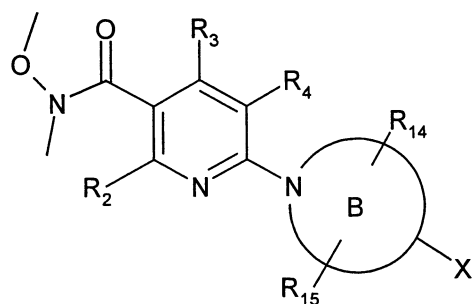
(XXVII)

g2) 使如上文定義之通式 (XXVII) 化合物與通式 R<sub>7</sub>-MgX' 試劑，其中 R<sub>7</sub> 係如上文式 (I) 中之定義，且 X' 為鹵素，或式 R<sub>7</sub>-M 試劑反應，其中 M 為金屬，以 Zn 與 Li 為例。

通式 (IV) 化合物，其中 R<sub>1</sub> 為 R<sub>7</sub>C(O)，且 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, B, R<sub>14</sub>

及  $R_{15}$  均如上文式 (I) 中之定義，X 為氮、(-CH<sub>2</sub>-NH-) 或連接至 B 環一個成員之氮之單鍵，係包括下列步驟 (h1-h2)。

h1) 使如上文定義之通式 (XXIV) 化合物與 N,O-二甲基羥基胺反應。反應可使用已知試劑例如 CDI 進行，獲得通式 (XXVIII) 化合物。



(XXVIII)

h2) 通式 (XXVIII) 化合物，其係如上文定義，可與通式  $R_7$ -MgX' 試劑，其中  $R_7$  係如上文式 (I) 中之定義，且 X' 為鹵素，或式  $R_7$ -M 試劑反應，其中 M 為金屬，以 Zn 與 Li 為例。

通式 (VII) 化合物可以方法 (i1-i4) 之一形成。於下文步驟中所使用之式 (VIII) 與 (IX) 化合物之環氮可被保護基保護，譬如第三-丁氧羰基。

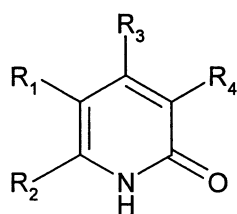
i1) 通式 (VII) 化合物，其中 B,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  及  $R^d$  均如上文式 (I) 中之定義， $R^c$  為不存在，(-NR<sub>19</sub>-)，或未經取代、經單取代或多取代之 (-N(R<sub>19</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)次烷基) 基團，Y 為不存在，Z 為氧，X 為單鍵、(-CH<sub>2</sub>-)、(-NH-CH<sub>2</sub>-) 或 (-CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>，n=2-6，可經由使式 (VIII) 化合物與式 (III) 化合物反應而形成。反應通常係在惰性有機溶劑譬如二氯甲烷中，於環境溫度下進行。反應可使用標準條件，或於 EDCI 或 EDCI 與 HOBT 之組合存在下進行。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如三乙胺或 DIPEA。

i2) 通式 (VII) 化合物，其中 B,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ , Z 及  $R^d$  均如上文式 (I) 中之定義，Y 為 (-NH-)， $R^c$  為不存在，未經取代、經單取代或多取代之 ( $C_1$ - $C_4$ ) 次烷基、( $C_1$ - $C_4$ ) 酮基次烷基、( $C_1$ - $C_4$ ) 次烷氧基或氧基- ( $C_1$ - $C_4$ ) 次烷基，X 為氮、(- $CH_2$ -NH-) 或連接至 B 環一個成員之氮之單鍵，可經由使如上文定義之式 (IX) 化合物與如上文定義之式 (V) 化合物反應而形成。反應通常係於惰性溶劑譬如 THF 中進行。反應亦可於有機鹼存在下進行，譬如三乙胺或 DIPEA。

i3) 通式 (VII) 化合物，其中 B,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  及  $R^d$  均如上文式 (I) 中之定義， $R^c$  為不存在，(- $NR_{19}$ -)，或未經取代、經單取代或多取代之 (- $N(R_{19})$ - ( $C_1$ - $C_4$ ) 次烷基) 基團，Y 為不存在，Z 為氧，X 為氮、(- $CH_2$ -NH-) 或連接至 B 環一個成員之氮之單鍵，亦可經由使式 (IX) 化合物與如上文定義之式 (III) 化合物反應而形成。反應通常係於惰性溶劑譬如 DCM 中進行。此反應可於 CDI 或類似 "-CO-" 相當物存在下進行。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如三乙胺或 DIPEA。

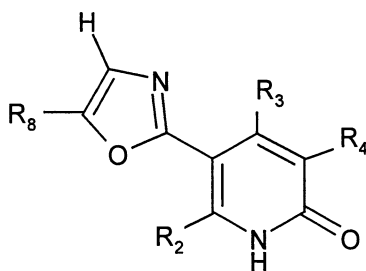
i4) 式 (VII) 化合物，其係被第三-丁氧羰基保護，可被轉變成未具有保護基之化合物，使用標準程序或試劑，譬如 HCl 或 TFA。

(j) 如上文定義之通式 (VI) 化合物，可經由將式 (XXIX) 化合物，使用標準條件，或與氯化試劑，譬如二氯化亞硫醯或  $POCl_3$  反應而形成。反應可於惰性溶劑中進行。



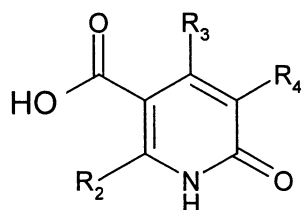
(XXIX)

如上文定義通式 (XXI) 化合物之製備係包括下文步驟 (k1-k3) ;



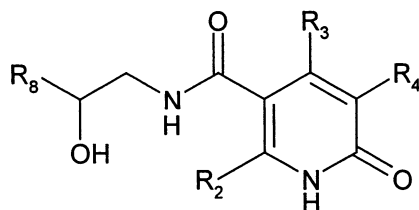
(XXI)

k1) 使通式 (XVII) 化合物



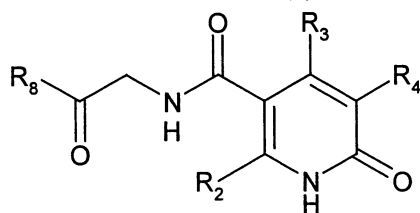
(XVII)

與通式 (XIV) 化合物反應。反應通常係在 DCM 中，於環境溫度下進行。反應可使用標準條件，或於 EDCI 或 EDCI 與 HOBT 之組合存在下進行。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如 TEA 或 DIPEA。



(XXXI)

k2) 式 (XXXI) 化合物可使用標準條件或氧化劑，譬如氯化草醯與 DMSO 之混合物，被轉變成化合物 (XX)。

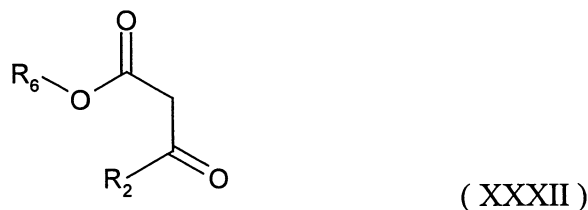


(XX)

k3) 然後，可使用標準條件或於(甲氧羰基胺磺醯基)三乙基氫氧化銨(Burgess 試劑)存在下，使式(XX)化合物轉變成通式(XXI)化合物。反應通常係於惰性溶劑中進行，譬如 THF。反應係在高溫下，使用標準設備或單一節點微波爐進行。

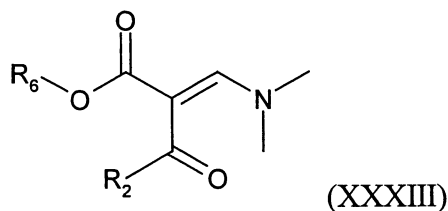
l) 通式(XVII)化合物，其係如上文定義，惟  $R_3$  除外，其係為氫，其製備係包括下列步驟(l<sub>1</sub>-l<sub>3</sub>)；

l1) 使式(XXXII)化合物，其中  $R_2$  與  $R_6$  係如關於式(I)之定義，與二甲氧基-N,N-二甲基甲烷胺反應，以形成

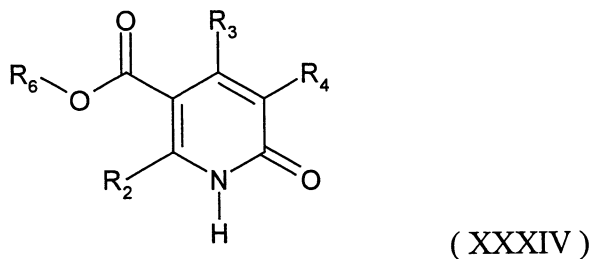


式(XXXIII)化合物。

l2) 此化合物(XXXIII)可接著進一步與通式  $R_4CH_2C(O)NH_2$  化合物反應，



其中  $R_4$  係如上文式(I)中之定義，獲得通式(XXXIV)化合物。反應通常係於惰性溶劑譬如乙醇中，視情況於強鹼譬如乙醇鈉存在下進行。

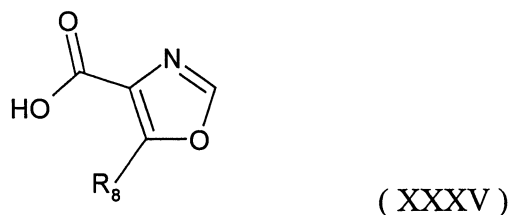


(l3) 然後，可使通式(XXXIV)化合物轉變成如上文定義之

通式 (XVII) 化合物，惟  $R^3$  為氫。反應通常係在質子性溶劑中，譬如水，伴隨著共溶劑譬如 THF 或甲醇進行。反應可使用標準試劑，或於 LiOH、NaOH 或 KOH 存在下進行。

(m) 通式 (XI) 化合物，其係如上文定義，其形成可以下文合成施行；

m1) 通式 (XXXV) 化合物，其中  $R_8$  係如上文式 (I) 中之定義，

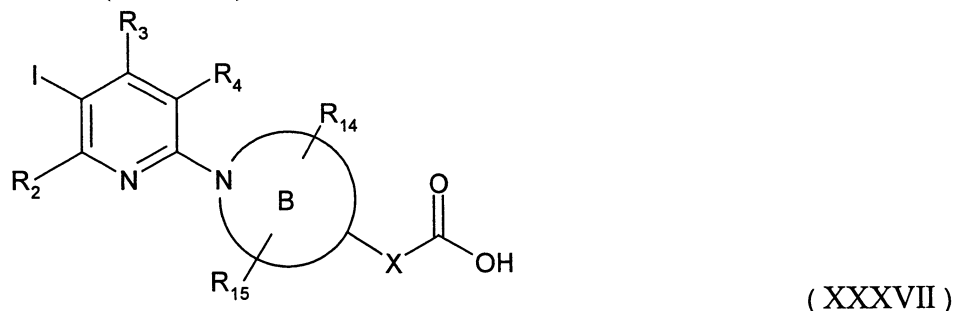


可被轉變成式 (XXXVI) 化合物



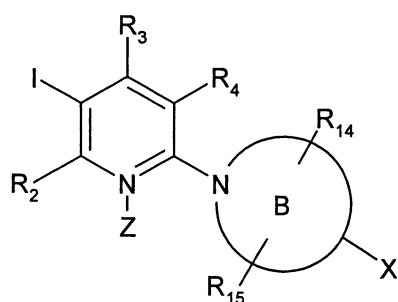
使用標準條件或使用 Cu(II)O 與喹啉。

m2) 通式 (XXXVI) 化合物可與通式 (XXXVII) 化合物反應



其中  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , B,  $R_{14}$  及  $R_{15}$  均如上文式 (I) 中之定義，且 X 為單鍵、 $(-CH_2-)$ 、 $(-NH-CH_2-)$  或  $(-CH_2-)_n$ ， $n=2-6$ ，獲得通式 (XI) 化合物。反應通常係於惰性溶劑譬如 THF 中，在惰性大氣下進行。反應可使用標準條件或於烷基 Li (譬如 BuLi) 存在下，接著以  $ZnCl_2$  與  $Pd(PPh_3)_4$  (較佳為催化量) 處理而進行。

(n) 通式 (XXIII) 化合物亦可藉由下文步驟製成；



(XXXVIII)

*nl*) 使如上文定義之通式 (XXXVI) 化合物與通式 (XXXVIII) 化合物反應，其中  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $B$ ,  $R_{14}$  及  $R_{15}$  均如上文式 (I) 中之定義， $X$  為氮、 $(-CH_2-NH-)$  或連接至  $B$  環一個成員之氮之單鍵。反應通常係於惰性溶劑譬如 THF 中，在惰性大氣下進行。反應可使用標準條件或於烷基 Li (譬如 BuLi) 存在下，接著以  $ZnCl_2$  與  $Pd(PPh_3)_4$  (較佳為催化量) 處理而進行。

式 (III) 化合物之製備包括下文方法 (*pl*)。

*pl*) 式  $LR^cR^d$  化合物，其中  $L$  為適當脫離基，譬如氯基、溴基、碘基，可被轉變成其相應之化合物 (III)，使用  $H_2NR^{19}$ ，於惰性溶劑中，譬如 DMA、THF 或  $CH_3CN$ 。反應可視情況於有機鹼存在下進行，譬如三乙胺、DIPEA 或碳酸鉀。

在胺取代之吡啶類合成中之任何階段下，於吡啶之 2、4 或 6 位置上之氯取代基可使用已知技術，被疊氮化物取代。此疊氮化物可被還原成其相應之胺。此等胺類可接著使用已知方法，或個別使用烷基鹵化物或鹵化醯，被烷基化或醯基化。

熟諳此藝者將明瞭酸可被轉變成其相應之經活化酯，譬如氯化醯，接著與硫醇  $R_{16}SH$  反應，而得硫酯  $R_{16}SC(O)$ 。

熟諳此藝者將明瞭酸可被轉變成其相應之經活化酯，譬如氯化醯，接著與醇  $R_6OH$  反應，而得酯類  $R_6OC(O)$ 。



熟諳此藝者將明瞭吡啶3位置上之氮取代基，可使用已知技術被硫醚鏈 $R_{17}S-$ ，或 $R_{17}SSR_{17}$ 與亞硝酸第三-丁酯置換。

熟諳此藝者將明瞭硫酮、硫醯胺或硫脲可使用已知技術或使用Lawessons試劑，個別製自其相應之酮、醯胺及脲。

本發明化合物可使用習用技術，自其反應混合物中單離。

熟諳此藝者將明瞭，為在一種替代方式中，及在一些場合中，以更合宜方式獲得本發明化合物，前文所提及之個別處理步驟可以不同順序進行，及/或個別反應可在整個途徑中，於不同階段下進行(意即化學轉變可在與前文特定反應有關聯之不同中間物上進行)。

熟諳此藝者應明瞭的是，上文與後文所述之方法，中間化合物之官能基可能必須藉由保護基保護。

一般期望保護之官能基包括羥基、胺基及羧酸。對羥基之適當保護基包括視情況經取代及/或不飽和烷基(例如甲基、烯丙基、苄基或第三-丁基)、三烷基矽烷基或二芳基烷基矽烷基(例如第三-丁基二甲基矽烷基、第三-丁基二苯基矽烷基或三甲基矽烷基)及四氫吡喃基。對羧酸類之適當保護基包括 $(C_1-C_6)$ 烷基或苄基酯類。對胺基之適當保護基包括第三-丁氧羰基、苄氧羰基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基或2-三甲基矽烷基乙氧羰基(Teoc)。

官能基之保護與去除保護可在上文所提及方法中之任何反應之前或之後進行。

熟諳此藝者將明瞭，為在一種替代方式中，及在一些場

合下，以更合宜方式獲得本發明化合物，前文所提及之個別處理步驟可以不同順序進行，及/或個別反應可於整個途徑中，在不同階段下進行(意即，可加入取代基，及/或在前文所提及搭配特定反應之不同中間物上施行化學轉變)。這可取消或使得必須使用保護基。

熟諳此藝者將明瞭任何上述方法之起始物質，可在一些情況中為市購可得。

熟諳此藝者將明瞭，上述方法，對一些上述起始物質而言，可發現於一般常用知識中。

所涉及化學之類型將主導保護基之需求，以及達成合成之順序。

保護基之使用係完整地描述於"有機化學上之保護基"，由J W F McOmie 編著，Plenum 出版社(1973)，與"有機合成上之保護基"，第3版，T.W. Greene & P.G.M Wutz, Wiley-Interscience (1999) 中。

本發明之經保護衍生物可使用標準去除保護技術(例如在鹼性或酸性條件下)，以化學方式轉化成本發明化合物。熟練人員亦將明瞭某些式(II)-(XXXVIII)化合物亦可被稱為"經保護衍生物"。

本發明化合物亦可含有一或多個不對稱碳原子，且因此可顯示光學及/或非對映立體異構現象。非對映異構物可使用習用技術分離，例如層析。不同立體異構體可使用例如習用HPLC技術，藉由分離化合物之外消旋或其他混合物而被單離。或者，所要之光學異構物可經由適當光學活性起

始物質，於不會造成外消旋作用或差向異構化作用之條件下反應，或藉由衍化作用，例如使用同對掌性酸，接著藉由習用方式(例如 HPLC，於矽膠上層析或結晶化作用)分離非對映異構衍生物而製成。立體中心亦可藉由不對稱合成引進(例如金屬有機反應，使用對掌性配位體)。所有立體異構物係被包含在本發明之範圍內。

所有新穎中間物係構成本發明之另一方面。

式(I)化合物之鹽可經由自由態酸或其鹽，或自由態鹼或其鹽或衍生物，與一或多當量之適當鹼(例如氫氧化銨，視情況被 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基取代，或鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物)或酸(例如氫鹵酸(尤其是 HCl)、硫酸、草酸或磷酸)反應而形成。反應可在鹽不可溶於其中之溶劑或媒質中，或在鹽可溶於其中之溶劑中進行，例如水、乙醇、四氫呋喃或乙醚，其可於真空中或藉由凍乾移除。反應亦可於離子交換樹脂上進行。無毒性生理學上可接受之鹽為較佳，惟其他鹽可用於例如單離或純化產物。

### 藥理學數據

P2Y<sub>12</sub>受體之功能性抑制可使用得自 P2Y<sub>12</sub>轉染之 CHO-細胞之細胞膜，藉由活體外檢測度量，此操作法係指示於下文。

**2-Me-S-ADP 所引致 P2Y<sub>12</sub>發出訊息之功能性抑制：**使 5 微克細胞膜在 200 微升 200mM NaCl, 1mM MgCl<sub>2</sub>, 50mM HEPES (pH 7.4), 0.01% BSA, 30 微克/毫升皂角苷及 10 μM GDP 中稀釋。於其中添加 EC<sub>80</sub> 濃度之催動劑(2-甲基-硫基腺苷二磷酸)，所需要濃

度之待測化合物與  $0.1 \mu\text{Ci } ^{35}\text{S-GTP } \gamma\text{S}$ 。允許反應在  $30^\circ\text{C}$  下進行 45 分鐘。然後，將試樣轉移至 GF/B 濾器上，使用細胞採集器，並以洗滌緩衝劑 (50mM Tris (pH 7.4), 5mM  $\text{MgCl}_2$ , 50mM NaCl) 洗滌。然後，將濾器以閃爍體覆蓋，並計數被濾器保留之  $^{35}\text{S-GTP } \gamma\text{S}$  量。最高活性為於催動劑存在下所測得者，而最低活性為於催動劑不存在下，接著減去非專一性活性所測得之數值。將化合物於不同濃度下之作用，根據以下方程式作圖

$$y = A + \frac{(B-A)}{1 + ((C/x)^D)}$$

且估計  $\text{IC}_{50}$ ，其中

A 為曲線之底部平坦區，意即最後之最小 y 值

B 為曲線平坦區之頂部，意即最後之最大 y 值

C 為在曲線中央之 x 值。這表示當  $A + B = 100$  時之對數 EC50 值

D 為斜率因數。

x 為原始已知 x 值。

Y 為原始已知 y 值。

當在上述 2-Me-S-ADP 引致之  $\text{P2Y}_{12}$  發出訊息檢測之功能性抑制中測試時，大部份本發明化合物在約  $3 \mu\text{M}$  或較低之濃度下具有活性。

例如，在實例 14 與 63 中所述之化合物，於上述 2-Me-S-ADP 引致之  $\text{P2Y}_{12}$  發出訊息檢測之功能性抑制中，獲得下列試驗結果。

	IC <sub>50</sub> (μM)
實例 14	0.39
實例 63	0.28

本發明化合物係充作 P2Y<sub>12</sub> 受體拮抗劑，且因此可使用於治療上。因此，根據本發明之進一步方面，係提供式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，供使用於治療上。

於進一步方面，其係提供式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療血小板聚集病症。於本發明之另一方面，其係提供式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於抑制 P2Y<sub>12</sub> 受體。

此等化合物可用於療法，尤其是補助療法，特別是需要其作為以下使用：血小板活化、聚集及去顆粒化作用之抑制劑，血小板解聚作用之促進劑，抗血栓形成劑，或用於治療或預防不安定絞痛、冠狀血管造形術 (PTCA)、心肌梗塞、周圍血栓溶解，動脈粥瘤硬化之原發性動脈血栓形成併發症，譬如血栓形成或插塞中風、短暫絕血性發作、末梢血管疾病、具有或未具有血栓溶解之心肌梗塞，由於動脈粥瘤硬化性疾病之介入之動脈併發症，該介入譬如血管造形術、動脈內膜切除術、支架安置、冠狀及其他血管移植手術，手術或機械損傷之血栓形成併發症，譬如在意外或手術損傷後之組織補救，改造手術，包括皮膚與肌肉下垂，具有滲出血栓形成/血小板消耗成份之症狀，譬如散佈性血管內凝聚、血栓形成血小板減少性紫癍病、溶血尿毒

症徵候簇，敗血病之血栓形成併發症、成人呼吸困難徵候簇、抗磷脂徵候簇、肝素所引致之血小板減少症及預搖擱/搖擱，或靜脈血栓形成，譬如深靜脈血栓形成，靜脈閉塞疾病，血液學症狀，譬如骨髓增生疾病，包括血小板增多症、鐮狀細胞疾病；或用於預防活體內機械方式引致之血小板活化作用，譬如心肺分流與體外細胞膜氧合作用(預防微血栓性插塞)，活體外機械方式引致之血小板活化作用，譬如用於血液產物之保存，例如血小板濃縮液，或旁路閉塞，譬如在腎滲析與血漿除去法中，血管傷害/發炎所續發之血栓形成，譬如脈管炎、動脈炎、絲球體性腎炎、炎性腸疾病及器官移植物排斥，一些症狀，譬如偏頭痛、雷諾氏現象，其中血小板可在血管壁中助長其從屬炎性疾病過程之症狀，譬如粥瘤斑點形成/進展、狹窄/再狹窄，及在其他炎性症狀中，譬如氣喘，其中血小板與血小板衍生之因子係牽涉免疫學疾病過程。

