



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201629034 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：104139775

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/10 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/10 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D413/06 (2006.01)

C07D413/10 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/06 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/4155(2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/513 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

(30)優先權：2014/11/27 英國

1421085.0

(71)申請人：卡爾維斯塔製藥有限公司(英國) KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED
(GB)

英國

(72)發明人：伊凡斯 大衛 麥可 EVANS, DAVID MICHAEL (GB)；戴維 羅貝卡 路易斯
DAVIE, REBECCA LOUISE (GB)；愛德華茲 漢娜 喬伊 EDWARDS, HANNAH
JOY (GB)；賀森 西門 汀貝 HODGSON, SIMON TEANBY (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 127 頁

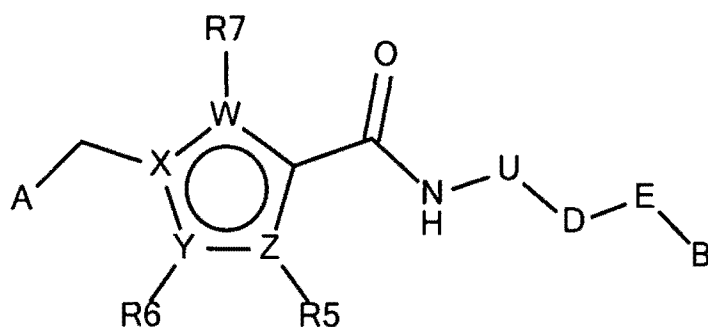
(54)名稱

新穎的酶抑制劑

NEW ENZYME INHIBITORS

(57)摘要

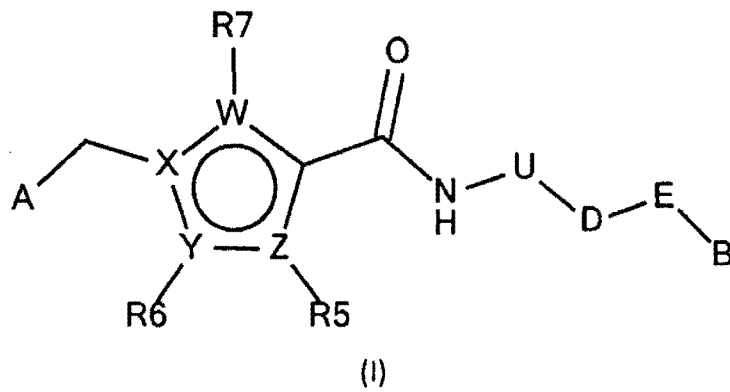
本發明提供式(I)化合物，



(I)

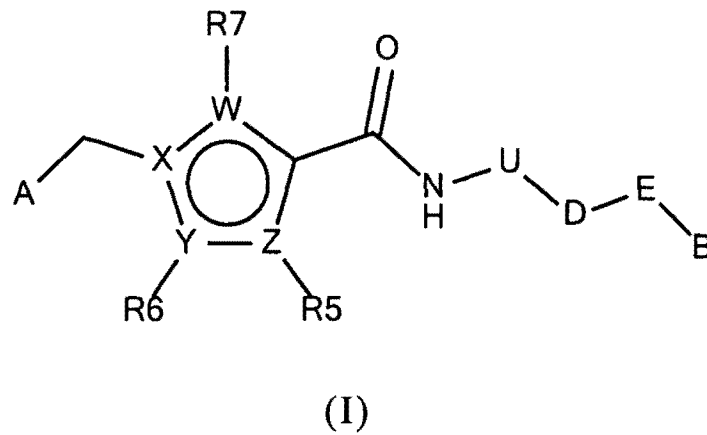
包含該等化合物之組合物；該等化合物在療法中(例如在治療或預防牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀中)之用途；及用該等化合物治療患者之方法；其中 R5、R6、R7、A、B、U、D、E、W、X、Y 及 Z 如本文所定義。

The present invention provides compounds of formula (I):



compositions comprising such compounds; the use of such compounds in therapy (for example in the treatment or prevention of a disease or condition in which plasma kallikrein activity is implicated); and methods of treating patients with such compounds; wherein R5, R6, R7, A, B, U, D, E, W, X, Y and Z are as defined herein.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：104139175.