根據本發明係進一步提供根據本發明化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療上述病症。特定言之，本發明化合物可用於治療心肌梗塞、血栓形成中風、短暫絕血性發作、末梢血管疾病及絞痛，尤其是不安定絞痛。本發明亦提供一種治療上述病症之方法，其包括對患有此種病症之病患投予治療上有效量之根據本發明化合物。

於進一步方面，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之稀釋劑、佐劑及/或載劑。

此等化合物可以局部方式投予例如肺臟及/或氣道，呈溶液、懸浮液、HFA 氣溶膠及乾粉配方形式；或以系統方式，例如藉口服投藥，呈片劑、丸劑、膠囊、糖漿、粉末或顆粒形式，或藉非經腸投藥，呈無菌非經腸溶液或懸浮液形式，藉皮下投藥，或以栓劑形式藉直腸投藥，或以經皮方式。

本發明化合物可獨自投予，或作成醫藥組合物，包含本發明化合物，且併用藥學上可接受之稀釋劑、佐劑或載劑。特佳者為未含有能夠造成不利(例如過敏性)反應之物質之組合物。

本發明化合物之乾粉配方與加壓 HFA 氣溶膠，可藉由口腔或鼻吸入投予。關於吸入，一般期望此化合物經細分。本發明化合物亦可利用乾粉吸入器投藥。吸入器可為單一或多劑量吸入器，且可為呼吸引動之乾粉吸入器。

一種可能性是將細分化合物與載劑物質混合，例如單-、二-或多糖，糖醇或另一種多元醇。適當載劑包括糖類與澱粉。或者，可將細分化合物以另一種物質塗覆。亦可將粉末混合物分配至硬明膠膠囊中，各含有所要劑量之活性化合物。

另一種可能性是將細分粉末處理成球體，其會在吸入程序期間破碎。可將此球體化粉末填入多劑量吸入器之藥物儲器中，例如被稱為 Turbuhaler<sup>®</sup> 者，其中服藥單元係計量所要之劑量，然後被病患吸入。使用此系統，將具有或未具有載劑物質之活性化合物傳輸至病患。

包含本發明化合物之醫藥組合物可合宜地為片劑、丸劑、膠囊、糖漿、粉末或顆粒，供口服投藥；無菌非經腸或皮下溶液、懸浮液，供非經腸投藥，或栓劑，供直腸投藥。

對口服投藥而言，可將活性化合物與佐劑或載劑混合，例如乳糖、蔗糖、花楸醇、甘露醇，澱粉，譬如馬鈴薯澱粉、玉米澱粉或支鏈澱粉，纖維素衍生物，黏合劑，譬如白明膠或聚乙烷基四氫吡咯酮，及潤滑劑，譬如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、聚乙二醇、蠟類、石蠟等，然後壓縮成片劑。若需要經塗層片劑，則可將按上述製成之核芯以濃糖溶液塗覆，其可含有例如阿拉伯膠、白明膠、滑石粉、二氧化鈦等。或者，可將片劑以已溶解於無論是易於揮發之有機溶劑或含水溶劑中之適當聚合體塗覆。

為製備軟明膠膠囊，可將化合物與例如植物油或聚乙二醇混合。硬明膠膠囊可含有化合物之顆粒，使用任一種上文所提及供片劑用之賦形劑，例如乳糖、蔗糖、花楸醇、甘露醇、澱粉、纖維素衍生物或白明膠。亦可將此藥物之液體或半固體配方填入硬明膠膠囊中。

供口服應用之液體製劑可呈糖漿或懸浮液形式，例如含有化合物之溶液，其餘部份為糖，及乙醇、水、甘油及丙二醇之混合物。此種液體製劑可視情況含有著色劑、矯味劑、糖精，及羧甲基纖維素作為增稠劑，或熟諳此藝者所已知之其他賦形劑。

本發明將以下述非限制性實例進一步說明：



## 【實施方式】

## 實例

## 一般實驗程序

質譜係被記錄於 Finnigan LCQ Duo 離子阱質譜儀上，其裝有電噴霧界面 (LC-ms)，或 LC-ms 系統，包括使用 LC-Agilent 1100 LC 系統之 Waters ZQ。<sup>1</sup>H NMR 度量係在 Varian Mercury VX 400 光譜儀上進行，於 1H 頻率為 400 下操作，及 Varian UNITY plus 400、500 及 600 光譜儀上進行，於 1H 頻率個別為 400、500 及 600 下操作。化學位移係以 ppm 表示，使用溶劑作為內標準。偶合常數係以 Hz 表示。

層析係使用 Biotage 矽膠 40S、40M、12i 或 Merck 矽膠 60 (0.063-0.200 毫米) 進行。急驟式層析係使用無論是標準玻璃-或塑膠-管柱或於 Biotage Horizon 系統上進行。HPLC 分離係於 Waters YMC-ODS AQS-3 120 埃 3 x 500 毫米上，或於 Waters Delta Prep 系統上，使用 Kromasil C8, 10 微米管柱上進行。於微波反應器上進行之反應係於 Personal Chemistry Smith Creator, Smith 合成器或 Emrys Optimizer 上進行。

所使用縮寫之清單：

縮寫	解釋
AcOH	醋酸
Aq	水溶液
br	寬廣
鹽水	氯化鈉在水中之飽和溶液
BSA	牛血清白蛋白

CDI	羰基二咪唑
d	二重峰
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	N,N-二甲基吡啶-4-胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDCI	N-[3-(二甲胺基)丙基]-N'-乙基碳化二亞 胺鹽酸鹽
EtOAc	醋酸乙酯
EtOH	乙醇
HATU	六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3- 四甲基鎳
HEPES	[4-(2-羥乙基)-1-六氫吡啶乙烷磺酸
HFA	氫氟基烷類
HOAc	醋酸
HOBT	1-羥基苯并三唑
HPLC	高性能液相層析法
Hz	赫茲
J	偶合常數

LDA	鋰二異丙基胺
M	多重峰
MeOH	甲醇
MHz	百萬赫茲
mL	毫升
MS	質譜
NBS	1-溴基四氫吡咯-2,5-二酮 (N-溴基琥珀醯亞胺)
q	四重峰
r.t	室溫
s	單重峰
t	三重峰
TB	Tyroses 緩衝劑
TBTU	四氟硼酸 N-[(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基)(二甲胺基)亞甲基]-N-甲基甲銨
TEA	三乙胺
TFA	三氟醋酸
THF	四氫呋喃
PS-TRIS	聚合體所承載之緩血酸胺
TMEDA	N,N,N',N'四甲基乙二胺

## 實例

以得自實例 56 之程序為例之方法 A

5-氟基-6-{4-[(2-萘基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

將2-異氰酸基茶(20毫克, 0.12毫莫耳)置於小玻璃瓶中, 並添加5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯(0.7毫升, 0.1毫莫耳)在THF中之0.14M儲備溶液。將反應混合物於室溫下攪拌過夜, 接著藉HPLC純化(95% 0.1M醋酸銨緩衝劑: 5% CH<sub>3</sub>CN → 100% CH<sub>3</sub>CN), 而得5-氟基-6-{4-[(2-茶基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量 = 38毫克(75%)。

### 實例 1

6-(4-[(4-氟苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

購自 Maybridge 化學公司, Cornwall UK。

### 實例 2

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基菸鹼酸乙酯

(a) 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯

將5,6-二氟菸鹼酸乙酯(2.20克, 10.0莫耳)稱重置於錐形瓶中。添加六氫吡啶(1.03克, 12.0莫耳)、三乙胺(1.21克, 12.0莫耳)及無水乙醇(20.0毫升)。將混合物攪拌, 直到呈現透明溶液為止。將此溶液區分至10個微波小玻璃瓶中。將各小玻璃瓶於微波反應器中, 在120°C下加熱10分鐘。將合併之反應混合物以醋酸乙酯(3 x 80毫升), 自10%碳酸鉀溶液(80毫升)萃取。在真空中蒸發合併之有機萃液。將粗製物質藉急驟式層析純化(DCM/MeOH/三乙胺9:1:0.1), 而得5-氟基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯。產量: 1.60克(61%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.77 (1H, br s),

3.01-3.05 (4H, m), 3.51-3.55 (4H, m), 4.36 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

**(b) 6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基菸鹼酸乙酯**

於氮大氣下，使5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯(65毫克，0.12毫莫耳)溶於乙腈(4毫升)中，接著添加異氰酸基苯(17毫克，0.14毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌22小時。添加PS-TRIS，約100毫克，負載量4.1毫莫耳/克，並將反應混合物溫和地攪拌2小時，然後過濾。將濾液進一步以DCM洗滌，且將有機物質合併。在真空中移除溶劑，並使粗製物質在矽膠上藉急驟式層析純化(戊烷/醋酸乙酯5:1，接著為3:1)，而得6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基菸鹼酸乙酯。產量=43毫克(94%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.56-3.70 (8H, m), 4.36 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.58 (1H, 寬廣 s), 7.00-7.08 (1H, m), 7.24-7.40 (4H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz)

**實例 3**

**6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯**

購自 Maybridge 化學公司, Cornwall UK。

**實例 4**

**6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-溴基菸鹼酸乙酯**

**a) 5-溴基-6-氯基菸鹼酸乙酯**

使5-溴基-6-氯基菸鹼酸(473毫克，2.00毫莫耳)懸浮於無水乙醇中。添加硫酸(~0.5毫升)，並將混合物加熱至回流，歷

經5小時，然後冷卻至室溫。在真空中移除溶劑。將二氯甲烷(25毫升)與1M NaOH(20毫升)添加至殘留物中。分離液相，並將有機相以1M NaOH(20毫升)洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，及在真空中移除溶劑，而得5-溴基-6-氯基菸鹼酸乙酯。產量=410毫克(78%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2 Hz), 8.91 (1H, d, J = 2 Hz)

#### b) 5-溴基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯

使5-溴基-6-氯基菸鹼酸乙酯(265毫克，1.00毫莫耳)與六氫吡啶(103毫克，1.2毫莫耳)懸浮於乙醇中。添加三乙胺。將所形成之混合物攪拌，直到起始物質完全溶解為止，然後，將其在單一節點微波烘箱中，於120度下加熱10分鐘。在冷卻至室溫後，添加醋酸乙酯(8毫升)與10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(8毫升)。分離液相，並將水相以醋酸乙酯(2\*8毫升)萃取。在真空中蒸發合併之有機萃液。使殘留物接受急驟式層析(SiO<sub>2</sub>，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N 9:1:0.1)，而得5-溴基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯。產量=155毫克(66%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.24 (1H, br s), 3.03-3.07 (4H, m), 3.49-3.54 (4H, m), 4.36 (2H, d, J = 7.1 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.79 (1H, d, J = 2.0 Hz)

#### c) 6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-溴基菸鹼酸乙酯

於室溫及氮氣下，將異氰酸基苯(78毫克，0.66毫莫耳)、乙腈(5毫升)之溶液添加至5-溴基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯(172毫克，0.55毫莫耳)在乙腈(5毫升)中之溶液內。將所

形成之混合物攪拌 16 小時：添加 PS-TRIS (500 毫克，4.1 毫莫耳/克)，並將混合物攪拌 2 小時。過濾反應混合物，且將濾液以 DCM 洗滌。合併有機物質，並在真空中移除溶劑，而得 6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-溴基菸鹼酸乙酯。產量 = 226 毫克 (95%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (3H, t,  $J = 7.1$ ), 3.56-3.62 (4H, m), 3.64-3.70 (4H, m), 4.37 (2H, d,  $J = 7.1$ ), 6.42 (1H, 寬廣 s), 7.02-7.09 (1H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 8.36 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 8.81 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz)

#### 實例 5

3-{4-(苯胺基羰基)-1-[3-氯基-5-(乙氧羰基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸

a) 3-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-2-基]丙酸第三-丁酯

於氮氣下，將異氰酸苯酯 (29 毫克，0.25 毫莫耳) 在乙腈 (2.5 毫升) 中之溶液，添加至 3-六氫吡啶-2-基丙酸第三-丁酯 (48 毫克，0.22 毫莫耳) 在乙腈 (2.5 毫升) 中之溶液內。將所形成之溶液於室溫下攪拌 3 小時。添加 PS-TRIS (200 毫克，4.1 毫莫耳/克)，並將此懸浮液攪拌 2 小時。濾出固體物質，且以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗滌。在真空中蒸發濾液，並使殘留物接受急驟式層析 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / 甲醇 9:1)。產量：40 毫克 (54%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (9H, s), 1.59-1.80 (2H, m), 2.34 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.59-2.74 (2H, m), 2.82 (1H, dt,  $J = 3.2$  與 11.3 Hz), 2.92-3.08 (2H, m), 3.86-3.98 (2H, m), 6.49 (1H, s), 7.03 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.28 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz).

MS  $m/z$ : 334 (M+1).

(b) 6-[4-(苯胺基羰基)-2-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基菸鹼酸乙酯

使 5,6-二氯菸鹼酸乙酯 (26 毫克, 0.12 毫莫耳)、3-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-2-基]丙酸第三-丁酯 (37 毫克, 0.11 毫莫耳) 及三乙胺 (0.02 毫升, 0.12 毫莫耳) 溶於乙醇 (1 毫升) 中。將溶液在微波反應器中, 於 120°C 下加熱 40 分鐘, 接著在 150°C 下 20 分鐘。添加新的一份 5,6-二氯菸鹼酸乙酯 (20 毫克, 0.09 毫莫耳) 與三乙胺 (0.02 毫升, 0.12 毫莫耳), 並將溶液於微波反應器中, 在 120°C 下加熱 50 分鐘。於真空中蒸發溶劑。使殘留物接受急驟式層析 (SiO<sub>2</sub>, 庚烷/醋酸乙酯 3:1 → 2:1)。產量: 5 毫克 (9%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.50 (9H, s), 1.93-2.06 (1H, m), 2.15-2.26 (1H, m), 2.33-2.52 (2H, m), 3.06-3.24 (3H, m), 4.04-4.11 (2H, m), 4.11-4.18 (1H, m), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.39-4.45 (1H, m), 7.00 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.29 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.59 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.32 (1H, s br), 8.76 (1H, d, J = 2.0 Hz).

MS  $m/z$ : 517 (M+1).

(c) 3-{4-(苯胺基羰基)-1-[3-氯基-5-(乙氧羰基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸

使 6-[4-(苯胺基羰基)-2-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基菸鹼酸乙酯 (3 毫克, 0.0058 毫莫耳) 溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 毫升) 中。添加三氟醋酸 (1 毫升)。將所形成之溶液



於室溫下攪拌5小時。在真空中移除溶劑，並使殘留物與甲苯(2 x 3毫升)共蒸發。使殘留物接受急驟式層析( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /甲醇 15:1)，而得3-{4-(苯胺基羰基)-1-[3-氯基-5-(乙氧羰基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸。產量：2毫克(75%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.00-2.22 (2H, m), 2.38-2.58 (2H, m), 3.01-3.17 (2H, m), 3.23 (1H, t,  $J = 11.9$  Hz), 4.04 (2H, d,  $J = 12.7$  Hz), 4.14-4.30 (2H, m), 4.37 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.98 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.24 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.79 (1H, s br), 8.15 (1H, s), 8.75 (1H, s).

MS  $m/z$ : 461 (M+1).

#### 實例 6

##### 6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基菸鹼酸乙酯

將6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-溴基菸鹼酸乙酯(43毫克, 0.100毫莫耳)、醋酸鈣(II)(4毫克, 0.02毫莫耳)、1,5-雙(二苯基膦基)戊烷(18毫克, 0.04毫莫耳)及TMEDA(7滴)混合，並在氮大氣及 $0^\circ\text{C}$ 下添加甲苯。將反應混合物於室溫下攪拌10分鐘，接著添加氰化鉀(33.0毫克, 0.500毫莫耳)。於室溫下攪拌30分鐘，接著在 $120^\circ\text{C}$ 下，於16小時期間攪拌。於反應混合物中，添加8毫升10%碳酸鈉，並以醋酸乙酯(3\*8毫升)萃取。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，且在真空中移除溶劑。使粗製物質在矽膠上藉急驟式層析純化(戊烷/醋酸乙酯 2:1)，而得6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基菸鹼酸乙酯。產量：10毫克(26%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.67-3.74 (4H,

m), 3.98-4.50 (4H, m), 4.37 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 6.45 (1H, br s), 7.01-7.10 (1H, m), 7.24-7.4 (4H, m), 8.38 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 8.90 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz)

### 實例 7

#### 5-氯基-6-(4-[(3,4-二氯苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1,2-二氯-4-異氰酸基苯，而得 5-氯基-6-(4-[(3,4-二氯苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：29.6 毫克 (65%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.49-3.62 (8H, m), 4.29 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.44-7.47 (2H, m), 7.82-7.84 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.67-8.68 (1H, m), 8.86 (1H, s).

MS  $m/z$ : 459 (M+1).

### 實例 8

#### 5-氯基-6-(4-[(3,4-二氯苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1,2-二氯-4-(異氰酸基甲基)苯，而得 5-氯基-6-(4-[(3,4-二氯苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：32.2 毫克 (70%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.46 (8H, s), 4.22 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.19-7.26 (2H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 7.54 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.07-8.10 (1H, m), 8.64-8.67 (1H, m).

MS  $m/z$ : 473 (M+1).

### 實例 9

**5-氯基-6-(4-[(2-甲苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯**

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-(異氰酸基甲基)-2-甲苯，而得 5-氯基-6-(4-[(2-甲苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：26.8 毫克 (64%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.25 (3H, s), 3.44-3.51 (8H, m), 4.22 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.00 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz), 7.08-7.15 (3H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 8.08-8.10 (1H, m), 8.65-8.67 (1H, m).

MS  $m/z$ : 418 (M+1).

### 實例 10

**5-氯基-6-(4-[(4-氯基苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯**

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-氯基-4-(異氰酸基甲基)苯，而得 5-氯基-6-(4-[(4-氯基苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量 = 32 毫克 (76%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.28-3.30 (8H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.06-7.13 (2H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 8.09 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.66 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz)

### 實例 11

**5-氯基-6-(4-[(3-甲苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯**

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與

1-(異氰酸基甲基)-3-甲苯，而得5-氯基-6-(4-[(3-甲苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：19.5毫克(47%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.26 (3H, s), 3.46 (8H, s), 4.20 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.97-7.07 (3H, m), 7.10 (1H, t,  $J = 5.8$  Hz), 7.16 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 8.08-8.10 (1H, m), 8.65-8.67 (1H, m).

MS  $m/z$  : 418 (M+1).

### 實例 12

5-氯基-6-(4-[(4-甲苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與1-(異氰酸基甲基)-4-甲苯，而得5-氯基-6-(4-[(4-甲苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：29.2毫克(70%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.24 (3H, s), 3.45 (8H, s), 4.19 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.05-7.15 (5H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.65-8.67 (1H, m).

MS  $m/z$  : 418 (M+1).

### 實例 13

5-氯基-6-(4-[(3-甲氧苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與1-異氰酸基-3-甲氧基苯，而得5-氯基-6-(4-[(3-甲氧苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：34.7毫克(83%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.49-3.61 (8H, m), 3.69 (3H, s), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.48-6.52 (1H, m),

7.01-7.06 (1H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 8.10 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.55 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS  $m/z$ : 420 (M+1).

#### 實例 14

##### 5-氯基-6-{4-[(2-萘基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 2-異氰酸基萘，而得 5-氯基-6-{4-[(2-萘基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}菸鹼酸乙酯。產量：42.4 毫克 (96%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.52-3.57 (4H, m), 3.62-3.67 (4H, m), 4.29 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.29-7.35 (1H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.71-7.80 (3H, m), 8.00-8.03 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.68-8.69 (1H, m), 8.80 (1H, s).

MS  $m/z$ : 440 (M+1).

#### 實例 15

##### 6-(4-[(3-溴苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氯基菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-溴基-3-異氰酸基苯，而得 6-(4-[(3-溴苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氯基菸鹼酸乙酯。產量：34.6 毫克 (74%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.49-3.62 (8H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.07-7.11 (1H, m), 7.18 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.42-7.46 (1H, m), 7.77-7.79 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.66-8.68 (1H, m), 8.74 (1H, s).

MS  $m/z$ : 469 (M+1).

## 實例 16

## 5-氯基-6-[4-({[4-(甲硫基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-4-(甲硫基)苯，而得 5-氯基-6-[4-({[4-(甲硫基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯。產量 = 6.3 毫克 (14%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.45 (3H, s), 3.49-3.61 (8H, m), 4.29 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.59 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz)

## 實例 17

## 5-氯基-6-[4-({[3-(甲硫基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-3-(甲硫基)苯，而得 5-氯基-6-[4-({[3-(甲硫基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯。產量：29.1 毫克 (67%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.42 (3H, s), 3.49-3.55 (4H, m), 3.56-3.62 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.79-6.83 (1H, m), 7.15 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.41-7.44 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.66-8.68 (1H, m).

MS  $m/z$ : 436 (M+1).

## 實例 18

## 5-氯基-6-(4-{{[3,5-二硝基苯基]胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-3,5-二硝基苯，而得 5-氯基-6-(4-[(3,5-二硝基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量 = 39.3 毫克 (82%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.52-3.61 (4H, m), 3.61-3.70 (4H, m), 4.29 (2H, q,  $J = 7.3$ ), 7.92-7.94 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.36-8.38 (1H, m), 8.65-8.69 (1H, m), 8.82-8.84 (1H, m)

### 實例 19

5-氯基-6-(4-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 2-異氰酸基-1-甲氧基-4-甲苯，而得 5-氯基-6-(4-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：34.8 毫克 (80%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.19 (3H, s), 3.50-3.58 (8H, m), 3.75 (3H, s), 4.29 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.77-6.81 (1H, m), 6.84-6.88 (1H, m), 7.47-7.49 (1H, m), 7.65 (1H, s), 8.09-8.12 (1H, m), 8.66-8.68 (1H, m).

MS  $m/z$ : 434 (M+1).

### 實例 20

5-氯基-6-(4-[(3-甲基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-3-甲苯，而得 5-氯基-6-(4-[(3-甲基苯基)胺基]羰基)

六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：40毫克(99%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.23 (3H, s), 3.48-3.60 (8H, m), 4.29 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.72-6.76 (1H, m), 7.09 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.21-7.29 (2H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.67-8.69 (1H, m).

MS  $m/z$ : 404 (M+1).