※ 申請日：104.11.27.

※IPC 分類：

C07D 401/10, 401/14, 403/10, 409/14 (2006.01)

413/06, 413/10, 413/14, 405/14 (2006.01)

417/06, 417/14 (2006.01)

【發明名稱】

新穎的酶抑制劑

NEW ENZYME INHIBITORS

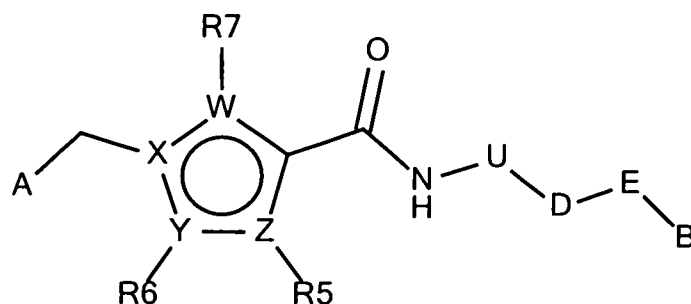
A61K 31/416, 31/427, 31/455 (2006.01)

31/4479, 31/501, 31/506 (2006.01)

31/513, 31/5377 (2006.01)

【中文】

本發明提供式(I)化合物，

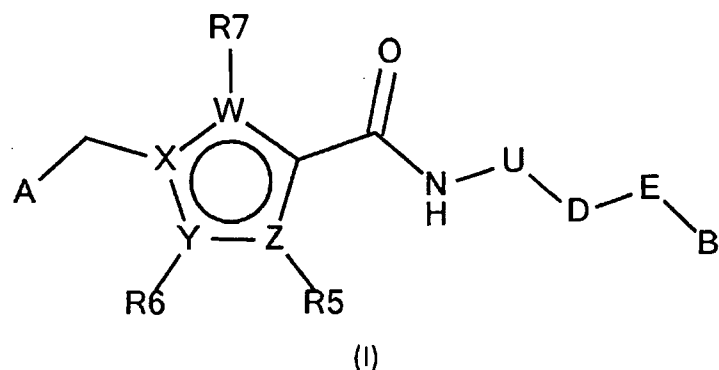


(I)

包含該等化合物之組合物；該等化合物在療法中(例如在治療或預防牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀中)之用途；及用該等化合物治療患者之方法；其中R5、R6、R7、A、B、U、D、E、W、X、Y及Z如本文所定義。

【英文】

The present invention provides compounds of formula (I):



compositions comprising such compounds; the use of such compounds in therapy (for example in the treatment or prevention of a disease or condition in which plasma kallikrein activity is implicated); and methods of treating patients with such compounds; wherein R5, R6, R7, A, B, U, D, E, W, X, Y and Z are as defined herein.

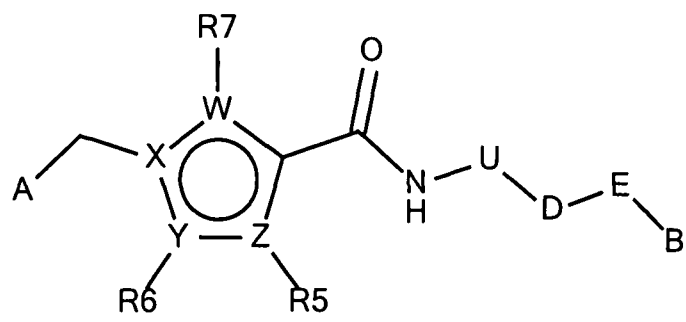
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

新穎的酶抑制劑

NEW ENZYME INHIBITORS

本發明係關於作為血漿激肽釋放素之抑制劑的酶抑制劑，且係關於含有此類抑制劑之醫藥組合物及此類抑制劑之用途。

【先前技術】

本發明之雜環衍生物為血漿激肽釋放素之抑制劑且具有多中治療應用，特定言之應用於治療與糖尿病性視網膜病變及糖尿病黃斑水腫關聯之視網膜血管滲透性。

血漿激肽釋放素為可自激肽原釋放激肽之胰蛋白酶狀絲胺酸蛋白酶(參見 K. D. Bhoola 等人，「Kallikrein-Kinin Cascade」，Encyclopedia of Respiratory Medicine, 第483-493頁；J. W. Bryant等人，「Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters」 Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry, 7, 第234-250頁，2009；K. D. Bhoola 等人，Pharmacological Rev., 1992, 44, 1；及 D. J. Campbell, 「Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides」，Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000, 33, 665-677)。其為內源性凝血級聯之必需成員，儘管其在此級聯中之作用不涉及緩激肽之釋放或酵素分裂。血漿前激肽釋放素由單一基因編碼且在肝臟中合成。其由肝細胞分泌為非活性血漿前激肽釋放素，該前激肽釋放素以與高分子量激肽原結合

之雜二聚體複合物形式在血漿中循環，其經活化以產生活性血漿激肽釋放素。激肽為經由G蛋白質偶合之受體起作用的炎症之有效介體，且先前已研究激肽之拮抗劑(諸如緩激肽拮抗劑)為用於治療多種病症之潛在治療劑(F. Marceau及D. Regoli, *Nature Rev., Drug Discovery*, 2004, 3, 845-852)。

認為血漿激肽釋放素在多種發炎性病症中起一定作用。血漿激肽釋放素之主要抑制劑為絲胺酸蛋白酶抑制劑C1酯酶抑制劑。呈現有C1酯酶抑制劑遺傳缺乏症之患者罹患遺傳性血管性水腫(HAE)，其導致面、手、咽喉、胃腸道及生殖器之間歇性腫脹。在急劇發作期間形成之水泡含有較高水準之血漿激肽釋放素，其裂解高分子量激肽原，釋出緩激肽，導致血管滲透性增加。已顯示用大蛋白質血漿激肽釋放素抑制劑之治療藉由預防使血管滲透性增加的緩激肽之釋放來有效治療HAE (A. Lehmann 「Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery」 *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, 第1187-99頁)。

血漿激肽釋放素-激肽系統在患有晚期糖尿病性黃斑水腫的患者中異常多。最近已公佈血漿激肽釋放素在糖尿病性大鼠中促成視網膜血管功能障礙(A. Clermont等人 「Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats」 *Diabetes*, 2011, 60, 第1590-98頁)。此外，投與血漿激肽釋放素抑制劑ASP-440改善糖尿病性大鼠中之視網膜血管滲透性及視網膜血流量異常兩者。因此，血漿激肽釋放素抑制劑應具有作為減少與糖尿病性視網膜病變及糖尿病黃斑水腫關聯之視網膜血管滲透性的治療的效用。