### 實例 21

**5-氯基-6-(4-[(4-氯苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯**

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-氯基-4-異氰酸基苯，而得 5-氯基-6-(4-[(4-氯苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：18.3 毫克(43%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.50-3.62 (8H, m), 4.29 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.24-7.29 (2H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J = 2.0$ ), 8.69 (1H, d,  $J = 2.0$ ), 8.70 (1H, s)

### 實例 22

**5-氯基-6-(4-[(3,5-二氯苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯**

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1,3-二氯-5-異氰酸基苯，而得 5-氯基-6-(4-[(3,5-二氯苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：31.1 毫克(68%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.50-3.62 (8H, m), 4.29 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.10-7.12 (1H, m), 7.57-7.60 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.67-8.69 (1H, m), 8.91 (1H, s).

MS  $m/z$ : 459 (M+1).



## 實例 23

## 5-氯基-6-(4-[(2-異丙基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-2-異丙基苯，而得 5-氯基-6-(4-[(2-異丙基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：24.4 毫克 (56%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.11 (6H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.12 (1H, 七重峰,  $J = 6.7$  Hz), 3.49-3.60 (8H, m), 4.29 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 7.06-7.18 (3H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz)

## 實例 24

## 5-氯基-6-[4-([(1S)-1-苯基乙基]胺基)羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 [(1S)-1-異氰酸基乙基]苯，而得 5-氯基-6-[4-([(1S)-1-苯基乙基]胺基)羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯。產量：31.9 毫克 (76%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.35 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.41-3.49 (8H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.83 (1H, p,  $J = 7.2$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.14-7.20 (1H, m), 7.24-7.33 (4H, m), 8.08-8.10 (1H, m), 8.65-8.67 (1H, m).

MS  $m/z$ : 418 (M+1).

## 實例 25

## 5-氯基-6-[4-([(1S)-1-(1-萘基)乙基]胺基)羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-[(1S)-1-異氰酸基乙基]萘，而得 5-氯基-6-[4-({[(1S)-1-(1-萘基)乙基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯。產量：38 毫克 (81%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.48 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 3.40-3.52 (8H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 5.65 (1H, p, 7.0 Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.43-7.58 (4H, m), 7.77 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.07-8.10 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.64-8.67 (1H, m).

MS  $m/z$ : 468 (M+1).

#### 實例 26

##### 5-氯基-6-{4-[(1-萘基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基萘，而得 5-氯基-6-{4-[(1-萘基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}菸鹼酸乙酯。產量：10 毫克 (22%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.63-3.75 (m, 8H), 4.38 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.72 (1H, s br), 7.42-7.55 (3H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 7.84-7.89 (2H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.76-8.78 (1H, m).

MS  $m/z$ : 440 (M+1).

#### 實例 27

##### 5-氯基-6-(4-{[(4-甲基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-4-甲苯，而得 5-氯基-6-(4-{[(4-甲基苯基)胺基]羰基})

六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：18.8毫克(46%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.21 (3H, s), 3.48-3.61 (8H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.09-8.11 (1H, m), 8.47 (1H, s), 8.66-8.68 (1H, m).

MS  $m/z$  : 404 (M+1).

### 實例 28

#### 5-氯基-6-(4-[(2-甲基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-2-甲苯，而得 5-氯基-6-(4-[(2-甲基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：31 毫克(77%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$ ), 2.15 (3H, s), 3.49-3.61 (8H, m), 4.29 (2H, d,  $J = 7.1$ ), 7.00-7.06 (1H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J = 2.0$ )

### 實例 29

#### 5-氯基-6-(4-[(2,6-二甲氧基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

##### (a) 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

使 6-氯基-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯(1.00 克，3.41 毫莫耳)與六氫吡啶(0.928 克，10.77 毫莫耳)溶於乙醇(3 毫升)中。添加三乙胺(727 毫克，7.18 毫莫耳)。將混合物於微波反應器中，在  $170^\circ\text{C}$  下加熱 20 分鐘。將混合物以二氯甲烷(200 毫升)稀釋，並個別以飽和碳酸氫鈉溶液與鹽水連續洗滌。使

有機物質脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，並蒸發。急驟式層析 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  100 : 1 至 30 : 1)，獲得 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：751 毫克 (67%)。

$^1\text{H NMR}$  (400,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.36 (3H, t,  $J = 7.14$  Hz), 2.93-2.99 (4H, m), 3.92-3.98 (4H, m), 4.34 (2H, q,  $J = 7.22$  Hz), 8.42 (1H, s).

MS  $m/z$  : 329 (M+1).

**(b) 5-氟基-6-(4-[(2,6-二甲氧基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯**

可根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 2-異氰酸基-1,3-二甲氧基苯，而得 5-氟基-6-(4-[(2,6-二甲氧基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。

**實例 30**

**5-氟基-6-(4-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯**

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 2-異氰酸基-1-甲氧基-4-甲苯，而得 5-氟基-6-(4-[(2-甲氧基-5-甲基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：29.7 毫克 (60%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.19 (3H, s), 3.59-3.65 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.91-3.98 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.77-6.81 (1H, m), 6.86 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.48-7.50 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.56 (1H, s).

MS  $m/z$  : 492 (M+1).

## 實例 31

5-氟基-6-(4-[(2-異丙基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-2-異丙基苯，而得 5-氟基-6-(4-[(2-異丙基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：23 毫克 (47%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.11 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.08-3.16 (1H, m), 3.59-3.66 (4H, m), 3.91-3.97 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.09-7.18 (3H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.56 (1H, s).

MS  $m/z$  : 491 (M+1).

## 實例 32

5-氟基-6-(4-[(4-甲基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-4-甲苯，而得 5-氟基-6-(4-[(4-甲基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：8.9 毫克 (19%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.21 (3H, s), 3.60-3.66 (4H, m), 3.90-3.96 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.46 (1H, s), 8.56 (1H, s).

MS  $m/z$  : 462 (M+1).

## 實例 33

## 5-氟基-6-(4-[(3-甲基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-3-甲苯，而得 5-氟基-6-(4-[(3-甲基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：30.3 毫克 (65%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.23 (3H, s), 3.60-3.66 (4H, m), 3.91-3.96 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.10 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 8.48 (1H, s), 8.55 (1H, s).

MS  $m/z$  : 462 (M+1).

## 實例 34

## 5-氟基-6-[4-([(1S)-1-苯基乙基]胺基)羰基]六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 [(1S)-1-異氰酸基乙基]苯，而得 5-氟基-6-[4-([(1S)-1-苯基乙基]胺基)羰基]六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：27.4 毫克 (57%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.35 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz), 3.48-3.55 (4H, m), 3.83-3.90 (4H, m), 4.27 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.81-4.85 (1H, m), 6.84 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.14-7.20 (1H, m), 7.24-7.33 (4H, m), 8.54 (1H, s).

MS  $m/z$  : 476 (M+1).

## 實例 35

## 5-氟基-6-(4-[(2-乙氧苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-乙氧基-2-異氰酸基苯，而得 5-氟基-6-(4-[(2-乙氧苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：30.5 毫克 (62%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$ ), 1.29 (3H, t,  $J = 7.1$ ), 3.62-3.68 (4H, m), 3.93-3.99 (4H, m), 4.05 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 6.82-6.90 (1H, m), 6.94-7.00 (2H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.68-7.74 (1H, m), 8.54-8.57 (1H, m)

## 實例 36

## 6-(4-[(2-氟苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-氟基-2-異氰酸基苯，而得 6-(4-[(2-氟苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：31 毫克 (64%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.62-3.69 (4H, m), 3.92-3.98 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.10-7.16 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.56 (1H, s).

MS  $m/z$ : 483 (M+1).

## 實例 37

5-氟基-6-(4-[[2-甲苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-(異氰酸基甲基)-2-甲苯，而得 5-氟基-6-(4-[[2-甲苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：25.5 毫克 (53%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.26 (3H, s), 3.50-3.57 (4H, m), 3.85-3.91 (4H, m), 4.22 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.27 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.08-7.15 (3H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 8.54 (1H, s).

MS  $m/z$ : 476 (M+1).

## 實例 38

6-(4-[[2-氯苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-氯基-2-(異氰酸基甲基)苯，而得 6-(4-[[2-氯苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟-甲基)菸鹼酸乙酯。產量：31.6 毫克 (63%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.53-3.59 (4H, m), 3.87-3.93 (4H, m), 4.24-4.34 (4H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.21-7.35 (3H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 8.55 (1H, s).

MS  $m/z$ : 497 (M+1).



## 實例 39

## 5-氟基-6-(4-[(4-氟基苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-氟基-4-(異氰酸基甲基)苯，而得 5-氟基-6-(4-[(4-氟基苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟-甲基)菸鹼酸乙酯。產量：28.2 毫克 (58%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.49-3.55 (4H, m), 3.84-3.91 (4H, m), 4.22 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 4.27 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 7.06-7.18 (3H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 8.54 (1H, s).

MS  $m/z$ : 480 (M+1).

## 實例 40

## 5-氟基-6-[4-([(1R,2R)-2-苯基環丙基]胺基)羰基]六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 [(1R,2R)-2-異氰酸基環丙基]苯，而得 5-氟基-6-[4-([(1R,2R)-2-苯基環丙基]胺基)羰基]六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：32.2 毫克 (66%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.04-1.11 (1H, m), 1.12-1.19 (1H, m), 1.27 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.85-1.92 (1H, m), 2.66-2.72 (1H, m), 3.44-3.50 (4H, m), 3.83-3.89 (4H, m), 4.27 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.85-6.89 (1H, m), 7.06-7.15 (3H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 8.54 (1H, s).

MS  $m/z$ : 488 (M+1).

## 實例 41

5-氟基-6-(4-[[3-甲苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-(異氰酸基甲基)-3-甲苯，而得 5-氟基-6-(4-[[3-甲苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。  
產量：39.7 毫克 (83%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.26 (3H, s), 3.49-3.55 (4H, m), 3.85-3.90 (4H, m), 4.21 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 4.27 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.98-7.12 (4H, m), 7.16 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 8.54 (1H, s).

MS  $m/z$  : 476 (M+1).

## 實例 42

5-氟基-6-(4-[[4-甲苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-(異氰酸基甲基)-4-甲苯，而得 5-氟基-6-(4-[[4-甲苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。  
產量：23.5 毫克 (49%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.24 (3H, s), 3.48-3.54 (4H, m), 3.84-3.90 (4H, m), 4.20 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.27 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.05-7.11 (3H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 8.53 (1H, s).

MS  $m/z$  : 476 (M+1).

## 實例 43

5-氟基-6-(4-[(3,4-二氯苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1,2-二氯-4-(異氰酸基甲基)苯，而得 5-氟基-6-(4-[(3,4-二氯苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：53 毫克 (99%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.49-3.55 (4H, m), 3.85-3.91 (4H, m), 4.22 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.27 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.18-7.27 (2H, m), 7.48-7.50 (1H, m), 7.55 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.54 (1H, s).

MS  $m/z$ : 531 (M+1).

## 實例 44

5-氟基-6-(4-[(3-甲氧苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-3-甲氧基苯，而得 5-氟基-6-(4-[(3-甲氧苄基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：32.7 毫克 (68%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.61-3.66 (4H, m), 3.69 (1H, s), 3.91-3.96 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.48-6.53 (1H, m), 7.02-7.06 (1H, m), 7.08-7.17 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.56 (1H, s).

MS  $m/z$ : 478 (M+1).

## 實例 45

## 5-氟基-6-(4-[(2-氟基-5-甲基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-氟基-2-異氰酸基-4-甲苯，而得 5-氟基-6-(4-[(2-氟基-5-甲基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：27.3 毫克 (57%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.23 (3H, s), 3.59-3.66 (4H, m), 3.90-3.97 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 3.86-3.92 (1H, m), 7.00-7.09 (1H, m), 7.25 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 8.28 (1H, s), 8.56 (1H, s).

MS  $m/z$ : 480 (M+1).

## 實例 46

## 6-(4-[(3-氟苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-氟基-3-異氰酸基苯，而得 6-(4-[(3-氟苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：30.6 毫克 (63%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.62-3.68 (4H, m), 3.91-3.97 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.95-6.99 (1H, m), 7.24 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.74 (1H, s).

MS  $m/z$ : 483 (M+1).

## 實例 47

5-氟基-6-[4-({2-(2-噻吩基)乙基}胺基)羰基]六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 2-(2-異氰酸基乙基)噻吩，而得 5-氟基-6-[4-({2-(2-噻吩基)乙基}胺基)羰基]六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：30.5 毫克 (63%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.22-3.31 (2H, m), 3.45-3.51 (4H, m), 3.83-3.89 (4H, m), 4.27 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.72-6.78 (1H, m), 6.83-6.87 (1H, m), 6.90-6.95 (1H, m), 7.30 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.54 (1H, s).

MS  $m/z$ : 483 (M+1).

## 實例 48

5-氟基-6-(4-{{(3-氟基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 3-異氰酸基苯甲脒，而得 5-氟基-6-(4-{{(3-氟基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：30.8 毫克 (65%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.63-3.70 (4H, m), 3.92-3.98 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.35-7.39 (1H, m), 7.45 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.72-7.77 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.90 (1H, s).

MS  $m/z$ : 473 (M+1).

## 實例 49

## 5-氟基-6-(4-[(2-甲氧基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-2-甲氧基苯，而得 5-氟基-6-(4-[(2-甲氧基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。  
產量：31.4 毫克 (65%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.60-3.66 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.92-3.98 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.83-6.89 (1H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.70 (1H, s), 8.55 (1H, s).

MS  $m/z$  : 478 (M+1).

## 實例 50

## 6-{4-[(苄胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 (異氰酸基甲基)苯，而得 6-{4-[(苄胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：32.9 毫克 (71%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.50-3.55 (4H, m), 3.85-3.91 (4H, m), 4.23-4.31 (4H, m), 7.10-7.32 (6H, m), 8.54 (1H, s).

MS  $m/z$  : 462 (M+1).

## 實例 51

6-(4-[[5-氯基-2,4-二甲氧基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-氯基-5-異氰酸基-2,4-二甲氧基苯，而得 6-(4-[[5-氯基-2,4-二甲氧基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：32.3 毫克 (59%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.57-3.65 (4H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.90-3.97 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.80 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.55 (1H, s).

MS  $m/z$ : 543 (M+1).

## 實例 52

5-氯基-6-(4-[[3-硝基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-3-硝基苯，而得 5-氯基-6-(4-[[3-硝基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：25.8 毫克 (52%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.65-3.71 (4H, m), 3.93-3.99 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.52 (1H, t,  $J = 8.2$  Hz), 7.75-7.80 (1H, m), 7.87-7.92 (1H, m), 8.46-8.49 (1H, m), 8.56 (1H, s), 9.07 (1H, s).

MS  $m/z$ : 493 (M+1).

## 實例 53

5-氟基-6-[4-({[3-氟基-5-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-氟基-3-異氰酸基-5-(三氟甲基)苯，而得 5-氟基-6-[4-({[3-氟基-5-(三氟甲基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：33.3 毫克 (62%)。

MS  $m/z$ : 534 (M+1).

## 實例 54

5-氟基-6-[4-({[3-(甲硫基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-3-(甲硫基)苯，而得 5-氟基-6-[4-({[3-(甲硫基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：28.1 毫克 (57%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.42 (3H, s), 3.60-3.68 (4H, m), 3.90-3.98 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.16 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.43 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.57 (1H, s).

MS  $m/z$ : 495 (M+1).

## 實例 55

5-氟基-6-(4-({[3-氟基苄基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸



鹼酸乙酯與1-氟基-3-(異氰酸基甲基)苯，而得5-氟基-6-(4-[[3-氟基苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：48毫克(100%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.50-3.56 (4H, m), 3.85-3.91 (4H, m), 4.23-4.31 (4H, m), 6.97-7.12 (3H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 8.54 (1H, s).

MS  $m/z$  : 480 (M+1).

### 實例 56

5-氟基-6-{4-[(2-萘基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與2-異氰酸基萘，而得5-氟基-6-{4-[(2-萘基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量 = 38毫克(75%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.67-3.73 (4H, m), 3.94-4.01 (4H, m), 4.29 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.3-7.36 (1H, m), 7.41 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.58-7.64 (1H, m), 7.73 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.78 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.03 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.78 (1H, s).

MS  $m/z$  : 498 (M+1).

### 實例 57

6-(4-[[3-溴苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與1-溴基-3-異氰酸基苯，而得6-(4-[[3-溴苄基]胺基]

羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：35.7毫克(67%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.62-3.68 (4H, m), 3.91-3.97 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.08-7.12 (1H, m), 7.19 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.42-7.46 (1H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.73 (1H, s).

MS  $m/z$ : 527 (M+1).

### 實例 58

6-(4-[(4-溴苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-溴基-4-異氰酸基苯，而得 6-(4-[(4-溴苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：17.6毫克(33%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.61-3.67 (4H, m), 3.91-3.97 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.37-7.42 (2H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.68 (1H, s).

MS  $m/z$ : 427 (M+1).

### 實例 59

6-(4-[(2-溴苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自菸鹼酸 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基酯與 1-溴基-2-異氰酸基苯，而得 6-(4-[(2-溴苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基菸鹼酸乙酯。產量：31.7毫克(67%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$ ), 3.50-3.64 (8H,

m), 4.06 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 7.04-7.10 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 8.11 (1H, d,  $J = 2.0$ ), 8.24 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J = 2.0$ )

### 實例 60

5-氯基-6-[4-({[1-(3-異丙烯基苯基)-1-甲基乙基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自菸鹼酸 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基酯與 1-(1-異氰酸基-1-甲基乙基)-3-異丙烯基苯，而得 5-氯基-6-[4-({[1-(3-異丙烯基苯基)-1-甲基乙基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯。產量：26.4 毫克 (56%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.55 (6H, s), 2.07 (3H, s), 3.44 (8H, s), 4.29 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 5.03-5.06 (1H, m), 5.34 (1H, s), 6.59 (1H, s), 7.19-7.27 (3H, m), 7.41-7.43 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.66-8.68 (1H, m).

MS  $m/z$ : 472 (M+1).

### 實例 61

5-氯基-6-(4-{{(2-甲基-3-硝基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自菸鹼酸 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基酯與 1-異氰酸基-2-甲基-3-硝基苯，而得 5-氯基-6-(4-{{(2-甲基-3-硝基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：7.5 毫克 (16%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.20 (3H, s), 3.51-3.64 (8H, m), 4.29 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.37 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz),

7.48-7.52 (1H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 8.10-8.13 (1H, m), 8.56 (1H, s),  
8.67-8.70 (1H, m).

MS  $m/z$ : 449 (M+1).

### 實例 62

**5-氯基-6-{4-[(2-噻吩基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}菸鹼酸乙酯**

根據方法 A，製自菸鹼酸 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基酯與 2-異  
氰酸基噻吩，而得 5-氯基-6-{4-[(2-噻吩基胺基)羰基]六氫吡啶  
-1-基}菸鹼酸乙酯。產量：11.1 毫克 (28%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$ ), 3.49-3.62 (8H,  
m), 4.29 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 6.58-6.62 (1H, m), 6.74-6.81 (2H, m), 8.10-13  
(1H, m), 8.67-8.69 (1H, m)

### 實例 63

**5-氯基-6-(4-[(3-氯苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯**

根據方法 A，製自菸鹼酸 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基酯與 1-異  
氰酸基-2-甲基-3-硝基苯，而得 5-氯基-6-(4-[(3-氯苯基)胺基]  
羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：31.9 毫克 (75%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.49-3.63  
(8H, m), 4.29 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.94-6.99 (1H, m), 7.24 (1H, t,  $J = 8.1$   
Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.66-8.69  
(1H, m), 8.76 (1H, s).

MS  $m/z$ : 424 (M+1).

### 實例 64

**5-氯基-6-(4-[(3,5-二氯苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氯  
甲基)菸鹼酸乙酯**

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1,3-二氯-5-異氰酸基苯，而得 5-氟基-6-(4-[(3,5-二氯苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：11.8 毫克 (22%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.62-3.68 (4H, m), 3.91-3.97 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.10-7.12 (1H, m), 7.58-7.60 (2H, m), 8.56 (1H, s), 8.91 (1H, s).

MS  $m/z$ : 517 (M+1).

### 實例 65

5-氟基-6-(4-[(2-甲基-3-硝基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-2-甲基-3-硝基苯，而得 5-氟基-6-(4-[(2-甲基-3-硝基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：5.9 毫克 (11%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.21 (3H, s), 3.63-3.69 (4H, m), 3.92-3.99 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.37 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.49-7.53 (1H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.57 (1H, s).

MS  $m/z$ : 507 (M+1).

### 實例 66

6-{4-[(聯苯-2-基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸

鹼酸乙酯與2-異氰酸基聯苯，而得6-{4-[(聯苯-2-基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：24.4毫克(46%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.43-3.49 (4H, m), 3.76-3.81 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.20-7.40 (9H, m), 8.04 (1H, s), 8.54 (1H, s).

MS  $m/z$  : 525 (M+1).

### 實例 67

5-氟基-6-(4-[(3,4-二氟苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與1,2-二氟-4-異氰酸基苯，而得5-氟基-6-(4-[(3,4-二氟苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：27.2毫克(52%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.61-3.69 (4H, m), 3.91-3.98 (4H, m), 4.27 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.44-7.47 (2H, m), 7.82-7.85 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.84 (1H, s).

MS  $m/z$  : 517 (M+1).

### 實例 68

5-氟基-6-[4-([1-(3-異丙烯基苯基)-1-甲基乙基]胺基)羰基]六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與1-(1-異氰酸基-1-甲基乙基)-3-異丙烯基苯，而得5-氟基-6-[4-([1-(3-異丙烯基苯基)-1-甲基乙基]胺基)羰基]六

氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：9.3 毫克 (17%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.56 (6H, s), 2.07 (3H, s), 3.45-3.52 (4H, m), 3.82-3.89 (4H, m), 4.27 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 5.04 (1H, s), 5.33 (1H, s), 6.59 (1H, s), 7.18-7.27 (3H, m), 7.42 (1H, s), 8.55 (1H, s).

MS  $m/z$  : 531 (M+1).

### 實例 69

5-氟基-6-(4-[[4-苯氧基苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-4-苯氧基苄基，而得 5-氟基-6-(4-[[4-苯氧基苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：31.9 毫克 (59%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.61-3.68 (4H, m), 3.91-3.98 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.90-6.96 (4H, m), 7.03-7.09 (1H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 8.56 (1H, s), 8.58 (1H, s).

MS  $m/z$  : 541 (M+1).

### 實例 70

5-氟基-6-(4-[[4-甲氧基苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-(異氰酸基甲基)-4-甲氧基苄基，而得 5-氟基-6-(4-[[4-甲氧基苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)

菸鹼酸乙酯。產量：23 毫克 (46%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.48-3.53 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.84-3.89 (4H, m), 4.17 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.27 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.82-6.86 (2H, m), 7.06 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 8.53 (1H, s).

MS  $m/z$ : 492 (M+1).

### 實例 71

3-{1-(苯胺基羰基)-4-[3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸

(a) 6-[3-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

使 6-氟基-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯 (250 毫克, 0.90 毫莫耳) 與 3-六氫吡啶-2-基丙酸第三-丁酯 (192 毫克, 0.90 毫莫耳) 溶於乙醇 (2 毫升) 中。添加三乙胺 (0.15 毫升, 1.08 毫莫耳)。將溶液於微波反應器中, 在  $150^\circ\text{C}$  下加熱 20 分鐘。在真空中蒸發溶劑, 並使殘留物溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 毫升) 中。將此溶液以水 (50 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 及在真空中蒸發。使殘留物接受急驟式層析 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / 甲醇 50:1)。產量: 162 毫克 (40%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.44 (9H, s), 1.58-1.84 (3H, m), 2.35 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 2.75-2.83 (1H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.13 (1H, dt,  $J = 2.7$  與  $12.5$  Hz), 3.18-3.28 (1H, m), 4.35 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.59-4.67 (2H, m), 8.34 (1H, s).

MS  $m/z$ : 457 (M+1).



(b) 6-[4-(苯胺基羰基)-3-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

於氮氣下，使6-[3-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯(21毫克，0.046毫莫耳)溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2毫升)中。添加異氰酸苯酯(10微升，0.055毫莫耳)。將溶液於氮氣及室溫下攪拌過夜。添加PS-TRIS(50毫克，4.1毫莫耳/克)，並持續攪拌5小時。藉過濾移除固體物質，並在真空中蒸發濾液。產量：21毫克(79%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.51 (9H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 3.24 (1H, dt, J = 3.5 與 12.4 Hz), 3.53-3.64 (2H, m), 4.16-4.25 (1H, m), 4.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.39-4.44 (1H, m), 4.50-4.65 (2H, m), 7.01 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.29 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.59 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.38 (1H, s), 8.42 (1H, s br).  
MS <sup>m/z</sup>: 576 (M+1).

(c) 3-{1-(苯胺基羰基)-4-[3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸

使6-[4-(苯胺基羰基)-3-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯(21毫克，0.037毫莫耳)溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4毫升)中。添加三氟醋酸(2毫升)。將溶液於室溫下攪拌3.5小時。在真空中蒸發溶劑，並使殘留物與甲苯(2 x 3毫升)共蒸發。使殘留物接受急驟式層析(SiO<sub>2</sub>，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇12:1)，而得3-{1-(苯胺基羰基)-4-[3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸。產量：15毫克(79%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.81-1.92 (1H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.54 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.21-3.31 (1H, m), 3.47-3.58 (2H, m), 4.16-4.23 (1H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 4.38 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.48-4.55 (1H, m), 4.58-4.65 (1H, m), 7.00 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.24 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.95 (1H, s), 8.37 (1H, s).  
 MS  $m/z$ : 520 (M+1).

### 實例 72

6-{4-[(苯胺基羰基)胺基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯

(a) 6-{4-[(第三-丁氧羰基)胺基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯

於室溫下，使 5,6-二氯菸鹼酸乙酯 (1.00 克，4.5 毫莫耳) 與 4-(N-Boc 胺基)-六氫吡啶 (0.765 克，3.8 毫莫耳) 溶於  $\text{CH}_3\text{CN}$  (8 毫升) 中。添加 DIPEA (1.66 克，9.5 毫莫耳)，並將此系統在回流下加熱 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫，且於減壓下濃縮溶劑。將該物質於 EtOAc (50 毫升) 與飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (2 x 30 毫升) 之間作分液處理。將有機物質以鹽水 (30 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，及在減壓下濃縮，而得粗產物。急驟式層析 (6:1 己烷/EtOAc)，獲得 6-{4-[(第三-丁氧羰基)胺基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯。產量：1.04 克 (84%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.46 (9H, s), 2.01-2.12 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.64-3.78 (1H, s), 4.02-4.06 (2H, m), 4.36 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.50-4.52 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.73 (1H, s).

MS  $m/z$ : 384 (M+1).

**(b) 6-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-5-氯基菸鹼酸乙酯二鹽酸鹽**

在室溫下，使 6-{4-[(第三-丁氧羰基)胺基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯 (1.00 克，2.8 毫莫耳) 溶於 DCM (2 毫升) 中。添加 HCl (3.50 毫升，14 毫莫耳)，並將此系統攪拌 16 小時。使溶劑在減壓下濃縮。將該物質使用己烷與甲苯共沸，及於減壓下濃縮，而得 6-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-5-氯基菸鹼酸乙酯二鹽酸鹽產物，為固體。產量：1.00 克 (91%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.76-1.86 (2H, m), 2.13-2.16 (2H, m), 3.11-3.18 (2H, m), 3.40-3.46 (1H, m), 4.21-4.25 (2H, m), 4.37 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 8.28 (1H, s), 8.68 (1H, s).

MS  $m/z$ : 284 (M+1).

**(c) 6-{4-[(苯胺基羰基)胺基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯**

於室溫下，使 6-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-5-氯基菸鹼酸乙酯二鹽酸鹽 (0.100 克，0.254 毫莫耳) 與 TEA (0.177 毫升，1.27 毫莫耳) 溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 毫升) 中。添加異氰酸苯酯 (0.031 毫升，0.280 毫莫耳)，並將此系統攪拌 1 小時。添加 DCM (30 毫升)，且將合併之有機物質以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 20 毫升) 與鹽水 (1 x 20 毫升) 洗滌。然後，使有機物質脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，及在減壓下濃縮。研製 (在己烷中之 50%  $\text{Et}_2\text{O}$ )，獲得 6-{4-[(苯胺基羰基)胺基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯產物，為固體。產量：0.078 克 (76%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.47-1.66 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 3.00-3.13 (2H, m), 3.92-4.09 (3H, m), 4.36 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.76-4.86 (1H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.24-7.37 (5H, m), 8.10

(1H, s), 8.72 (1H, s).

MS  $m/z$  : 403 (M+1).

### 實例 73

#### 6-{3-[(苯胺基羰基)胺基]-一氮四環-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯

##### (a) 6-(3-(第三-丁氧羰基胺基)-一氮四環-1-基)-5-氯基菸鹼酸乙酯

使 5,6-二氯菸鹼酸乙酯 (0.630 克, 2.86 毫莫耳)、一氮四環-3-基胺基甲酸第三-丁酯 (0.591 克, 3.43 毫莫耳) 及 DIEA (1.66 克, 9.5 毫莫耳) 溶於 DMA (10 毫升) 中, 並將此系統在 120°C 下加熱 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並在減壓下濃縮溶劑。添加 EtOAc (100 毫升), 並將合併之有機物質以飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液在鹽水中之 50% 混合物 (80 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 及於減壓下濃縮。急驟式層析 (在己烷中之 20% EtOAc), 獲得 6-(3-(第三-丁氧羰基胺基)-一氮四環-1-基)-5-氯基菸鹼酸乙酯。產量: 0.510 克 (50%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46 (9H, s), 4.10-4.17 (2H, m), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.51-4.73 (3H, m), 4.96-5.05 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.65 (1H, s).

MS  $m/z$  : 384 (M+1).

##### (b) 6-(3-胺基一氮四環-1-基)-5-氯基菸鹼酸乙酯二鹽酸鹽

使 6-(3-(第三-丁氧羰基胺基)-一氮四環-1-基)-5-氯基菸鹼酸乙酯 (0.510 克, 1.43 毫莫耳) 溶於 DCM (4 毫升) 中。慢慢添加 HCl (4M, 在二氧陸圓中, 1.80 毫升, 7.17 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。使反應混合物於減壓下濃縮, 及共沸 (己烷、甲苯), 而得 6-(3-胺基一氮四環-1-基)-5-氯基-2-

甲基菸鹼酸乙酯二鹽酸鹽，為固體，將其以粗製物使用，假定為100%轉化率。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.33-1.42 (3H, m), 4.22-4.42 (3H, m), 4.55-4.66 (2H, m), 8.25 (1H, s), 8.54 (1H, s).

**(c) 6-{3-[(苯胺基羰基)胺基]-氮四環-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯**

於室溫下，使6-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-5-氯基菸鹼酸乙酯二鹽酸鹽(0.100克，0.254毫莫耳)與TEA(0.177毫升，1.27毫莫耳)溶於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1毫升)中。慢慢添加異氰酸苯酯(0.031毫升，0.280毫莫耳)，並將此系統在室溫下攪拌1小時。添加DCM(30毫升)，並將合併之有機物質以飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (2 x 20毫升)與鹽水(1 x 20毫升)洗滌。然後，使有機物質脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，及在減壓下濃縮。研製(在己烷中之50%  $\text{Et}_2\text{O}$ )，6-{3-[(苯胺基羰基)胺基]-氮四環-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯產物，為固體。產量：0.078克(76.0%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 (3H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.08-4.16 (2H, m), 4.33 (2H, q,  $J = 6.7$  Hz), 4.66-4.79 (3H, m), 5.09-5.18 (1H, m), 6.32 (1H, s), 7.10-7.19 (1H, m), 7.23-7.40 (4H, m), 7.98 (1H, s), 8.64 (1H, s).

MS  $m/z$ : 375 (M+1).

**實例 74**

**6-(3-[(苯胺基羰基)胺基]甲基)-氮四環-1-基)-5-氯基-2-甲基菸鹼酸乙酯**

**(a) 2-((二甲胺基)亞甲基)-3-酮基丁酸乙酯**

將3-酮基丁酸乙酯(250毫升，1961毫莫耳)在室溫下攪拌，並逐滴添加1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(327毫升，2452毫

莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。使反應混合物於真空下濃縮，接著與甲苯(3 x 300 毫升)共沸，並置於高真空下，而得2-((二甲胺基)亞甲基)-3-酮基丁酸乙酯，為油狀物，使用之而無需進一步純化。產量：363 克(100%)。

MS  $m/z$  : 186 (M+1).

#### (b) 5-氟基-2-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-羧酸乙酯

使2-氟基乙醯胺(33.0 克，392 毫莫耳)懸浮於THF (250 毫升)中，並慢慢添加至NaH(在礦油中之60%分散液，16.5 克，412 毫莫耳)在THF (500 毫升)中之懸浮液內。將混合物於室溫下攪拌2 小時，接著逐滴添加已懸浮於THF (250 毫升)中之2-((二甲胺基)亞甲基)-3-酮基丁酸乙酯(72.6 克，392 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌16 小時，然後以醋酸酸化至pH 6。於減壓下濃縮，獲得粗製物質，使其懸浮於1N HCl (1 升)中，並攪拌30 分鐘。將此懸浮液過濾，且收集產物，為固體，使其與甲苯(3 x 1 升)共沸，而得5-氟基-2-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-羧酸乙酯，為固體。產量：75.3 克(93%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.36 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.62 (3H, s), 4.25 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 8.71 (1H, s), 12.79 (1H, br s).

#### (c) 6-氟基-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

使5-氟基-2-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-羧酸乙酯(70.33 克，341 毫莫耳)懸浮於三氯化磷醯(124.5 毫升，1364 毫莫耳)中，並將此系統在100°C 下加熱過夜。使反應混合物冷卻至室溫，及在減壓下濃縮。將殘留物以DCM 稀釋，並傾倒在冰上。將兩相混合物在室溫下攪拌，並以固體 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 慢慢地

使反應淬滅，直到全部  $\text{POCl}_3$  已水解為止。將水相於 DCM 與有機物質中萃取，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，及通過矽膠填充柱。使有機物質在減壓下濃縮，而得 6-氯基-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯，為固體，使用之而無需進一步純化。產量：61 克 (80%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.42 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.91 (3H, s), 4.40 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 8.49 (1H, s).

(d) 6-(3-((第三-丁氧羰基胺基)甲基)-一氮四環-1-基)-5-氯基-2-甲基菸鹼酸乙酯

使 6-氯基-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯 (1.00 克，4.5 毫莫耳)、一氮四環-3-基甲基胺基甲酸第三-丁酯 (0.99 克，5.30 毫莫耳) 及 DIPEA (3.90 毫升，22.0 毫莫耳) 溶於 DCM (20 毫升) 中，並在室溫下攪拌 2 小時。使反應混合物於減壓下濃縮，並以 EtOAc (40 毫升) 稀釋。將合併之有機物質以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 30 毫升)、 $\text{H}_2\text{O}$  (1 x 20 毫升)、鹽水 (1 x 30 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，及在減壓下濃縮，而得粗產物。急驟式層析 (在己烷中之 25 至 35% EtOAc)，獲得 6-(3-((第三-丁氧羰基胺基)甲基)-一氮四環-1-基)-5-氯基-2-甲基菸鹼酸乙酯，為固體。產量：1.49 克 (90%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.37 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.45 (9H, s), 2.70 (3H, s), 2.88-2.99 (1H, m), 3.35-3.46 (2H, m), 4.02-4.14 (2H, m), 4.30 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.39-4.50 (2H, m), 4.64-4.76 (1H, m), 8.26 (1H, s).

$\text{MS } m/z$ : 375 ( $\text{M}+1$ ).

(e) 6-(3-(胺基甲基)-一氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯二鹽酸鹽

使 6-(3-((第三-丁氧羰基胺基)甲基)-一氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯 (1.50 克 4.00 毫莫耳) 溶於 HCl (4M, 20.0 毫升, 80.0 毫莫耳) 中。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時, 並於減壓下濃縮, 而產生 6-(3-(胺基甲基)-一氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯二鹽酸鹽, 為固體, 將其以粗製物使用, 假定為 100% 轉化率。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.60 (3H, s), 2.94-3.05 (1H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 4.11-4.19 (2H, m), 4.23 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.34-4.57 (2H, m), 7.93-8.04 (2H, m), 8.29 (1H, s).

MS  $m/z$ : 275 (M+1).

(f) 6-(3-((苯胺基羰基)胺基)甲基)-一氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

使 6-(3-(胺基甲基)-一氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯二鹽酸鹽 (0.200 克, 0.580 毫莫耳)、異氰酸苯酯 (0.076 毫升, 0.690 毫莫耳) 及 DIEA (0.500 毫升, 2.90 毫莫耳) 溶於 DCM (10 毫升) 中, 並於室溫下攪拌 3 小時。添加 DCM (50 毫升), 並將合併之有機物質以飽和  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 40 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 及在減壓下濃縮, 而得粗產物。研製 (DCM), 而得 6-(3-((苯胺基羰基)胺基)甲基)-一氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯, 為固體。產量: 0.145 克 (64%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.60 (3H, s), 2.89-2.93 (1H, m), 3.28-3.42 (2H, m), 4.01-4.12 (2H, m), 4.22 (2H, q,  $J =$



7.1 Hz), 4.31-4.44 (2H, m), 6.38-6.46 (1H, m), 6.84-6.94 (1H, m), 7.17-7.26 (2H, m), 7.34-7.43 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.46 (1H, m).

MS  $m/z$ : 394 (M+1).

### 實例 75

#### 6-[3-({[(苄胺基)羰基]胺基}甲基)-一氮四環-1-基]-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

使 6-(3-(胺基甲基)-一氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯二鹽酸鹽 (0.200 克, 0.580 毫莫耳)、異氰酸苄酯 (0.085 毫升, 0.690 毫莫耳) 及 DIEA (0.500 毫升, 2.90 毫莫耳) 溶於 DCM (10 毫升) 中, 並在室溫下攪拌 3 小時。添加 DCM (50 毫升), 並將合併之有機物質以飽和  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 40 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 及在減壓下濃縮, 而得粗產物。研製 (DCM), 獲得 6-[3-({[(苄胺基)羰基]胺基}甲基)-一氮四環-1-基]-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯, 為固體。產量: 0.213 克 (91%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.60 (3H, s), 2.77-2.90 (1H, m), 3.97-4.11 (2H, m), 4.16-4.27 (4H, m), 4.28-4.43 (2H, m), 6.33-6.42 (1H, m), 7.17-7.32 (5H, m), 8.26 (1H, s).

MS  $m/z$ : 408 (M+1).

### 實例 76

#### 6-[3-[(苄胺基羰基)胺基]-一氮四環-1-基]-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

#### (a) 6-[3-[(第三-丁氧羰基)胺基]-一氮四環-1-基]-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

使 6-氟基-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯 (6.20 克, 29.4 毫莫耳)、

一氮四環-3-基胺基甲酸第三-丁酯(5.07克, 29.4毫莫耳)及DIPEA(5.13毫升, 29.4毫莫耳)溶於DCE(40毫升)中, 並於室溫下攪拌1小時。使反應混合物在減壓下濃縮, 且以EtOAc(40毫升)稀釋。將合併之有機物質以飽和NaHCO<sub>3</sub>(2 x 30毫升)洗滌, 脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 及在減壓下濃縮, 而得粗產物。急驟式層析(1:6 EtOAc/己烷), 獲得6-{3-[(第三-丁氧羰基)胺基]-一氮四環-1-基}-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯, 為固體。產量: 7.00克(66%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.46 (9H, s), 2.70 (1H, s), 4.18-4.22 (2H, m), 4.30 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.59 (1H, s), 4.67-4.72 (2H, m), 5.00 (1H, s), 8.26 (1H, s).

MS <sup>m/z</sup>: 361 (M+1).

**(b) 6-(3-胺基一氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯雙(三氟醋酸鹽)**

使6-{3-[(第三-丁氧羰基)胺基]-一氮四環-1-基}-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯(1.00克, 2.77毫莫耳)溶於DCM(10毫升)中。慢慢添加TFA(6.40毫升, 83.2毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。使混合物於減壓下濃縮, 而得6-(3-胺基一氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯雙(三氟醋酸鹽), 為固體, 將其以粗製物使用, 假定為100%轉化率。

**(c) 6-{3-[(苯胺基羰基)胺基]-一氮四環-1-基}-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯**

使5-氟基-6-(1,4-二氮七環烷-1-基)-2-甲基菸鹼酸乙酯(0.100克, 0.35毫莫耳)溶於DCM(2毫升)中, 並添加DIEA(0.30毫

升，1.7毫莫耳)。添加異氰酸苯磺醯酯(0.046毫升，0.35毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌16小時。使反應混合物於減壓下濃縮，以EtOAc(40毫升)稀釋，並以飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(2 x 25毫升)與鹽水(25毫升)洗滌。使有機物質脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，及在減壓下濃縮，而得粗產物。研製(在己烷中之50% EtOAc)，獲得6-{3-[(苯胺基羰基)胺基]-氮四環-1-基}-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯，為固體。產量：0.077克(61%)。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.62 (3H, s), 4.11-4.29 (4H, m), 4.52-4.64 (3H, m), 6.82-6.95 (2H, m), 7.18-7.27 (2H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 8.30 (1H, m), 8.62 (1H, s).

MS <sup>m/z</sup> : 380 (M+1).

#### 實例 77

#### 6-(3-[(苄胺基)羰基]胺基)-氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

於室溫下，使6-(3-胺基-氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯雙三氟醋酸鹽(0.151克，0.333毫莫耳)與DIEA(0.290毫升，1.66毫莫耳)溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2毫升)中。慢慢添加異氰酸苯酯(0.041毫升，0.333毫莫耳)，並將此系統在室溫下攪拌16小時。添加DCM(30毫升)，並將合併之有機物質以飽和NaHCO<sub>3</sub>(2 x 30毫升)洗滌。接著，使有機物質脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，及在減壓下濃縮。研製(在己烷中之50% EtOAc)，獲得6-(3-[(苄胺基)羰基]胺基)-氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯產物，為固體。產量：0.076克(58%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 1.29 (3H, t, J = 6.7 Hz), 2.61 (3H, s),

4.07-4.16 (2H, m), 4.18-4.27 (4H, m), 4.46-4.60 (3H, m), 6.55-6.62 (1H, m), 6.70-6.76 (1H, m), 7.18-7.35 (5H, m), 8.28 (1H, s).

MS  $m/z$  : 394 (M+1).

### 實例 78

#### 6-{4-[(苯甲醯胺基)碳硫脲基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯

於惰性大氣下，使 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯 (50 毫克，0.19 毫莫耳) 溶於無水 THF (1 毫升) 中，並冷卻至 0°C。添加異硫氰酸苯甲醯酯 (30 毫克，0.19 毫莫耳)，並將溫度帶至室溫，接著在該溫度下攪拌 50 小時。於反應混合物中，添加 PS-緩血酸胺，攪拌 1 小時，及過濾。使反應混合物藉預備之 HPLC 純化 (C8 25 x 300, 0.1M NH<sub>4</sub>Ac/MeCN, 梯度液)，而得 6-{4-[(苯甲醯胺基)碳硫脲基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯。產量 = 35 毫克 (44%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$  1.38 (3H, t, J = 7.1), 3.70-3.90 (8H, m), 4.37 (2H, q, J = 7.1), 7.46-7.53 (2H, m), 7.57-7.63 (1H, m), 7.83-7.89 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.0), 8.54 (1H, br s), 8.75 (1H, d, J = 2.0)

MS  $m/z$  : 433 (M+1).

### 實例 79

#### 5-氯基-2-甲基-6-(3-[(苯乙醯基)胺基]甲基)-一氮四環-1-基)菸鹼酸乙酯

使 6-(3-(胺基甲基)-一氮四環-1-基)-5-氯基-2-甲基菸鹼酸乙酯二鹽酸鹽 (0.200 克，0.580 毫莫耳)、氯化苯乙醯 (0.092 毫升，0.690 毫莫耳) 及 DIEA (0.500 毫升，2.90 毫莫耳) 溶於 DCM (10 毫

升)中，並於室溫下攪拌3小時。添加DCM (50毫升)，並將合併之有機物質以飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (2 x 40毫升)洗滌，脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，及在減壓下濃縮，而得粗產物。急驟式層析(在DCM中之0至2.5% MeOH)，獲得5-氟基-2-甲基-6-(3-[(苯乙醯基)胺基]甲基)-1-氮四環-1-基)菸鹼酸乙酯，為固體。產量：0.217克(96%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.60 (3H, s), 2.81-2.89 (1H, m), 3.41 (2H, m), 3.97-4.06 (2H, m), 4.23 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.27-4.36 (2H, m), 7.14-7.25 (5H, m), 8.25-8.33 (2H, m).

MS  $m/z$ : 393 (M+1).