全部與血漿激肽釋放素相關聯的糖尿病之其他併發症(諸如腦溢

血、腎病、心肌病及神經病變)亦可視為血漿激肽釋放素抑制劑之靶標。

先前已描述合成性及小分子血漿激肽釋放素抑制劑，例如由 Garrett等人(「Peptide aldehyde…」 *J. Peptide Res.* 52, 第62-71頁 (1998))、T. Griesbacher等人(「Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats」 *British Journal of Pharmacology* 137, 第 692-700 頁 (2002))、Evans (「Selective dipeptide inhibitors of kallikrein」 WO03/076458)、Szelke等人(「Kininogenase inhibitors」 WO92/04371)、D. M. Evans等人(*Immunopharmacology*, 32, 第 115-116 頁 (1996))、Szelke等人(「Kininogen inhibitors」 WO95/07921)、Antonsson等人(「New peptides derivatives」 WO94/29335)、J. Corte等人(「Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors」 WO2005/123680)、J. Stürzbecher等人(*Brazilian J. Med. Biol. Res* 27, 第 1929-34 頁 (1994))、Kettner等人(US 5,187,157)、N. Teno等人(*Chem. Pharm. Bull.* 41, 第 1079-1090 頁 (1993))、W. B. Young等人(「Small molecule inhibitors of plasma kallikrein」 *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, 第 2034-2036 頁 (2006))、Okada等人(「Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship」 *Chem. Pharm. Bull.* 48, 第1964-72頁 (2000))、Steinmetzer等人(「Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use」 WO08/049595)、Zhang等人(「Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors」 *Medicinal Chemistry* 2, 第545-553頁 (2006))、Sinha等人(「Inhibitors of plasma kallikrein」 WO08/016883)、Shigenaga等人(「Plasma Kallikrein

Inhibitors」 WO2011/118672) 及 Kolte 等人 (「 Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor」, British Journal of Pharmacology (2011), 162(7), 1639-1649) 所描述。另外，Steinmetzer 等人 (「 Serine protease inhibitors」 WO2012/004678) 描述作為人類纖維蛋白溶酶及血漿激肽釋放素之抑制劑的環化肽類似物。

迄今為止，尚無小分子合成血漿激肽釋放素抑制劑被批准用於醫學用途。已知技術中所描述之分子受到限制，諸如對相關酵素(諸如KLK1、凝血酶及其他絲胺酸蛋白酶)之不佳選擇性及不佳經口可用性。如對艾卡拉肽(Ecallantide)所報告，大蛋白質血漿激肽釋放素抑制劑存在過敏性反應之風險。因此，仍需要選擇性地抑制血漿激肽釋放素而不誘導全身性過敏反應且經口可用的化合物。此外，已知技術中之絕大多數分子的特徵為高度極性及可離子化之胍或脒官能性。熟知該等官能性對腸滲透性，且因此對經口可用性可具有限制性。舉例而言，已由 *Tamie J. Chilcote* 及 *Sukanto Sinha* (「 ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic Macular Edema」, ARVO 2012年5月6日-5月9日, 2012, Fort Lauderdale, Florida, 展示2240) 報告 ASP-440 (一種苯甲脒) 具有不佳經口可用性。進一步報告可藉由產生諸如 ASP-634 之前藥來改良吸收。然而，熟知前藥可能具有若干缺點，例如不佳化學穩定性及來自惰性載體或來自未預期代謝物之潛在毒性。在另一個報告中，主張吲哚醯胺為可能解決與具有不佳或不充分吸收、沈積、新陳代謝、分泌和毒性(ADME-tox)及物理化學特性之藥物關聯問題的化合物，儘管未呈現或主張針對血漿激肽釋放素之抑制(Griffioen 等人, 「Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases」, WO2010, 142801)。

BioCryst Pharmaceuticals Inc. 已報告發現經口可用之血漿激肽釋放

放素抑制劑BCX4161 (「BCX4161, An Oral Kallikrein Inhibitor: Safety and Pharmacokinetic Results Of a Phase 1 Study In Healthy Volunteers」, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 第133卷, 第2期, 增刊, 2014年2月, 第AB39頁及「A Simple, Sensitive and Selective Fluorogenic Assay to Monitor Plasma Kallikrein Inhibitory Activity of BCX4161 in Activated Plasma」, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 第133卷, 第2期, 增刊, 2014年2月, 第AB40頁)。然而, 人類劑量相對較大, 目前在概念驗證研究中以每日三次每次400 mg之劑量進行測試。