#### 實例 80

#### 6-{3-[(苯甲醯胺基)甲基]-1-氮四環-1-基}-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

使6-(3-(胺基甲基)-1-氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯二鹽酸鹽(0.200克，0.580毫莫耳)、氯化苯甲醯(0.080毫升，0.690毫莫耳)及DIEA(0.500毫升，2.90毫莫耳)溶於DCM(10毫升)中，並於室溫下攪拌3小時。添加DCM(50毫升)，並將合併之有機物質以飽和 $\text{NaHCO}_3$ (2 x 40毫升)洗滌，脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，及在減壓下濃縮，而得粗產物。急驟式層析(在DCM中之0至2.5% MeOH)，獲得6-{3-[(苯甲醯胺基)甲基]-1-氮四環-1-基}-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯，為固體。產量：0.202克(93%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.59 (3H, s), 2.89-3.03 (1H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 4.07-4.19 (2H, m), 4.23 (2H, q,  $J =$

7.1 Hz), 4.33-4.44 (2H, m), 7.42-7.55 (3H, m), 7.79-7.85 (2H, m), 8.26 (1H, s), 8.65-8.72 (1H, m).

MS  $m/z$  : 379 (M+1).

### 實例 81

#### 6-[4-(2-苯胺基-2-酮基乙基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

##### (a) 2-(1-(3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-甲基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)醋酸

使 6-氟基-5-氟基菸鹼酸乙酯 (0.500 克, 2.4 毫莫耳)、2-(六氫吡啶-4-基)醋酸 (0.410 克, 2.80 毫莫耳) 及 DIPEA (2.10 毫升, 12.0 毫莫耳) 溶於 DCM (4 毫升) 中, 並於室溫下攪拌 8 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並在減壓下濃縮溶劑。使該物質於 EtOAc (50 毫升) 與飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (2 x 30 毫升) 之間作分液處理。將有機物質以鹽水 (30 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 及在減壓下濃縮, 而得粗產物。未進行純化作用。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34-1.42 (5H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.08-2.22 (1H, m), 2.31-2.38 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.03-3.15 (2H, m), 4.31 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.71-4.81 (2H, m), 8.34 (1H, s).

MS  $m/z$  : 332 (M+1).

##### (b) 6-[4-(2-苯胺基-2-酮基乙基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

於室溫下, 使 2-(1-(3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-甲基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)醋酸 (0.100 克, 0.302 毫莫耳)、EDCI (0.069 克, 0.360 毫莫耳) 及 HOBT (0.049 克, 0.360 毫莫耳) 溶於 DCM (2 毫升)

中。將反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，然後添加苯胺 (0.033 毫升，0.360 毫莫耳) 與 DIEA (0.160 毫升，0.91 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物以 EtOAc (40 毫升) 稀釋，並將合併之有機物質以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 30 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，及在減壓下濃縮，而得粗產物。急驟式層析 (在己烷中之 30% EtOAc，具有 0.5% AcOH)，獲得 6-[4-(2-苯胺基-2-酮基乙基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯，為固體。產量：0.096 克 (78.0%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32-1.46 (5H, m), 1.89-2.01 (2H, m), 2.23-2.37 (3H, m), 2.71 (3H, s), 3.02-3.15 (2H, m), 4.26-4.37 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.71-4.81 (2H, m), 7.08-7.17 (2H, m), 7.28-7.38 (2H, m), 7.47-7.55 (2H, m).

MS  $m/z$ : 407 (M+1).

### 實例 82

#### 6-{4-[2-(苄胺基)-2-酮基乙基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

於室溫下，使 2-(1-(3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-甲基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)醋酸 (0.100 克，0.302 毫莫耳)、EDCI (0.069 克，0.360 毫莫耳) 及 HOBt (0.049 克，0.360 毫莫耳) 溶於 DCM (2 毫升) 中。將反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，接著添加苄胺 (0.040 毫升，0.360 毫莫耳) 與 DIEA (0.160 毫升，0.91 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物以 EtOAc (40 毫升) 稀釋，並將合併之有機物質以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 30 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，及在減壓下濃縮，而得粗產物。急

驟式層析(在己烷中之30% EtOAc, 具有0.5% AcOH), 獲得6-(4-(2-(苄胺基)-2-酮基乙基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯, 為固體。產量: 0.079克(62.0%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23-1.42 (5H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.14-2.20 (2H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.71 (3H, s), 3.01-3.13 (2H, m), 4.32 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.44-4.50 (2H, m), 4.71-4.80 (2H, m), 5.66-5.73 (1H, m), 7.24-7.40 (5H, m), 8.34 (1H, m).

MS  $m/z$ : 421 (M+1).

### 實例 83

N-({1-[3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-甲基吡啶-2-基]-氮四環-3-基}羰基)苯丙胺酸

(a) 1-[3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-甲基吡啶-2-基]-氮四環-3-羧酸

使6-氟基-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯(50.98克, 227毫莫耳)、一氮四環-3-羧酸(24.09克, 238毫莫耳)及DIPEA(118.9毫升, 681毫莫耳)懸浮於EtOH(250毫升)中, 並在回流下加熱1小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並逐滴添加至水(3000毫升)中之 $\text{KHSO}_4$ (154.5克, 1135毫莫耳)內。藉過濾收集固體, 及在真空下乾燥, 而得1-[3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-甲基吡啶-2-基]-氮四環-3-羧酸, 為固體, 使用之而無需進一步純化。產量: 65.33克(100%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.37 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.72 (3H, s), 3.59-3.68 (1H, m), 4.31 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.55-4.68 (4H, m), 8.28 (1H, s).

MS  $m/z$ : 290 (M+1).



(b) N-([1-[3-氯基-5-(乙氧羰基)-6-甲基吡啶-2-基]-氮四環-3-基]羰基)苯丙胺酸

將 HATU (19 毫克, 0.05 毫莫耳) 與 DIPEA (32 毫克, 0.250 毫莫耳) 添加至 1-[3-氯基-5-(乙氧羰基)-6-甲基吡啶-2-基]-氮四環-3-羧酸 (14 毫克, 0.05 毫莫耳) 在 DMF (0.5 毫升) 中之經攪拌溶液內, 並於室溫下持續攪拌 0.5 小時。添加苯丙胺酸 (12 毫克, 0.075 毫莫耳), 並將混合物在室溫下攪拌 16 小時。添加另一當量之 HATU (19 毫克, 0.05 毫莫耳), 並於室溫下持續攪拌 16 小時。LC/MS 顯示 40% 產物與 27% A。添加另一當量之 HATU (19 毫克, 0.05 毫莫耳), 且進一步持續再攪拌 16 小時。藉預備 HPLC 之純化係使用具有 Kromasil C8 5 毫米 20 x 100 毫米管柱之 Waters Fraction Lynx 純化系統進行。所使用之流動相為乙腈與 0.1M 醋酸銨緩衝劑之不同梯度液。使用 MS 觸發之溶離份收集。產量 8 毫克 (36%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.31 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.83-2.91 (m, 2H), 3.09-3.17 (m, 2H), 3.42-3.55 (m, 2H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.25 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 4.33-4.45 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 5H), 8.20-8.26 (m, 1H), 8.29 (s, 1H).

MS  $m/z$ : 437 (M+1).

**實例 84**

**5-氯基-6-(4-[(2,4,5-三氯苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯**

根據方法 A, 製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1,2,4-三氯-5-異氰酸基苯, 而得 5-氯基-6-(4-[(2,4,5-三氯苯基)

胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：23.6 毫克 (48%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.48-3.55 (4H, m), 3.56-3.62 (4H, m), 4.29 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.70 (2H, s), 8.11 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.56 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS  $m/z$  : 493 (M+1).

### 實例 85

6-{4-[(1,3-苯并二氧五環烯-5-基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

可根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 5-異氰酸基-1,3-苯并二氧五環烯，而得 6-{4-[(1,3-苯并二氧五環烯-5-基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。

### 實例 86

5-氟基-6-(4-[(4-異丙基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-4-異丙基苯，而得 5-氟基-6-(4-[(4-異丙基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：8.4 毫克 (17%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.15 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.77-2.81 (1H, m), 3.60-3.66 (4H, m), 3.90-3.96 (4H, m), 4.27 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.09 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.47 (1H, s), 8.55 (1H, s).

MS  $m/z$ : 491 (M+1).

### 實例 87

5-氟基-6-(4-[(2-苯基乙基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與(2-異氰酸基乙基)苯，而得 5-氟基-6-(4-[(2-苯基乙基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：29.6 毫克 (62%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.68-2.75 (2H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 3.43-3.50 (4H, m), 3.81-3.88 (4H, m), 4.27 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.64-6.70 (1H, m), 7.14-7.20 (3H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 8.54 (1H, s).

MS  $m/z$ : 476 (M+1).

### 實例 88

6-{4-[(苄胺基)羰基]-1,4-二氮七圓烷-1-基}-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

使 5-氟基-6-(1,4-二氮七圓烷-1-基)-2-甲基菸鹼酸乙酯 (0.100 克, 0.35 毫莫耳) 溶於 DCM (2 毫升) 中，並添加 DIEA (0.30 毫升, 1.7 毫莫耳)。添加(異氰酸基甲基)苯 (0.046 毫升, 0.35 毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。使反應混合物於減壓下濃縮，以 EtOAc (40 毫升) 稀釋，並以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (2 x 25 毫升) 與鹽水 (25 毫升) 洗滌。使有機物質脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，及在減壓下濃縮，而得粗產物。急驟式層析 (在己烷中之 40% EtOAc，具有 0.5% AcOH)，獲得 6-{4-[(苄胺基)

羰基]-1,4-二氮七園烷-1-基}-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯，為固體。產量：0.116克(79.0%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.00-2.12 (2H, m), 2.69 (3H, s), 3.36 (2H, m), 3.64-3.74 (2H, m), 3.98-4.14 (4H, m), 4.32 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.37-4.46 (2H, m), 4.65-4.74 (1H, m), 7.18-7.37 (5H, m), 8.33 (1H, s).

MS  $m/z$ : 422 (M+1).

### 實例 89

**5-氟基-6-[4-({[(1R,2R)-2-苯基環丙基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯**

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 [(1R,2R)-2-異氰酸基環丙基]苯，而得 5-氟基-6-[4-({[(1R,2R)-2-苯基環丙基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯。產量：29.9 毫克(69%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.03-1.10 (1H, m), 1.12-1.18 (1H, m), 1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.83-1.91 (1H, m), 2.66-2.72 (1H, m), 3.39-3.47 (8H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.86-6.89 (1H, m), 7.06-7.14 (3H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 8.07-8.09 (1H, m), 8.65-8.67 (1H, m).

MS  $m/z$ : 430 (M+1).

### 實例 90

**5-氟基-6-(4-({[(3,4-二氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯**

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸

鹼酸乙酯與1,2-二氟-4-異氰酸基苯，而得5-氟基-6-(4-[(3,4-二氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：32.5毫克(67%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.61-3.67 (4H, m), 3.91-3.97 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.19-7.33 (2H, m), 7.57-7.66 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.77 (1H, s).

MS  $m/z$ : 484 (M+1).

### 實例 91

5-氟基-6-(4-[(2-甲基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與1-異氰酸基-2-甲苯，而得5-氟基-6-(4-[(2-甲基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：24.9毫克(54%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.16 (3H, s), 3.60-3.67 (4H, m), 3.91-3.97 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.00-7.22 (4H, m), 8.08 (1H, s), 8.56 (1H, s).

MS  $m/z$ : 462 (M+1).

### 實例 92

5-氟基-6-(4-[(4-乙氧基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與1-乙氧基-4-異氰酸基苯，而得5-氟基-6-(4-[(4-乙氧基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙

酯。產量：48 毫克 (97%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.59-3.65 (4H, m), 3.90-3.98 (6H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.77-6.82 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.56 (1H, s).

MS  $m/z$  : 492 (M+1).

### 實例 93

#### 5-氟基-6-[4-({[4-(甲硫基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-4-(甲硫基)苯，而得 5-氟基-6-[4-({[4-(甲硫基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：42.9 毫克 (87%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.40 (3H, s), 3.60-3.67 (4H, m), 3.90-3.96 (4H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.14-7.19 (2H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.57 (1H, s).

MS  $m/z$  : 495 (M+1).

### 實例 94

#### 6-{4-[(1,3-苯并二氧伍圈烯-5-基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 5-異氰酸基-1,3-苯并二氧伍圈烯，而得 6-{4-[(1,3-苯并二氧伍圈烯-5-基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。產量：27.9 毫克 (64%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.48-3.59

(8H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 5.92 (2H, s), 6.75-6.84 (2H, m), 7.11-7.13 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.45 (1H, s), 8.66-8.68 (1H, m).

MS  $m/z$ : 434 (M+1).

### 實例 95

3-{1-[(5-氯基-2-噻吩基)胺基]羰基}-4-[3-氯基-5-(乙氧羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸

(a) 6-(3-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙基)-4-[(5-氯基-2-噻吩基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

於氮氣下，使 6-[3-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯 (28 毫克，0.06 毫莫耳) 溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 毫升) 中。添加 2-氯基-5-異氰酸基噻吩 (15 毫克，0.09 毫莫耳) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 毫升) 中之溶液。將所形成之溶液於室溫下攪拌過夜。添加水 (10 毫升) 與  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 毫升)。分離液相，並將有機相以水 (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，及在真空中蒸發。產量：41 毫克 (定量)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.53 (9H, s), 1.77-1.96 (2H, m), 2.42-2.50 (2H, m), 3.35 (1H, dt,  $J = 3.7$  與 12.1 Hz), 3.58-3.74 (2H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.28-4.36 (1H, m), 4.38 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.42-4.56 (2H, m), 6.42 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 8.39 (1H, s), 9.75 (1H, s).

MS  $m/z$ : 616 (M+1).

(b) 3-{1-[(5-氯基-2-噻吩基)胺基]羰基}-4-[3-氯基-5-(乙氧羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸

使 6-(3-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙基)-4-[(5-氯基-2-噻吩基)胺

基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯(41毫克, 0.067毫莫耳)溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2毫升)中。添加三氟醋酸(1毫升)。將所形成之溶液於室溫下攪拌1.5小時。在真空中移除溶劑。使殘留物接受急驟式層析(SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇50:1→20:1)。將含有產物之溶離份合併, 及在真空中蒸發。使殘留物溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20毫升)中, 並添加活性碳(0.3克)。使此懸浮液回流10分鐘, 並經過矽藻土過濾。將濾餅以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>與甲醇洗滌。在真空中蒸發濾液。使殘留物藉預備之HPLC純化(0.1M醋酸銨緩衝劑/乙腈80:20→60:40)。將純溶離份合併, 及在真空中濃縮至約10毫升。將此懸浮液以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x 10毫升)萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 並於真空中蒸發, 獲得3-{1-{[(5-氟基-2-噁吩基)胺基]羰基}-4-[3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸。產量: 3毫克(9%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.88-2.00 (2H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 3.28-3.40 (1H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 4.03-4.12 (1H, m), 4.31 (1H, dt, J = 3.9 與 13.9 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.46-4.54 (1H, m), 4.61 (1H, d, J = 14.1 Hz), 6.36 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.62 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.39 (1H, s), 9.14 (1H, s br).

MS <sup>m/z</sup>: 560 (M+1).

### 實例 96

5-氟基-6-(4-{[(2,4-二氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A, 製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 2,4-



二氯-1-異氰酸基苯，而得5-氯基-6-(4-[(2,4-二氯苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：32.2毫克(70%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.50-3.62 (8H, m), 4.29 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J_1 = 8.7$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.10-8.12 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.67-8.69 (1H, m).

MS  $m/z$  : 459 (M+1).

### 實例 97

5-氯基-6-(4-[(3-硝基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與1-異氰酸基-3-硝基苯，而得5-氯基-6-(4-[(3-硝基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：19.8毫克(45%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  1.29 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.50-3.67 (8H, m), 4.28 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.51 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.75-7.80 (1H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.09-8.12 (1H, m), 8.45-8.49 (1H, m), 8.66-8.69 (1H, m), 9.10 (1H, s).

MS  $m/z$  : 435 (M+1).

### 實例 98

5-氯基-6-(4-[(4-氟基-3-硝基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自5-氯基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與1-氟基-4-異氰酸基-2-硝基苯，而得5-氯基-6-(4-[(4-氟基-3-硝基苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟

甲基)菸鹼酸乙酯。產量：39.7毫克(77%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t), 3.65-3.71 (4H, m), 3.94-3.99 (4H, m), 4.29 (2H, q), 7.45-7.52 (1H, dd), 7.83-7.89 (1H, dt), 8.35-8.39 (1H, dd), 8.57 (1H, s), 9.05 (1H, s).

### 實例 99

5-氟基-6-[4-([4-(二甲胺基)苯基]胺基)羰基]六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 4-異氰酸基-N,N-二甲苯胺，而得 5-氟基-6-[4-([4-(二甲胺基)苯基]胺基)羰基]六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：18.3毫克(37%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t), 2.81 (6H, s), 3.59-3.65 (4H, m), 3.91-3.97 (4H, m), 4.29 (2H, q), 6.65 (2H, d), 7.24 (2H, d), 8.26 (1H, s), 8.56 (1H, s).

### 實例 100

5-氟基-6-(4-[(4,5-二甲基-2-硝基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-4,5-二甲基-2-硝基苯，而得 5-氟基-6-(4-[(4,5-二甲基-2-硝基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：13毫克(28%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.30 (3H, t), 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.53-3.57 (4H, m), 3.59-3.64 (4H, m), 4.30 (2H, q), 7.58 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.13 (1H, d), 8.69 (1H, d), 9.27 (1H, s).

## 實例 101

5-氟基-6-(4-[[4-甲氧基-2-甲基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-4-甲氧基-2-甲苯，而得 5-氟基-6-{4-[[4-甲氧基-2-甲基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基}-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：29.7 毫克 (60%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t), 2.13 (3H, s), 3.60-3.65 (4H, m), 3.71 (3H, s), 3.92-3.96 (4H, m), 4.29 (2H, q), 6.67-6.72 (1H, dd), 6.76 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.55 (1H, s).

## 實例 102

5-氟基-6-(4-[[2-甲氧基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基-2-甲氧基苯，而得 5-氟基-6-(4-[[2-甲氧基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：25.5 毫克 (60%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.30 (3H, t), 3.51-3.61 (8H, m), 3.81 (3H, s), 4.30 (2H, q), 6.83-6.91 (1H, m), 6.98-7.03 (2H, m), 7.66 (1H, d), 7.72 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.68 (1H, d).

## 實例 103

6-(4-[[4-丁氧基苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-丁氧基-4-異氰酸基苯，而得 6-(4-[[4-丁氧基苯基]胺基]羰基}

六氫吡啶-1-基)-5-氯基菸鹼酸乙酯。產量：7.6毫克(16%)。

MS  $m/z$ : 461 (M+1).

#### 實例 104

##### 6-{4-[(苄胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與(異氰酸基甲基)苯，而得 6-{4-[(苄胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯。產量：25.1毫克(62%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.30 (3H, t), 3.48 (8H, 表觀 br s), 4.24-4.33 (4H, m), 7.13-7.22 (2H, m), 7.24-7.33 (4H, m), 8.10 (1H, d), 8.66 (1H, d).

#### 實例 105

##### 5-氯基-6-{4-[(辛基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-異氰酸基辛烷，而得 5-氯基-6-{4-[(辛基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：25.6毫克(53%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  0.85 (3H, t), 1.24 (10H, 表觀 br s), 1.28 (3H, t), 1.35-1.45 (2H, m), 3.01 (2H, q), 3.44-3.50 (4H, m), 3.83-3.89 (4H, m), 4.28 (2H, q), 6.56 (1H, br t), 8.55 (1H, s).

#### 實例 106

##### 5-氯基-6-(4-[(2-苯基乙基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與(2-

異氰酸基乙基)苯，而得5-氯基-6-(4-[(2-苯基乙基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：35.2毫克(84%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.30 (3H, t), 2.72 (2H, 表觀 t), 3.20-3.28 (2H, m), 3.43 (8H, 表觀 br s), 4.30 (2H, q), 6.63 (1H, t), 7.15-7.21 (3H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.67 (1H, d).

### 實例 107

#### 6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基菸鹼酸乙酯

##### (a) 1-(3-氯基-5-(乙氧羰基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧酸

基本上按實例 2a 中所述之相同方式，自 5,6-二氯菸鹼酸乙酯與六氫吡啶-4-羧酸(取代六氫吡啶)開始而製成。藉由急驟式層析完成純化(溶離劑 25% EtOAc/己烷至 25% EtOAc 1% AcOH/己烷)。

##### (b) 6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基菸鹼酸乙酯

於室溫下，使 1-(3-氯基-5-(乙氧羰基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-羧酸(0.250 克，0.80 毫莫耳)、EDCI (0.199 克，1.04 毫莫耳)及 HOBT (0.140 克，1.04 毫莫耳)懸浮於 DCM (5 毫升)中。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後添加逐滴苯胺(0.149 克，1.60 毫莫耳)與 DIEA (0.42 毫升，2.40 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌，直到藉 HPLC 分析發現起始物質完全消耗為止。將反應混合物以 DCM (20 毫升)稀釋，並以飽和  $\text{NaHCO}_3$  (1 x 20 毫升)洗滌。使合併之有機物質脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，及在減壓下濃縮，而得粗製物質。急驟式層析(梯度溶離 1-2% MeOH/DCM)，獲得 6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基菸鹼酸乙酯，為固體。產量：0.278 克(90%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.98-2.10 (4H, m), 2.45-2.56 (1H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 4.17-4.26 (2H, m), 4.37 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 7.08-7.21 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.77 (1H, s).

MS  $m/z$ : 388 (M+1).

### 實例 108

#### 5-氯基-6-(4-[(2-乙基-6-異丙基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-乙基-2-異氰酸基-3-異丙基苯，而得 5-氯基-6-(4-[(2-乙基-6-異丙基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：22.5 毫克 (49%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.07-1.15 (9H, m), 1.30 (3H, t), 2.42-2.50 (2H, m, 與得自 DMSO 之信號重疊), 3.11 (1H, m), 3.49-3.54 (4H, m), 3.58-3.63 (4H, m), 4.30 (2H, q), 7.04-7.07 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.70 (1H, d).

### 實例 109

#### 5-氯基-6-[4-([3-(甲氧羰基)苯基]胺基)羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 3-異氰酸基苯甲酸甲酯，而得 5-氯基-6-[4-([3-(甲氧羰基)苯基]胺基)羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：7 毫克 (13%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.29 (3H, t), 3.65-3.70 (4H, m), 3.84

(3H, s), 3.4-3.99 (4H, m), 4.29 (2H, q), 7.38 (1H, t), 7.54 (1H, m), 7.78 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.83 (1H, s).

#### 實例 110

#### 5-氟基-6-[4-({4-(二氟甲氧基)苯基}胺基)羰基]六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯與 1-(二氟甲氧基)-4-異氰酸基苯，而得 5-氟基-6-[4-({4-(二氟甲氧基)苯基}胺基)羰基]六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯。產量：31.4 毫克 (61%)。

1.28 (3H, t), 3.61-3.67 (4H, m), 3.91-3.97 (4H, m), 4.27 (2H, q), 7.05 (2H, d), 7.09 (1H, t,  $\text{OCHF}_2$ ), 7.48 (2H, d), 8.55 (1H, s), 8.63 (1H, s).

#### 實例 111

#### 5-氟基-6-[4-({3-氟基-5-(三氟甲基)苯基}胺基)羰基]六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氟基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 1-氟基-3-異氰酸基-5-(三氟甲基)苯，而得 5-氟基-6-[4-({3-氟基-5-(三氟甲基)苯基}胺基)羰基]六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯。產量：30.3 毫克 (63%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.30 (3H, t), 3.52-3.58 (4H, m), 3.60-3.65 (4H, m), 4.29 (2H, q), 7.16 (1H, 表觀 d), 7.70-7.75 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.68 (1H, d), 9.11 (1H, s).

#### 實例 112

#### 5-氟基-6-(4-{{(2,6-二甲氧基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

根據方法 A，製自 5-氯基-6-六氫吡啶-1-基菸鹼酸乙酯與 2-異氰酸基-1,3-二甲氧基苯，而得 5-氯基-6-(4-[(2,6-二甲氧基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯。產量：20.3 毫克 (45%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.30 (3H, t), 3.48-3.57 (8H, m), 3.71 (6H, s), 4.30 (2H, q), 6.64 (2H, d), 7.14 (1H, t), 7.50 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.69 (1H, d).

### 實例 113

**N-苄基-1-[3-氯基-5-(5-乙基-1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]六氫吡啶-4-羧醯胺**

#### (a) 5,6-二氯-N-(2-羥丁基)菸鹼醯胺

於室溫下，使 5,6-二氯菸鹼酸 (20.0 克，104 毫莫耳)、EDCI (26.0 克，135 毫莫耳) 及 HOBt (18.3 克，135 毫莫耳) 溶於 DCM (500 毫升) 中。將反應混合物在室溫下攪拌 90 分鐘，接著添加 1-胺基丁-2-醇 (15.0 克，156 毫莫耳) 與 DIPEA (54.4 毫升，313 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物以 DCM (400 毫升) 稀釋，並將合併之有機物質以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 100 毫升)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 100 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，及在減壓下濃縮，而得 5,6-二氯-N-(2-羥丁基)菸鹼醯胺，為固體，將其以粗製物使用，假定為 100% 轉化率。

#### (b) 5,6-二氯-N-(2-酮基丁基)菸鹼醯胺

使氯化草醯 (16.3 毫升，187 毫莫耳) 溶於 DCM (500 毫升) 中，並冷卻至  $-78^\circ\text{C}$ 。逐滴添加 DMSO (26.3 毫升，374 毫莫耳)，並於  $-78^\circ\text{C}$  下攪拌 10 分鐘。使 5,6-二氯-N-(2-羥丁基)菸鹼醯胺



(30 克，94 毫莫耳) 溶於 DCM/DMSO (3 : 1) 中，並慢慢添加至溶液中。將溶液於  $-78^{\circ}\text{C}$  下攪拌 30 分鐘。將 TEA (65.2 毫升，467 毫莫耳) 添加至溶液中，並攪拌 30 分鐘。使溶液溫熱至室溫，並攪拌 3 小時。將反應混合物以 DCM (200 毫升) 稀釋，且將合併之有機物質以水 (2 x 200 毫升)、鹽水 (2 x 200 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，及在減壓下濃縮，而得 5,6-二氯-N-(2-酮基丁基)菸鹼鹽胺，為固體，將其以粗製物使用，假定為 100% 轉化率。

**(c) 2,3-二氯-5-(5-乙基-1,3-噁唑-2-基)吡啶**

使 5,6-二氯-N-(2-酮基丁基)菸鹼鹽胺 (26.7 克，78 毫莫耳) 與  $\text{POCl}_3$  (59.6 克，389 毫莫耳) 溶於 DMF (500 毫升) 中，並在  $90^{\circ}\text{C}$  下加熱 30 分鐘。將反應混合物傾倒在冰上。分次添加固體  $\text{NaHCO}_3$ ，直到 pH 值提升至  $\text{pH} > 8$  為止。將反應混合物以水 (500 毫升) 稀釋，並將合併之水溶液以 EtOAc (3 x 400 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，及在減壓下濃縮，而得粗產物，為固體。急驟式層析 (EtOAc/己烷，1/9)，獲得 2,3-二氯-5-(5-乙基-1,3-噁唑-2-基)吡啶，為固體。產量：7.08 克 (37.5%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.78 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 6.91 (1H, s), 8.35 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz) 8.29 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz).

MS  $m/z$ : 244 (M+1).

**(d) 1-[3-氯基-5-(5-乙基-1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]六氫吡啶-4-羧酸**

將 2,3-二氯-5-(5-乙基-1,3-噁唑-2-基)吡啶 (1.0 克，4.11 毫莫耳) 與六氫吡啶-4-羧酸 (0.797 克，6.17 毫莫耳) 及 DIPEA (1.59 克，

12.34 毫莫耳) 在 DMA (20 毫升) 中之懸浮液，加熱至 120 度，直到藉 HPLC 分析起始物質完全消耗為止。使反應混合物濃縮。使粗製物質於 DCM 與 1N HCl 之間作分液處理，且分離有機物質，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及蒸發，而得 1-[3-氯基-5-(5-乙基-1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]六氫吡啶-4-羧酸，使用之而無需進一步純化。產量 1.27 克 (92%)。

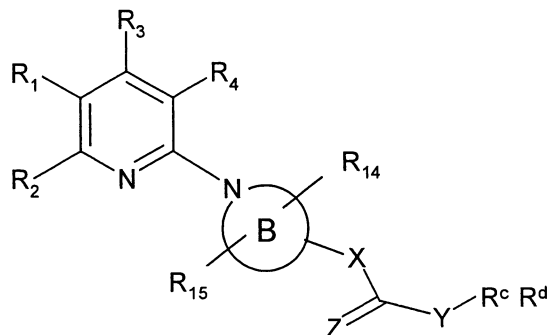
(e) N-苄基-1-[3-氯基-5-(5-乙基-1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]六氫吡啶-4-羧醯胺

在室溫下，於 30 分鐘後將 DIPEA (116 毫克，0.89 毫莫耳) 添加至 1-[3-氯基-5-(5-乙基-1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]六氫吡啶-4-羧酸 (100 毫克，0.298 毫莫耳)、EDCI (74 毫克，0.39 毫莫耳)、HOBT (52 毫克，0.39 毫莫耳) 及苄胺 (48 毫克，0.45 毫莫耳) 之經攪拌溶液中。並持續攪拌，直到藉 HPLC 分析發現起始物質完全消耗為止。將反應混合物以 DCM 稀釋，且以  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (飽和) 洗滌：使合併之有機物質脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，及在減壓下濃縮，而得粗產物，使其藉急驟式管柱層析純化，使用 EtOAc/己烷之梯度液 (30% - 70% EtOAc)，獲得 N-苄基-1-[3-氯基-5-(5-乙基-1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]六氫吡啶-4-羧醯胺。產量：91.4 毫克 (72%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.50 (3H, t), 1.90-2.10 (4H, m), 2.30-3.02 (1H, m), 2.75 (q, 2H), 2.83-3.0 (2H, m), 4.05 (2H, 表觀 d), 4.5 (2H, d), 5.68 (1H, m), 6.80 (s, 1H), 7.20-7.40 (5H, m), 8.18 (1H, s), 8.67 (1H, s).  
 $\text{MS } m/z$ : 425 (M+1).

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於某些新穎式(I)吡啶類似物

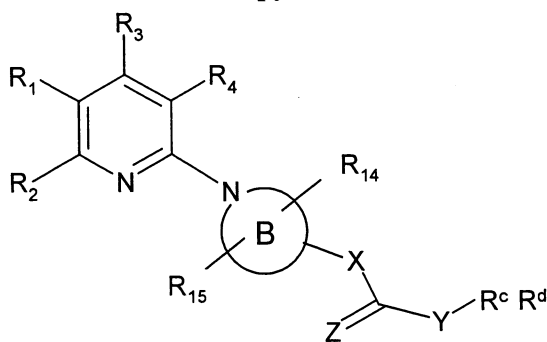


式(I)

製備此種化合物之方法，其一般性地在醫藥上及尤其是作為P2Y<sub>12</sub>抑制劑與作為抗血栓形成劑等之利用性，其在心血管病上作為藥劑之用途，以及含有彼等之醫藥組合物。

## 六、英文發明摘要：

The present invention relates to certain new pyridin analogues of Formula (I)

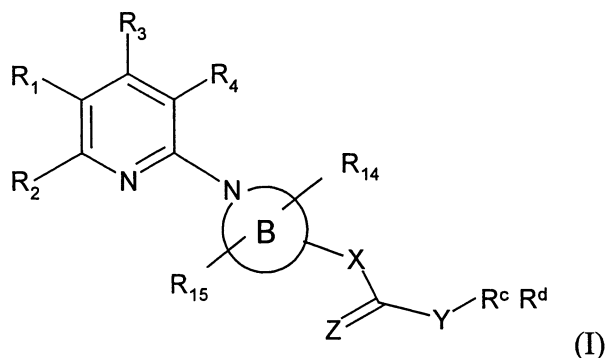


Formula (I)

to processes for preparing such compounds, to their utility in medicine in general and especially as P2Y<sub>12</sub> inhibitors and as anti-trombotic agents etc, their use as medicaments in cardiovascular diseases as well as pharmaceutical compositions containing them.

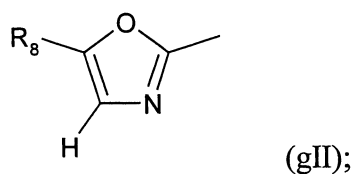
## 十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物或其藥學上可接受之鹽：



其中

R<sub>1</sub>表示R<sub>6</sub>OC(O)、R<sub>7</sub>C(O)、R<sub>16</sub>SC(O)、R<sub>17</sub>S、R<sub>18</sub>C(S)或基團gII



R<sub>2</sub>表示H、CN、鹵素(F、Cl、Br、I)、NO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>2</sub>表示視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基；再者，R<sub>2</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(S)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基C(O)、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基、芳基C(O)、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)、雜環基、雜環基C(O)、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、雜環基

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基或式NR<sup>a(2)</sup>R<sup>b(2)</sup>基團，其中R<sup>a(2)</sup>與R<sup>b(2)</sup>係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)，或R<sup>a(2)</sup>與R<sup>b(2)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四元或氮丙啶；

再者，R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>一起(伴隨著吡啶環之兩個碳原子)可形成5-員或6-員環內酯；

R<sub>3</sub>表示H、CN、NO<sub>2</sub>、鹵素(F、Cl、Br、I)，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>3</sub>表示視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基；再者，R<sub>3</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基硫基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(S)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基C(O)、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基、芳基C(O)、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)、雜環基、雜環基C(O)、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基或式NR<sup>a(3)</sup>R<sup>b(3)</sup>基團，其中R<sup>a(3)</sup>與R<sup>b(3)</sup>係獨立表示

H、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)，或R<sup>a(3)</sup>與R<sup>b(3)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

R<sub>4</sub>表示鹵原子(F、Cl、Br、I)或為CN；

Z表示O(氧)或S(硫)；

R<sub>6</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基，視情況被氧插入(其附帶條件是任何此種氧必須遠離連接R<sub>6</sub>基團之酯-氧至少2個碳原子)及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>6</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、芳基或雜環基；

R<sub>7</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>7</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、芳基或雜環基；

R<sub>8</sub>表示H，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>8</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基、雜環基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基或(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基；

$R_{14}$  表示 H, OH, 其附帶條件是 OH 基團必須遠離 B 環 / 環系統中之任何雜原子至少 2 個碳原子,  $(C_1-C_{12})$  烷基, 視情況被氧插入及 / 或視情況被一或多個 OH、COOH 及  $COOR^e$  取代; 其中  $R^e$  表示芳基、環烷基、雜環基, 或  $(C_1-C_{12})$  烷基, 視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代; 再者,  $R_{14}$  表示芳基、雜環基、一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、 $(C_3-C_6)$  環烷基、羥基  $(C_1-C_{12})$  烷基、 $(C_1-C_{12})$  烷氧基、 $(C_3-C_6)$  環烷氧基、 $(C_1-C_{12})$  烷基亞磺醯基、 $(C_1-C_{12})$  烷基磺醯基、 $(C_1-C_{12})$  烷硫基、 $(C_3-C_6)$  環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基  $(C_1-C_{12})$  烷硫基、芳基  $(C_1-C_{12})$  烷基亞磺醯基、芳基  $(C_1-C_{12})$  烷基磺醯基、雜環基  $(C_1-C_{12})$  烷硫基、雜環基  $(C_1-C_{12})$  烷基亞磺醯基、雜環基  $(C_1-C_{12})$  烷基磺醯基、 $(C_3-C_6)$  環烷基  $(C_1-C_{12})$  烷硫基、 $(C_3-C_6)$  環烷基  $(C_1-C_{12})$  烷基亞磺醯基或  $(C_3-C_6)$  環烷基  $(C_1-C_{12})$  烷基磺醯基、式  $NR^{a(14)}R^{b(14)}$  基團, 其中  $R^{a(14)}$  與  $R^{b(14)}$  係獨立表示 H、 $(C_1-C_{12})$  烷基、 $(C_1-C_{12})$  烷基 C(O)、 $(C_1-C_{12})$  烷氧基 C(O), 或  $R^{a(14)}$  與  $R^{b(14)}$  和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶;

$R_{15}$  表示 H, OH, 其附帶條件是 OH 基團必須遠離 B 環 / 環系統中之任何雜原子至少 2 個碳原子,  $(C_1-C_{12})$  烷基, 視情況被氧插入及 / 或視情況被一或多個 OH、COOH 及  $COOR^e$  取代; 其中  $R^e$  表示芳基、環烷基、雜環基, 或  $(C_1-C_{12})$  烷基, 視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代; 再者,  $R_{15}$  表示芳基、雜環基、一

或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基磺醯基或式NR<sup>a(15)</sup>R<sup>b(15)</sup>基團，其中R<sup>a(15)</sup>與R<sup>b(15)</sup>係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基C(O)，或R<sup>a(15)</sup>與R<sup>b(15)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

R<sub>16</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>16</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基或雜環基；

R<sub>17</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>17</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基或雜環基；

R<sub>18</sub>表示(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>18</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基或雜環基；



Y 表示亞胺基 (-NH-) 或為不存在；

$R^c$  表示亞胺基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 次烷亞胺基，或未經取代或經單取代或多取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 次烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 酮基次烷基，其中任何取代基係各個別且獨立地選自 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基、羧基、羧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、芳基、雜環基、硝基、氰基、鹵基 (F、Cl、Br、I)、羥基、 $NR^{a(R^c)}R^{b(R^c)}$ ，其中  $R^{a(R^c)}$  與  $R^{b(R^c)}$  個別且互相獨立地表示氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基，或  $R^{a(R^c)}$  與  $R^{b(R^c)}$  和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

$R_{19}$  表示 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基；

$R^d$  表示 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 環烷基、芳基或雜環基，且任一個此等基團視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子及/或一或多個下列基團取代，OH、CN、NO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷氧基 C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷氧基、鹵素取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基、芳基、芳氧基、雜環基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷硫基、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基亞磺醯基、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基磺醯基、雜環基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷硫基、雜環基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基亞磺醯基、雜環基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基磺醯基或式  $NR^{a(R^d)}R^{b(R^d)}$  基團，其中  $R^{a(R^d)}$  與  $R^{b(R^d)}$  係獨立表示 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)

烷基 C(O)，或  $R^a(R^d)$  與  $R^b(R^d)$  和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

X 表示單鍵、亞胺基 (-NH-)、亞甲基 (-CH<sub>2</sub>-)，亞胺基亞甲基 (-CH<sub>2</sub>-NH-)，其中碳係連接至 B-環/環系統，亞甲基亞胺基 (-NH-CH<sub>2</sub>-)，其中氮係連接至 B-環/環系統，且在此等基團中之任何碳及/或氮可視情況被 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基取代；再者，X 可表示基團 (-CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>，其中 n= 2-6，其視情況為不飽和及/或被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基之中；且

B 為單環狀或雙環狀 4 至 11-員雜環/環系統，包含一或多個氮，及視情況選用之一或多個選自氧或硫之原子，該氮係連接至吡啶-環(根據式 I)，而再者，B-環/環系統係連接至 X，在另一個其位置上，取代基 R<sub>14</sub> 與 R<sub>15</sub> 係連接至 B 環/環系統，其方式係致使無四級銨化合物被形成(藉由此等連接)；

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯。

2. 如請求項1之化合物，其中；

$R_2$ 表示H、CN、 $\text{NO}_2$ ， $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者， $R_2$ 表示視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基；再者， $R_2$ 表示 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、羥基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基C(O)、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷硫基C(O)、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基C(S)、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基C(O)、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷氧基、芳基、芳基C(O)、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基C(O)、雜環基、雜環基C(O)、雜環基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基C(O)、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基亞磺醯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基磺醯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷硫基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基亞磺醯基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基磺醯基、雜環基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷硫基、雜環基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基亞磺醯基、雜環基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基磺醯基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基亞磺醯基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基磺醯基或式 $\text{NR}^{\text{a}(2)}\text{R}^{\text{b}(2)}$ 基團，其中 $\text{R}^{\text{a}(2)}$ 與 $\text{R}^{\text{b}(2)}$ 係獨立表示H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基C(O)，或 $\text{R}^{\text{a}(2)}$ 與 $\text{R}^{\text{b}(2)}$ 和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

再者， $\text{R}_1 + \text{R}_2$ 一起(伴隨著來自吡啶環之兩個碳)可形成5-員或6-員環內酯；

$\text{R}_3$ 表示H、CN、 $\text{NO}_2$ 、鹵素(F、Cl、Br、I)， $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基，

視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵原子取代；再者， $R_3$ 表示視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代之 $(C_1-C_6)$ 烷氧基；再者， $R_3$ 表示 $(C_3-C_6)$ 環烷基、羥基 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基C(O)、 $(C_1-C_6)$ 烷硫基C(O)、 $(C_1-C_6)$ 烷基C(S)、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基C(O)、 $(C_3-C_6)$ 環烷氧基、芳基、芳基C(O)、芳基 $(C_1-C_6)$ 烷基C(O)、雜環基、雜環基C(O)、雜環基 $(C_1-C_6)$ 烷基C(O)、 $(C_1-C_6)$ 烷基亞磺醯基、 $(C_1-C_6)$ 烷基磺醯基、 $(C_1-C_6)$ 烷硫基、 $(C_3-C_6)$ 環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基 $(C_1-C_6)$ 烷硫基、芳基 $(C_1-C_6)$ 烷基亞磺醯基、芳基 $(C_1-C_6)$ 烷基磺醯基、雜環基 $(C_1-C_6)$ 烷硫基、雜環基 $(C_1-C_6)$ 烷基亞磺醯基、雜環基 $(C_1-C_6)$ 烷基磺醯基、 $(C_3-C_6)$ 環烷基 $(C_1-C_6)$ 烷硫基、 $(C_3-C_6)$ 環烷基 $(C_1-C_6)$ 烷基亞磺醯基、 $(C_3-C_6)$ 環烷基 $(C_1-C_6)$ 烷基磺醯基或式 $NR^{a(3)}R^{b(3)}$ 基團，其中 $R^{a(3)}$ 與 $R^{b(3)}$ 係獨立表示H、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基C(O)，或 $R^{a(3)}$ 與 $R^{b(3)}$ 和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

$R_6$ 表示 $(C_1-C_6)$ 烷基，視情況被氧插入(其附帶條件是任何此種氧必須遠離連接 $R_6$ 基團之酯-氧至少1個碳原子)及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者， $R_6$ 表示 $(C_3-C_6)$ 環烷基、羥基 $(C_2-C_6)$ 烷基、芳基或雜環基；

$R_7$ 表示 $(C_1-C_6)$ 烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、

I) 原子取代；再者， $R_7$  表示  $(C_3-C_6)$  環烷基、羥基  $(C_1-C_6)$  烷基、芳基或雜環基；

$R_8$  表示 H， $(C_1-C_6)$  烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代；再者， $R_8$  表示  $(C_3-C_6)$  環烷基、羥基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_3-C_6)$  環烷氧基、芳基、雜環基、 $(C_1-C_6)$  烷基亞磺醯基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、 $(C_3-C_6)$  環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基  $(C_1-C_6)$  烷硫基、芳基  $(C_1-C_6)$  烷基亞磺醯基、芳基  $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基、雜環基  $(C_1-C_6)$  烷硫基、雜環基  $(C_1-C_6)$  烷基亞磺醯基、雜環基  $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基、 $(C_3-C_6)$  環烷基  $(C_1-C_6)$  烷硫基、 $(C_3-C_6)$  環烷基  $(C_1-C_6)$  烷基亞磺醯基或  $(C_3-C_6)$  環烷基  $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基；

$R_{14}$  表示 H，OH，其附帶條件是 OH 基團必須遠離 B 環 / 環系統中之任何雜原子至少 2 個碳原子， $(C_1-C_6)$  烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被一或多個 OH、COOH 及 COOR<sup>e</sup> 取代；其中 R<sup>e</sup> 表示芳基、環烷基、雜環基，或  $(C_1-C_6)$  烷基，視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代；再者， $R_{14}$  表示芳基、雜環基、一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、 $(C_3-C_6)$  環烷基、羥基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_3-C_6)$  環烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基亞磺醯基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、 $(C_3-C_6)$  環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基  $(C_1-C_6)$  烷硫基、芳基  $(C_1-C_6)$  烷基亞磺醯基、芳基  $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基、

雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基或式NR<sup>a(14)</sup>R<sup>b(14)</sup>基團，其中R<sup>a(14)</sup>與R<sup>b(14)</sup>係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基C(O)，或R<sup>a(14)</sup>與R<sup>b(14)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

R<sub>15</sub>表示H，OH，其附帶條件是OH基團必須遠離B環/環系統中之任何雜原子至少2個碳原子，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被一或多個OH、COOH及COOR<sup>e</sup>取代；其中R<sup>e</sup>表示芳基、環烷基、雜環基，或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代；再者，R<sub>15</sub>表示芳基、雜環基、一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基或式NR<sup>a(15)</sup>R<sup>b(15)</sup>基團，其中R<sup>a(15)</sup>與R<sup>b(15)</sup>係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基C(O)，或R<sup>a(15)</sup>與R<sup>b(15)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一

氮四環或氮丙啶；

$R_{16}$  表示  $(C_1-C_6)$  烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代；再者， $R_{16}$  表示  $(C_3-C_6)$  環烷基、羥基  $(C_2-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_3-C_6)$  環烷氧基、芳基或雜環基；