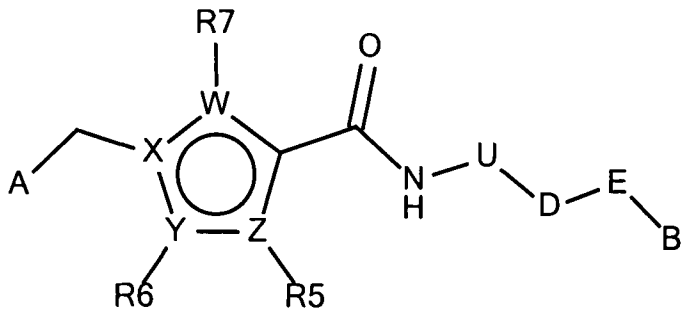
不以胍或脒官能基為特徵之血漿激肽釋放素抑制劑僅存在極少報告。一個實例為Brandl等人 (「N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein」 WO2012/017020), 其描述以胺基-吡啶官能基為特徵之化合物。在30 mg/kg及100 mg/kg之相對較高劑量下證明大鼠模型中之經口功效, 但未報告藥物動力學概況。因此, 尚不知道該等化合物是否將為臨床進展提供足夠經口可用性或功效。其他實例為Brandl等人 (「Aminopyridine derivatives as plasma kallikrein inhibitors」 WO2013/111107)及Flohr等人 (「5-membered heteroarylcarboxamide derivatives as plasma kallikrein inhibitors」 WO2013/111108)。然而, 此等文獻均未報告任何活體內資料, 且因此尚不知道該等化合物是否將為臨床進展提供足夠經口可用性或功效。另一實例為Allen等人「Benzylamine derivatives」 WO2014/108679。

因此, 仍需要開發新血漿激肽釋放素抑制劑, 其具有治療多種病症, 尤其減少與糖尿病性視網膜病變及糖尿病黃斑水腫關聯之視網膜血管滲透性的效用。較佳化合物將具有良好藥物動力學概況, 且尤其將適合作為經口遞送之藥物。

【發明內容】

本發明係關於一系列作為血漿激肽釋放素抑制劑之雜環衍生物。此等化合物展示對血漿激肽釋放素之良好選擇性且潛在地適用於治療視力視力受損、糖尿病性視網膜病變、黃斑水腫、遺傳性血管性水腫、糖尿病、胰臟炎、腦溢血、腎病、心肌病、神經病變、發炎性腸病、關節炎、炎症、敗血性休克、低血壓、癌症、成人呼吸窘迫症候群、播散性血管內凝血、心肺繞通手術及操作性手術後出血。本發明進一步係關於該等抑制劑之醫藥組合物、該等組合物作為治療劑之用途及使用此等組合物來治療之方法。

在第一態樣中本發明提供式I化合物



式(I)

其中

B為(CH₂)_n苯基，其中n為0或1且苯基經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、COOR₈、CONR₈R₉、OCF₃、CF₃及NR₈R₉；

或B為含有一個或兩個選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜環；該雜環可為芳族或非芳族的且經1至3個選自烷基、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、COOR₈、CONR₈R₉、OCF₃、CF₃及NR₈R₉之取代基取代；

D選自CH₂、CH烷基^b、C(烷基^b)₂及CO；且

U選自CH₂、CH烷基^b及C(烷基^b)₂；且

E選自NH、N烷基^b、CH₂及O；

或

U為CH；且

E為N；

其中U、D及E共同形成氮雜碳環的一部分；

W、X、Y及Z獨立地選自C、N、O及S，以使得含有W、X、Y及Z之環為五員芳族雜環；

R₅、R₆及R₇獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵基、OH、芳基、雜芳基、-NR₈R₉、CN、COOR₈、CONR₈R₉、-NR₈COR₉、CF₃及R₁₆；

A係選自芳基及雜芳基；

R₈及R₉獨立地選自H及烷基；

R₁₆為含碳3員、4員、5員或6員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族的且其可視情況含有1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子，其中該環系統R₁₆轉而視情況經選自烷基及側氧基之取代基取代；