$R_{17}$  表示  $(C_1-C_6)$  烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代；再者， $R_{17}$  表示  $(C_3-C_6)$  環烷基、羥基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_3-C_6)$  環烷氧基、芳基或雜環基；

$R_{18}$  表示  $(C_1-C_6)$  烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子取代；再者， $R_{18}$  表示  $(C_3-C_6)$  環烷基、羥基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_3-C_6)$  環烷氧基、芳基或雜環基；且

$R^d$  表示  $(C_1-C_{10})$  烷基、 $(C_3-C_8)$  環烷基、芳基或雜環基，且任一個此等基團視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子及 / 或一或多個下列基團取代，OH、CN、 $NO_2$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $C(O)$ 、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、鹵素取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_6)$  環烷基、芳基、芳氧基、雜環基、 $(C_1-C_6)$  烷基亞磺醯基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、 $(C_3-C_6)$  環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基  $(C_1-C_6)$  烷硫基、芳基  $(C_1-C_6)$  烷基亞磺醯基、芳基  $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基、雜環基  $(C_1-C_6)$  烷硫基、雜環基  $(C_1-C_6)$  烷基亞磺醯基、雜環基  $(C_1-C_6)$  烷基磺醯基、 $(C_3-C_6)$  環烷基  $(C_1-C_6)$  烷硫基、 $(C_3-C_6)$  環烷基  $(C_1-C_6)$  烷基亞磺醯基、 $(C_3-C_6)$  環烷基

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基或式NR<sup>a</sup>(R<sup>d</sup>)R<sup>b</sup>(R<sup>d</sup>)基團，其中R<sup>a</sup>(R<sup>d</sup>)與R<sup>b</sup>(R<sup>d</sup>)係獨立表示H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基C(O)，或R<sup>a</sup>(R<sup>d</sup>)與R<sup>b</sup>(R<sup>d</sup>)和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-[[[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

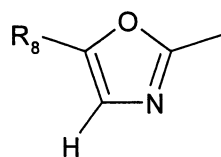
6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[[[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[[[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基]-5-氟基}菸鹼酸乙酯。

3. 如請求項2之化合物，其中；

R<sub>1</sub>表示R<sub>6</sub>OC(O)或基團gII，



(gII);

R<sub>2</sub>表示H、CN、NO<sub>2</sub>，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>2</sub>表示視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基；再者，R<sub>2</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基C(O)、



(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基 C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(S)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基 C(O)、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基、芳基 C(O)、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O)、雜環基、雜環基 C(O)、雜環基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O) 或式 NR<sup>a(2)</sup>R<sup>b(2)</sup>基團，其中 R<sup>a(2)</sup>與 R<sup>b(2)</sup>係獨立表示 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O)，或 R<sup>a(2)</sup>與 R<sup>b(2)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

R<sub>3</sub>表示 H、CN、NO<sub>2</sub>、鹵素(F、Cl、Br、I)，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵原子取代；再者，R<sub>3</sub>表示視情況被一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基；再者，R<sub>3</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基 C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(S)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基 C(O)、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基、芳基 C(O)、芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O)、雜環基、雜環基 C(O)、雜環基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基或式 NR<sup>a(3)</sup>R<sup>b(3)</sup>基團，其中 R<sup>a(3)</sup>與 R<sup>b(3)</sup>係獨立表示 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基 C(O)，或 R<sup>a(3)</sup>與 R<sup>b(3)</sup>和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

R<sub>8</sub>表示 H，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、I)原子取代；再者，R<sub>8</sub>表示(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷氧基、芳基或雜環基；

R<sub>14</sub>表示 H，OH，其附帶條件是 OH 基團必須遠離 B 環/環系統中之任何雜原子至少 2 個碳原子，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被一或多個 OH、COOH 及 COOR<sup>e</sup>

取代；其中  $R^e$  表示芳基、環烷基、雜環基，或  $(C_1-C_6)$  烷基，視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代；再者， $R_{14}$  表示芳基、雜環基、一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、 $(C_3-C_6)$  環烷基、羥基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_3-C_6)$  環烷氧基或式  $NR^{a(14)}R^{b(14)}$  基團，其中  $R^{a(14)}$  與  $R^{b(14)}$  係獨立表示 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基  $C(O)$ 、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $C(O)$ ，或  $R^{a(14)}$  與  $R^{b(14)}$  和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

$R_{15}$  表示 H，OH，其附帶條件是 OH 基團必須遠離 B 環/環系統中之任何雜原子至少 2 個碳原子， $(C_1-C_6)$  烷基，視情況被氧插入及/或視情況被一或多個 OH、COOH 及  $COOR^e$  取代；其中  $R^e$  表示芳基、環烷基、雜環基，或  $(C_1-C_6)$  烷基，視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代；再者， $R_{15}$  表示芳基、雜環基、一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子、 $(C_3-C_6)$  環烷基、羥基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_3-C_6)$  環烷氧基或式  $NR^{a(15)}R^{b(15)}$  基團，其中  $R^{a(15)}$  與  $R^{b(15)}$  係獨立表示 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基  $C(O)$ 、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $C(O)$ ，或  $R^{a(15)}$  與  $R^{b(15)}$  和氮原子一起表示六氫吡啶、四氫吡咯、一氮四環或氮丙啶；

$R^d$  表示  $(C_1-C_{10})$  烷基、 $(C_3-C_8)$  環烷基、芳基或雜環基，且任一個此等基團視情況被一或多個鹵素 (F、Cl、Br、I) 原子及/或一或多個下列基團取代，OH、CN、 $NO_2$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、經鹵基取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_6)$  環烷基、芳基、芳氧基、雜環基、 $(C_1-C_6)$  烷基亞磺醯基、

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、芳基硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基、雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞磺醯基或(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺醯基；

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-[(4-氟苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

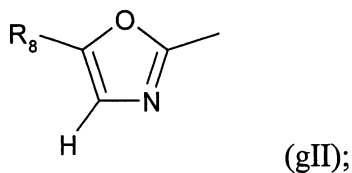
6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

4. 如請求項1之化合物，其中；

R<sub>1</sub>表示R<sub>6</sub>OC(O)或基團gII



R<sub>2</sub>表示H或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，視情況被氧插入及/或視情況被OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素(F、Cl、Br、

I) 原子取代；

$R_3$  表示 H；

$R_6$  表示  $(C_1-C_6)$  烷基，視情況被氧插入（其附帶條件是任何此種氧必須遠離連接  $R_6$  基團之酯-氧至少 2 個碳原子）及 / 或視情況被 OH、芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素（F、Cl、Br、I）原子取代；

$R_8$  表示 H， $(C_1-C_6)$  烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被芳基、環烷基、雜環基或一或多個鹵素（F、Cl、Br、I）原子取代；

$R_{14}$  表示 H，OH，其附帶條件是 OH 基團必須遠離 B 環 / 環系統中之任何雜原子至少 2 個碳原子， $(C_1-C_6)$  烷基，視情況被氧插入及 / 或視情況被一或多個 OH、COOH 及  $COOR^e$  取代；其中  $R^e$  表示芳基、環烷基、雜環基，或  $(C_1-C_6)$  烷基，視情況被一或多個鹵素（F、Cl、Br、I）原子、OH、芳基、環烷基及雜環基取代；

$R_{15}$  表示 H；

$R^d$  表示  $(C_1-C_{10})$  烷基、 $(C_3-C_6)$  環烷基、芳基或雜環基，且任一個此等基團視情況被一或多個鹵素（F、Cl、Br、I）原子及 / 或一或多個下列基團取代，CN、 $NO_2$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、經鹵基取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、芳基及芳氧基；且

X 表示單鍵、亞胺基 (-NH-)、亞甲基 (-CH<sub>2</sub>-) 或亞胺基亞甲基 (-CH<sub>2</sub>-NH-)；且

B 為單環狀 4 至 7-員雜環 / 環系統，包含一或多個氮，及

視情況選用之一或多個選自氧或硫之原子，該氮係連接至吡啶-環(根據式I)，而再者，B-環/環系統係連接至X，在另一個其位置上，取代基 $R_{14}$ 與 $R_{15}$ 係連接至B環/環系統，其方式係致使無四級銨化合物被形成(藉由此等連接)；其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為3-吡啶羧酸，5-氰基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或6-(4-[(4-氰基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氰基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氰基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或5-氰基-2-(三氟甲基)-6-(4-[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或6-[4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基]-5-氰基菸鹼酸乙酯。

5. 如請求項1之化合物，其中；

$R_1$  為乙氧羰基；

$R_2$  係選自包括H、甲基及三氟甲基；

$R_3$  為H；

$R_4$  係選自包括溴基、氯基及氰基；

Z表示O(氧)或S(硫)；

$R_6$  為乙基；

$R_8$  為乙基；

$R_{14}$  係選自包括H與羧乙基；

$R_{15}$  為 H；

$R^c$  係選自不存在或一種基團，包括亞甲基 ( $-\text{CH}_2-$ )、甲基亞甲基 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ )、二甲基亞甲基 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ )、次乙基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、亞胺基 ( $-\text{NH}-$ )、羰基 ( $-\text{CO}-$ ) 及 1-羧基-次乙基；

$R^d$  係選自包括正-辛基、2-苯基-環丙基、苯基、2-甲基苯基、3-甲氧羰基-苯基、2-甲氧基-5-甲基-苯基、4-甲氧基-2-甲基-苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧苯基、3-甲氧苯基、4-甲氧苯基、4-丁氧基-苯基、2,6-二甲氧基-苯基、3-硫基甲基-苯基、4-硫基甲基-苯基、2-乙基-6-異丙基-苯基、2-氟基-5-甲基-苯基、3-氟基-5-(三氟甲基)-苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-氟基-3-硝基-苯基、3,4-二氟苯基、(二氟甲氧基)-苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、5-氟基-2,4-二甲氧基-苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-氯基苯基、2-乙氧苯基、4-乙氧苯基、3-硝基苯基、2-甲基-3-硝基苯基、3,5-二硝基苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,4,5-三氯-苯基、4,5-二甲基-2-硝基-苯基、4-(二甲胺基)-苯基、2-異丙基苯基、4-異丙基苯基、3-異丙烯基苯基、2-苯基-苯基、4-苯氧基-苯基、2-萘基、3-萘基、2-噻吩基、5-氟基-2-噻吩基及 1,3-苯并二氧伍圓烯-5-基；

X 表示單鍵、亞胺基 ( $-\text{NH}-$ )、亞甲基 ( $-\text{CH}_2-$ ) 或亞胺基亞甲基 ( $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ )；且

B 係選自包括 1,4-次二氮七圓烷-1-基、4-次六氮吡啶-1-基、4-次六氮吡啶-1-基、3-次一氮四圓-1-基，且取代基  $R_{14}$  與  $R_{15}$  係連接至 B 環/環系統，其方式係致使無四級銨化合

物被形成(藉由此等連接);

其附帶條件是, 該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸, 5-氟基-6-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-, 乙酯, 或

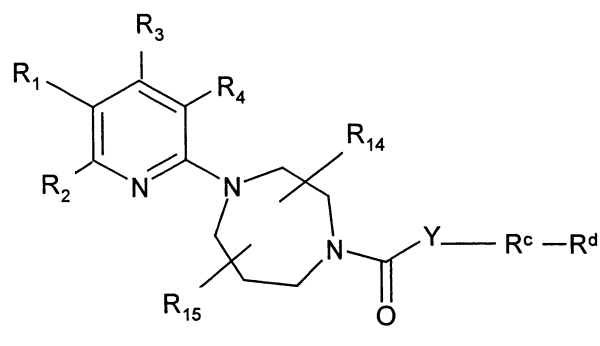
6-(4-[[[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯, 或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯, 或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[[[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯, 或

6-{4-[[[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基]-5-氟基}菸鹼酸乙酯。

6. 如請求項 1-5 中任一項之化合物, 其具有式 (Ia):



其附帶條件是, 該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸, 5-氟基-6-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-, 乙酯, 或

6-(4-[[[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯, 或

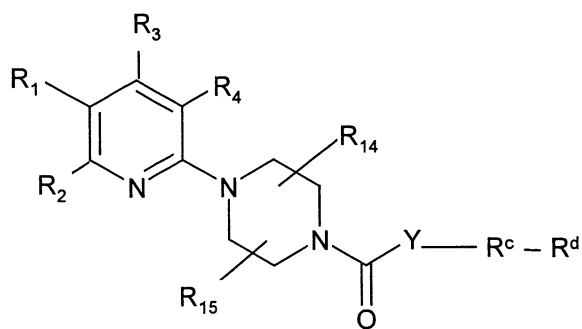
6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼

酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

7. 如請求項 1-5 中任一項之化合物，其具有式 (Ib)：



(Ib)

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-{[(4-氯苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

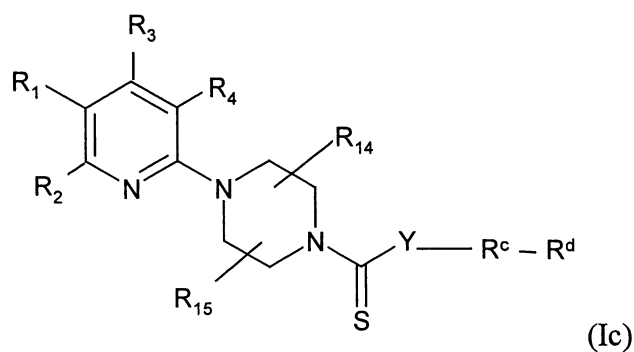
6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

8. 如請求項 1-5 中任一項之化合物，其具有式 (Ic)：





其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為  
3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六  
吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

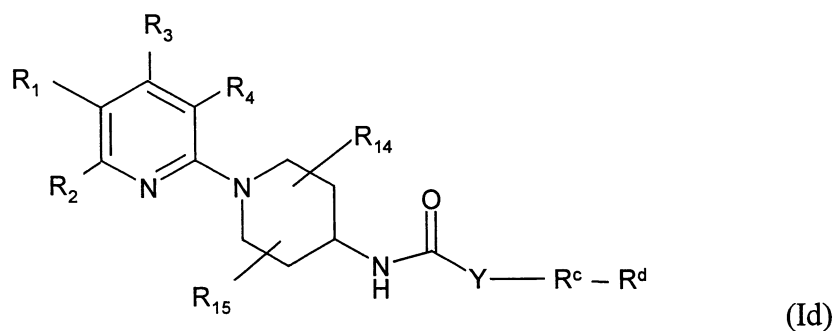
6-(4-[[[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氟吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲  
基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氟吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼  
酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[[[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六  
吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[[[4-第三-丁基苯基]胺甲醯基}六氟吡啶-1-基]-5-氟基菸  
鹼酸乙酯。

9. 如請求項 1-5 中任一項之化合物，其具有式 (Id)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為  
3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六  
吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

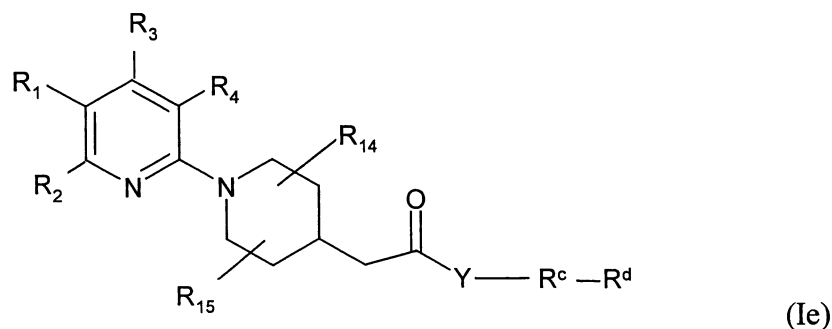
6-(4-{{(4-氯苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基}菸鹼酸乙酯，或

6-{{4-[[4-第三-丁基苯基]胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

10. 如請求項 1-5 中任一項之化合物，其具有式 (Ie)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為 3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-{{[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基}-1-六氫吡啶基}-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

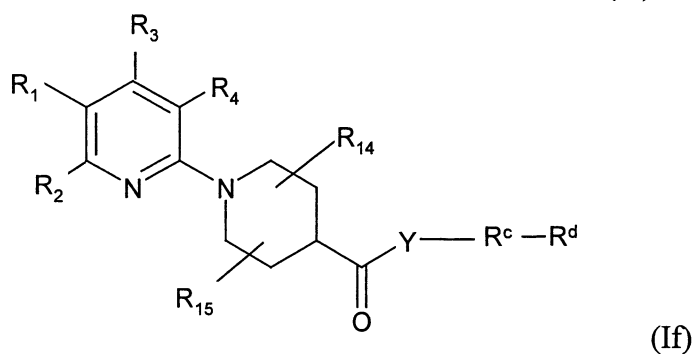
6-(4-{{(4-氯苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基}菸鹼酸乙酯，或

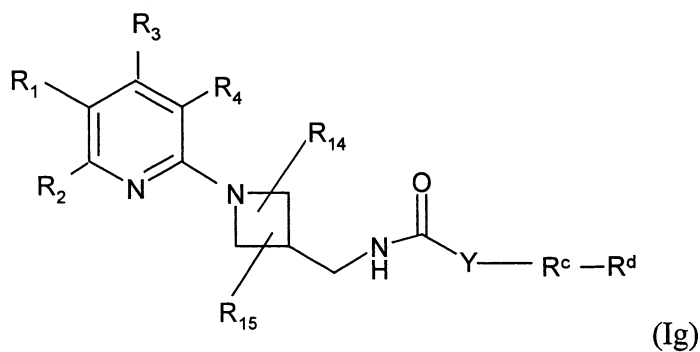
6-{{4-[[4-第三-丁基苯基]胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

11. 如請求項 1-5 中任一項之化合物，其具有式 (If)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為 3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或 6-(4-[[4-氟苯基]胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或 6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或 5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或 6-[4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基]-5-氟基菸鹼酸乙酯。

12. 如請求項 1-5 中任一項之化合物，其具有式 (Ig)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為 3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫

吡啶基]-2-(三氟甲基)-, 乙酯, 或

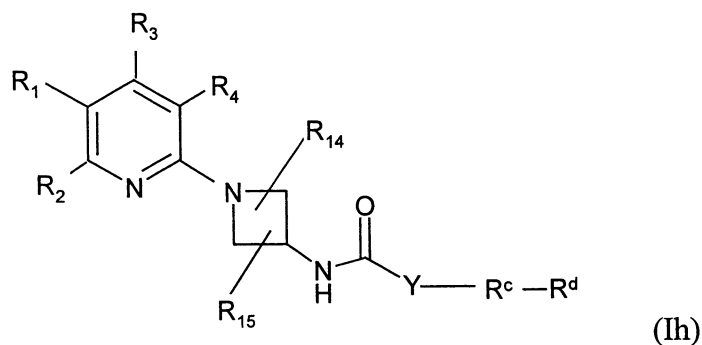
6-(4-[[4-(4-氯苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯, 或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯, 或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[[3-(三氟甲基)苯基]胺甲鹽基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯, 或

6-{4-[[4-(第三-丁基苯基)胺甲鹽基}六氫吡啶-1-基]-5-氟基}菸鹼酸乙酯。

13. 如請求項 1-5 中任一項之化合物, 其具有式 (Ih):



其附帶條件是, 該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸, 5-氟基-6-[4-[[1,1-二甲基乙基]胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-, 乙酯, 或

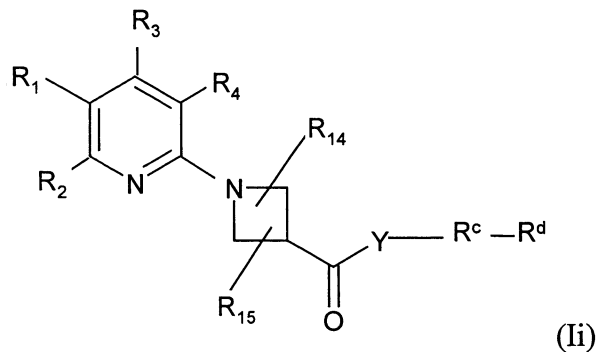
6-(4-[[4-(4-氯苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯, 或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯, 或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[[3-(三氟甲基)苯基]胺甲鹽基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯, 或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯。

14. 如請求項 1-5 中任一項之化合物，其具有式 (Ii)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為 3-吡啶羧酸，5-氯基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-{[(4-氯苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氯基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯。

15. 如請求項 1-5 中任一項之化合物，其中  $R_1$  表示  $R_6OC(O)$

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為 3-吡啶羧酸，5-氯基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-{[(4-氯苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氯基-2-(三氟甲

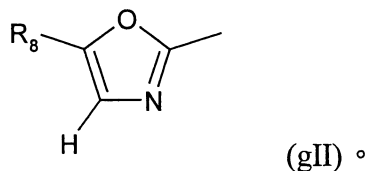
基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

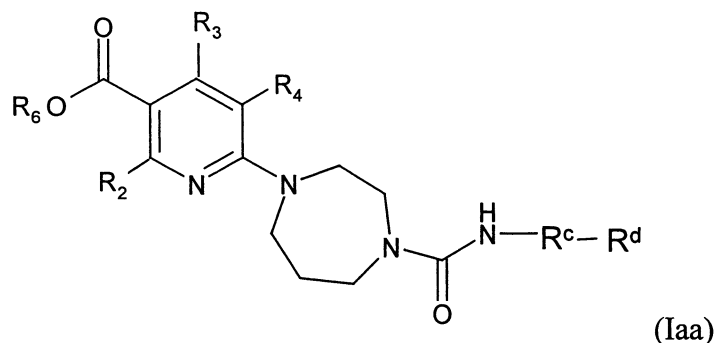
5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

16. 如請求項 1-5 中任一項之化合物，其中  $R_1$  表示基團 gII



17. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Iaa)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

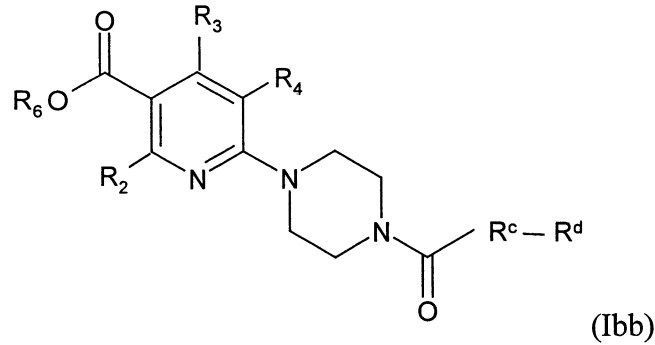
6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫

吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯。

18. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Ibb)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為 3-吡啶羧酸，5-氯基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

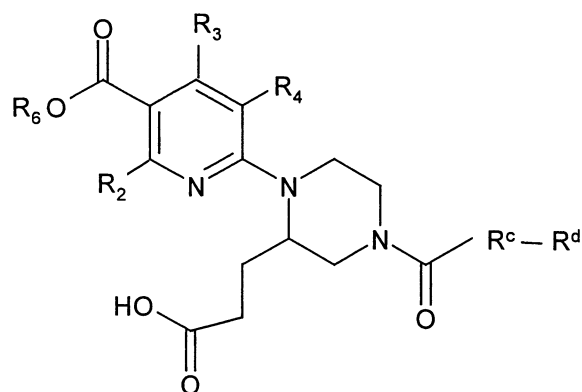
6-(4-[[4-氯苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氯基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯。

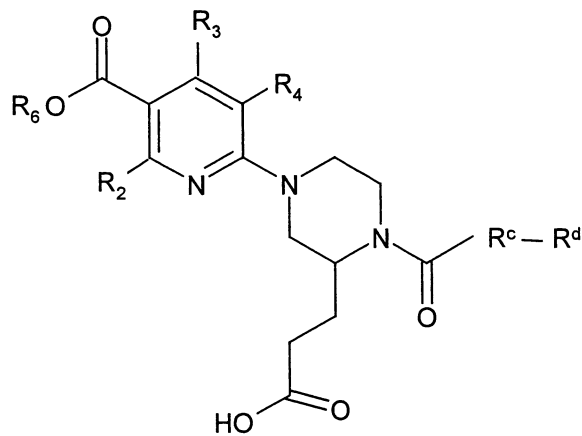
19. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Ibc)：



(Ibc)

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為  
 3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫  
 吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或  
 6-(4-[[[(4-氟苯基)胺基]羰基]六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲  
 基)菸鹼酸乙酯，或  
 6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼  
 酸乙酯，或  
 5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[[[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]六氫  
 吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯，或  
 6-{4-[[[4-第三-丁基苯基]胺甲醯基]六氫吡啶-1-基]-5-氟基菸  
 鹼酸乙酯。

20. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Ibd)：



(Ibd)

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為



3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

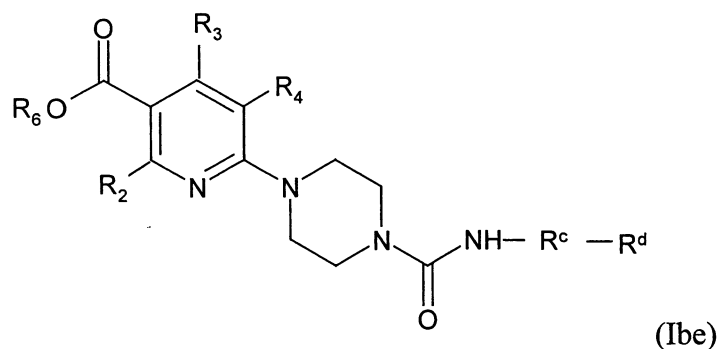
6-(4-[(4-氯苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

21. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Ibe)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-[(4-氯苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

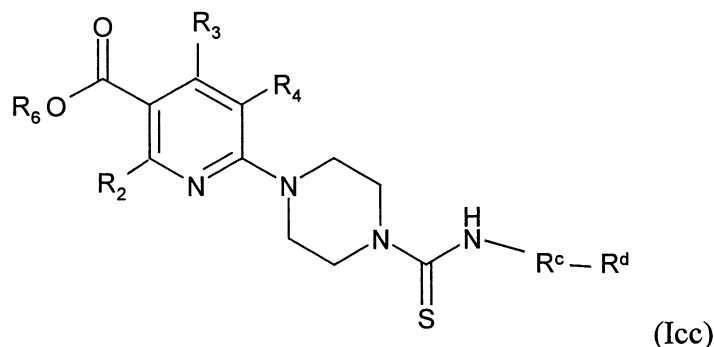
6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫

吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯。

22. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Icc)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為 3-吡啶羧酸，5-氯基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

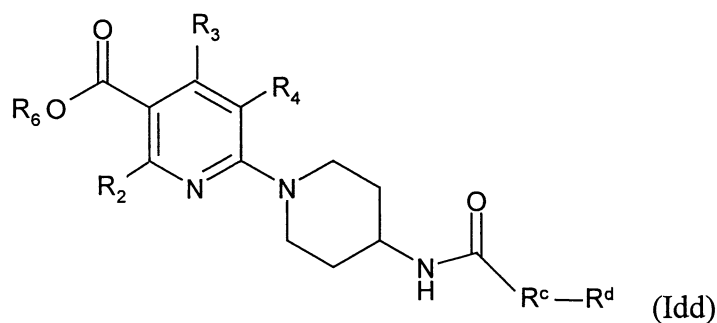
6-(4-[(4-氯苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氯基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

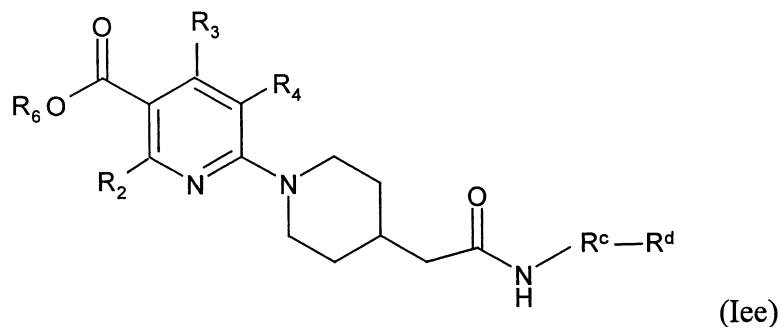
6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯。

23. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Idd)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為  
 3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六  
 吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或  
 6-(4-[(4-氯苯基)胺基]羰基)六吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲  
 基)菸鹼酸乙酯，或  
 6-[4-(苯胺基羰基)六吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼  
 酸乙酯，或  
 5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六  
 吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或  
 6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六吡啶-1-基}-5-氟基菸  
 鹼酸乙酯。

24. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Iee)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為  
 3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六  
 吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或  
 6-(4-[(4-氯苯基)胺基]羰基)六吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲

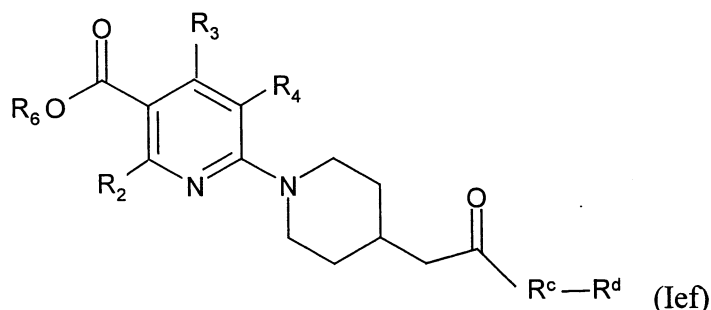
基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

25. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Ief)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

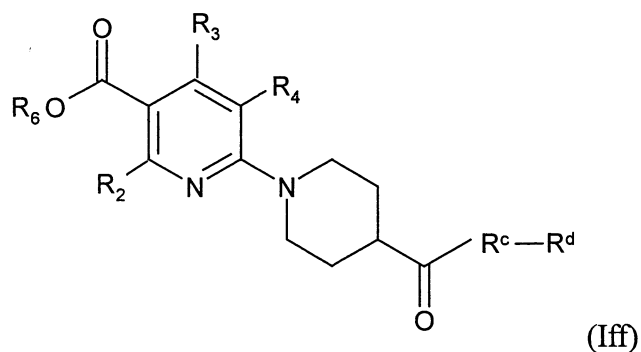
6-(4-{[(4-氯苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

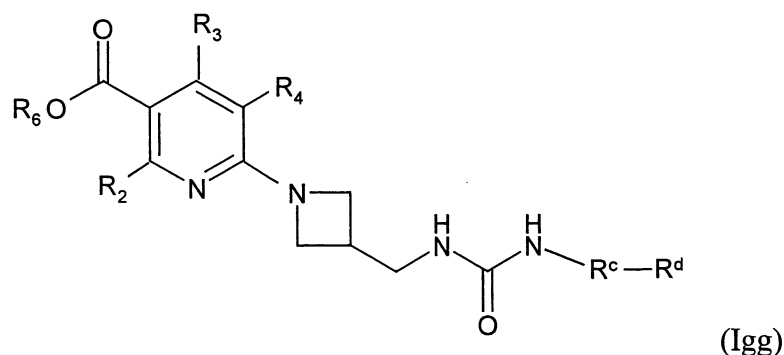
6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

26. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Iff)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為  
 3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫  
 吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或  
 6-(4-[[[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲  
 基)菸鹼酸乙酯，或  
 6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼  
 酸乙酯，或  
 5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[[[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫  
 吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯，或  
 6-{4-[[4-第三-丁基苯基]胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸  
 鹼酸乙酯。

27. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Igg)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為  
 3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫  
 吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

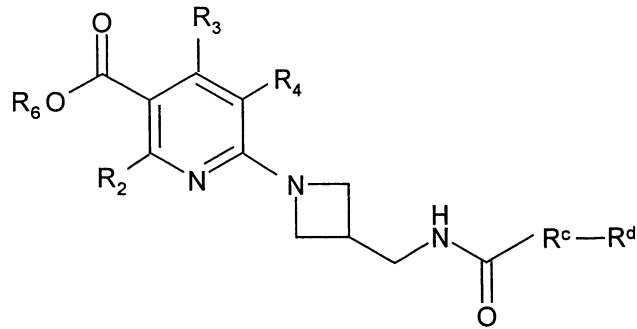
6-(4-[[4-氯苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

28. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Igh)：



(Igh)

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為 3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[[1,1-二甲基乙基]胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-[[4-氯苯基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

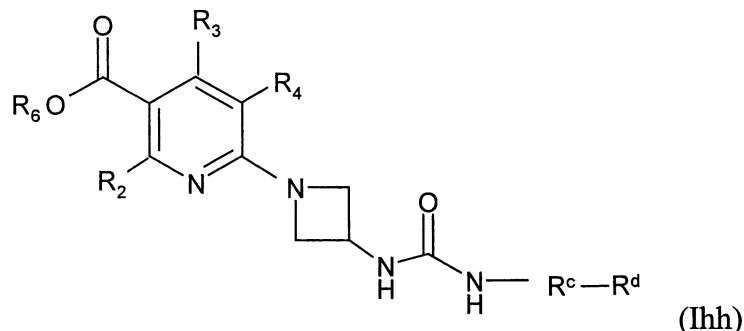
6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸

鹼酸乙酯。

29. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Ihh)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

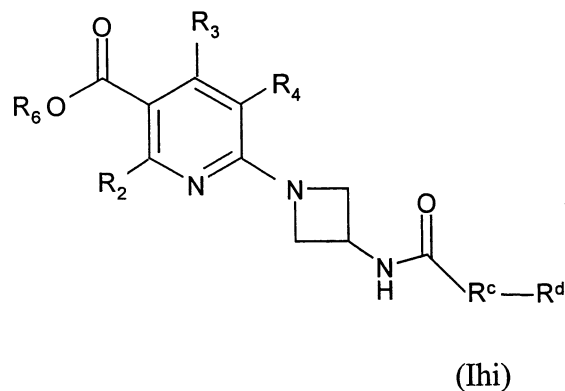
6-(4-[(4-氟苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-[[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基]六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

30. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Ihi)：



其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

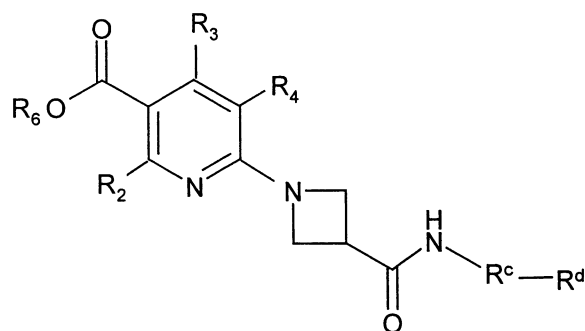
6-(4-[[[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

31. 如請求項 15 之化合物，其具有式 (Iii)：



(Iii)

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-[[[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

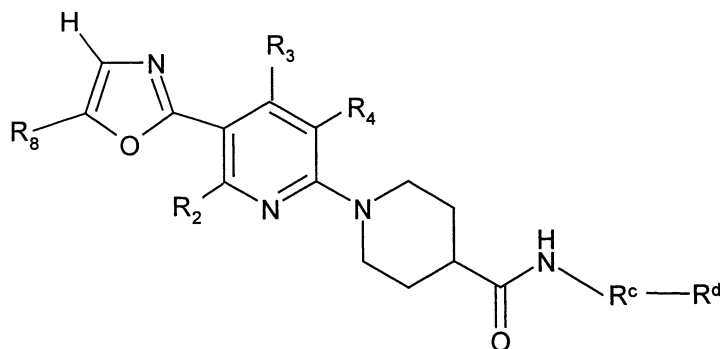
6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或



5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

32. 如請求項 16 之化合物，其具有式 (Ij)：



(Ij)

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為

3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-{[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

33. 如請求項 1 之化合物，其係選自：

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基菸鹼酸乙酯

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-溴基菸鹼酸乙酯

3-{4-(苯胺基羰基)-1-[3-氯基-5-(乙氧羰基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{(3,4-二氯苄基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{(3,4-二氯苄基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{(2-甲苄基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{(4-氟基苄基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{(3-甲苄基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{(4-甲苄基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{(3-甲氧苄基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-{4-[(2-萘基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}菸鹼酸乙酯

6-(4-{(3-溴苄基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氯基菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-[4-({[4-(甲硫基)苄基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-[4-({[3-(甲硫基)苄基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]

菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{{(3,5-二硝基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)

菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{{(2-甲氧基-5-甲基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶

-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{{(3-甲基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼

酸乙酯

5-氯基-6-(4-{{(4-氯苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸

乙酯

5-氯基-6-(4-{{(3,5-二氯苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)菸

鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{{(2-異丙基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)菸

鹼酸乙酯

5-氯基-6-[4-({[(1S)-1-苯基乙基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]

菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-[4-({[(1S)-1-(1-萘基)乙基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-

基]菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-{4-[(1-萘基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-{{(4-甲基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼

酸乙酯

5-氯基-6-(4-{{(2-甲基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-基)菸鹼

酸乙酯

5-氯基-6-(4-{{(2,6-二甲氧基苯基)胺基}羰基}六氫吡啶-1-

基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-{(2-甲氧基-5-甲基苯基)胺基}羰基)六氫吡啶  
-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-{(2-異丙基苯基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-  
基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-{(4-甲基苯基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三  
氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-{(3-甲基苯基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三  
氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-{(1S)-1-苯基乙基}胺基}羰基)六氫吡啶-1-  
基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-{(2-乙氧基苯基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三  
氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-(4-{(2-氯苯基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟  
甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-{(2-甲苄基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟  
甲基)菸鹼酸乙酯

6-(4-{(2-氯苄基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟  
甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-{(4-氟基苄基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三  
氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-{(1R,2R)-2-苯基環丙基}胺基}羰基)六氫吡啶  
-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-{(3-甲苄基)胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟  
甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[4-甲苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[3,4-二氯苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[3-甲氧苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[2-氟基-5-甲基苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-(4-[[3-氯苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-([2-(2-噻吩基)乙基]胺基)羰基}六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[3-氟苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[2-甲氧苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-{4-[(苄胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-(4-[[5-氟基-2,4-二甲氧苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[3-硝基苄基]胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-([3-氟基-5-(三氟甲基)苄基]胺基)羰基}六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-({[3-(甲硫基)苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-({[3-氟基苄基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-{4-[(2-萘基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-(4-({[3-溴苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-(4-({[4-溴苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-(4-({[2-溴苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-({[1-(3-異丙烯基苯基)-1-甲基乙基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-({[2-甲基-3-硝基苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-{4-[(2-噻吩基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-({[3-氟苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-({[3,5-二氟苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-({[2-甲基-3-硝基苯基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-{4-[(聯苯-2-基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(3,4-二氯苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-([1-(3-異丙烯基苯基)-1-甲基乙基]胺基)羰基]六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(4-苯氧基苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(4-甲氧基苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

3-{1-(苯胺基羰基)-4-[3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸

6-{4-[(苯胺基羰基)胺基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯

6-{3-[(苯胺基羰基)胺基]一氮四環-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯

6-(3-[(苯胺基羰基)胺基]甲基)一氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

6-[3-([(苄胺基)羰基]胺基)甲基]一氮四環-1-基]-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

6-{3-[(苯胺基羰基)胺基]一氮四環-1-基}-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

6-(3-([(苄胺基)羰基]胺基)一氮四環-1-基)-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

6-{4-[(苯甲醯胺基)碳硫羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯

5-氟基-2-甲基-6-(3-[[[苯乙醯基)胺基]甲基]-一氮四環-1-基)菸鹼酸乙酯

6-[4-(2-苄胺基-2-酮基乙基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

6-{4-[2-(苄胺基)-2-酮基乙基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

苯丙胺酸, N-[[1-[3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-甲基-2-吡啶基]-3-一氮四環基]羰基]-

5-氟基-6-(4-[[[2,4,5-三氟苯基)胺基]羰基]六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

6-{4-[(1,3-苯并二氧五環烯-5-基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[[4-異丙基苯基)胺基]羰基]六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[[2-苄基乙基)胺基]羰基]六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-{4-[(苄胺基)羰基]-1,4-二氮七環烷-1-基}-5-氟基-2-甲基菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-({[(1R,2R)-2-苄基環丙基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[[3,4-二氟苯基)胺基]羰基]六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[[[2-甲基苯基)胺基]羰基]六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯



5-氟基-6-(4-[(4-乙氧苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-([4-(甲硫基)苄基]胺基)羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

6-[4-[(1,3-苯并二氧五環烯-5-基)胺基]羰基]六氫吡啶-1-基]-5-氟基菸鹼酸乙酯

3-[1-[(5-氟基-2-噻吩基)胺基]羰基]-4-[3-氟基-5-(乙氧羰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基]六氫吡啶-2-基}丙酸

5-氟基-6-(4-[(2,4-二氯苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(3-硝基苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(4-氟基-3-硝基苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-[4-([4-(二甲胺基)苄基]胺基)羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(4,5-二甲基-2-硝基苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(4-甲氧基-2-甲基苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氟基-6-(4-[(2-甲氧苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

6-(4-[(4-丁氧基苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基菸鹼酸乙酯

6-{4-[(苄胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-5-氯基菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-{4-[(辛基胺基)羰基]六氫吡啶-1-基}-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-[(2-苄基乙基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

6-[4-(苄胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氯基菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-[(2-乙基-6-異丙基苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-[4-({[3-(甲氧羰基)苄基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-[4-({[4-(二氟甲氧基)苄基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-[4-({[3-氯基-5-(三氟甲基)苄基]胺基}羰基)六氫吡啶-1-基]菸鹼酸乙酯

5-氯基-6-(4-[(2,6-二甲氧基苄基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯

N-苄基-1-[3-氯基-5-(5-乙基-1,3-噁唑-2-基)吡啶-2-基]六氫吡啶-4-羧醯胺；

及其藥學上可接受之鹽。

34. 如請求項 1-5 中任一項之化合物，其中；

$R_1$  為  $R_6$  OC(O)；

Z 為 O (氧)；

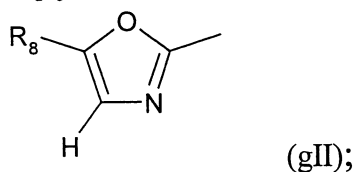
X 表示亞胺基 (-NH-)，亞甲基 (-CH<sub>2</sub>-)，亞胺基亞甲基 (-CH<sub>2</sub>-NH-)，其中碳係連接至 B-環/環系統，亞甲基亞胺基

(-NH-CH<sub>2</sub>-)，其中氮係連接至B-環/環系統，且在此等基團中之任何碳及/或氮可視情況被(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代；再者，X可表示基團(-CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>，其中n= 2-6，其視情況為不飽和及/或被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基之中；且

Y表示亞胺基(-NH-)或為不存在  
 其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為  
 3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或  
 6-(4-[(4-氟苯基)胺基]羰基)六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或  
 6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或  
 5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或  
 6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯。

35. 如請求項 1-5 中任一項之化合物，其中；

R<sub>1</sub> 表示 R<sub>7</sub>C(O)、R<sub>16</sub>SC(O)、R<sub>17</sub>S、R<sub>18</sub>C(S) 或基團 gII，



Z 為 O (氧)；

X 表示單鍵；

且 Y 表示亞胺基(-NH-)或為不存在

其附帶條件是，該化合物或其藥學上可接受之鹽不為  
3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫  
吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或

6-(4-[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲  
基)菸鹼酸乙酯，或

6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼  
酸乙酯，或

5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫  
吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或

6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸  
鹼酸乙酯。

36. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1-33 中任一項之化合  
物，且併用藥學上可接受之佐劑、稀釋劑及/或載劑。

37. 如請求項 1-5 與 33 中任一項之化合物，供使用於治療上。

38. 一種如請求項 1-35 中任一項之化合物或以下化合物於藥劑  
製造上之用途，該化合物為

3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫  
吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或 6-(4-[(4-氟苯基)胺基]羰基}  
六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或 6-[4-(苯  
胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙  
酯，或 5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯  
基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或 6-{4-[(4-第三-丁基苯基)  
胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯，

該藥劑係用於治療血小板聚集病症。

39. 一種如請求項 1-35 中任一項之化合物或以下化合物於藥劑製造上之用途，該化合物為

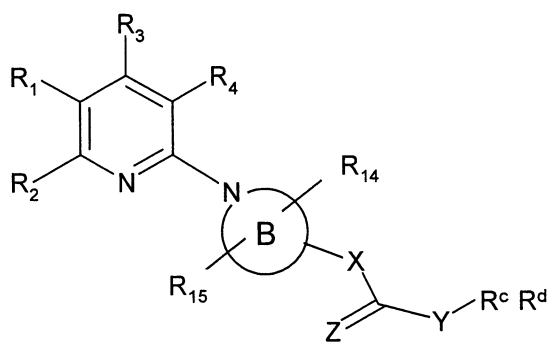
3-吡啶羧酸，5-氟基-6-[4-[(1,1-二甲基乙基)胺基]羰基]-1-六氫吡啶基]-2-(三氟甲基)-，乙酯，或 6-(4-{[(4-氟苯基)胺基]羰基}六氫吡啶-1-基)-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或 6-[4-(苯胺基羰基)六氫吡啶-1-基]-5-氟基-2-(三氟甲基)菸鹼酸乙酯，或 5-氟基-2-(三氟甲基)-6-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基)菸鹼酸乙酯，或 6-{4-[(4-第三-丁基苯基)胺甲醯基]六氫吡啶-1-基}-5-氟基菸鹼酸乙酯，  
該藥劑係用於抑制 P2Y<sub>12</sub> 受體。

## 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：



式 (I)