烷基為具有至多10個碳原子(C₁-C₁₀)之直鏈飽和烴或具有3至10個碳原子(C₃-C₁₀)的分支鏈飽和烴；烷基可視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：(C₁-C₆)烷氧基、OH、CN、CF₃、COOR₁₀、CONR₁₀R₁₁、氟及NR₁₀R₁₁；

烷基^b為具有至多6個碳原子(C₁-C₆)之直鏈飽和烴或3與6個之間碳原子(C₃-C₆)的分支鏈飽和烴；烷基^b可視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：(C₁-C₆)烷氧基、OH、CN、CF₃及氟；

烷氧基為具有1至6個碳原子(C₁-C₆)的直鏈O-鍵聯之烴或具有3至6個碳原子(C₃-C₆)的分支鏈O-鍵聯之烴；烷氧基可視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、CF₃、COOR₁₀、

CONR10R11、氟及NR10R11；

氮雜碳環為5員或6員單環含碳環，其在環中包含一個或兩個氮原子，且其可視情況經側氧基取代；

芳基為苯基、聯苯基或萘基；芳基可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、亞甲二氧基、伸乙二氧基、OH、OCF₃、鹵基、CN、雜芳基、-(CH₂)₀₋₃-O-雜芳基、芳基^b、-O-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-雜芳基、-COOR10、-CONR10R11、-(CH₂)₀₋₃-NR10R11及CF₃；

芳基^b為苯基、聯苯基或萘基，其可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、-COOR10、-CONR10R11、CF₃及NR10R11；

雜芳基為5員、6員、9員或10員單環或雙環芳環，其在可能時含有1、2或3個獨立地選自N、NR8、S及O之環成員；雜芳基可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、OCF₃、鹵基、CN、芳基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、雜芳基^b、-COOR10、-CONR10R11、CF₃及-(CH₂)₀₋₃-NR10R11；

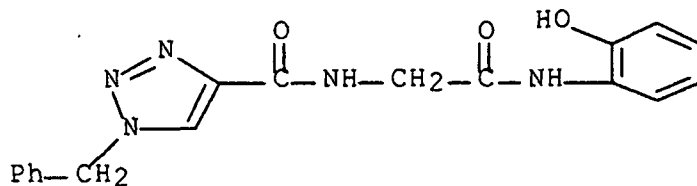
雜芳基^b為5員、6員、9員或10員單環或雙環芳環，其在可能時含有1、2或3個獨立地選自N、NR8、S及O之環成員；其中雜芳基^b可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、芳基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、-COOR10、-CONR10R11、CF₃及NR10R11；

R10及R11獨立地選自H、烷基^b、CONR14R15、COR17、芳基^b及雜芳基^b；或R10及R11連同其所連接之氮原子形成視情況含有選自N、S及O之額外雜原子之含碳4員、5員、6員或7員雜環，其可為飽和的或具有1或2個雙鍵而不飽和，且其可視情況經選自側氧基、烷基^b、烷氧基、OH、鹵基及CF₃之取代基單取代或二取代；

R14、R15及R17獨立地選自H或烷基^b；

及其互變異構體、異構體、立體異構體(包括其對映異構體、非對映異構體及外消旋及非外消旋混合物)、醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物；

其限制條件為式(I)化合物不為



在另一態樣中，本發明提供一種如本文所定義之式(I)化合物的前藥或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種如本文所定義之式(I)化合物的N-氧化物、或其前藥或醫藥學上可接受之鹽。

應理解本發明之某些化合物可以溶劑合物，例如水合物以及非溶劑合物形式存在。應理解本發明涵蓋所有該等溶劑化形式。

在另一態樣中，亦提供式(I)化合物，其中：

B選自苯基及吡啶基，各自經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、COOR₈、CONR₈R₉、OCF₃、CF₃及NR₈R₉；

U為CH₂；

D選自CH₂及CO；

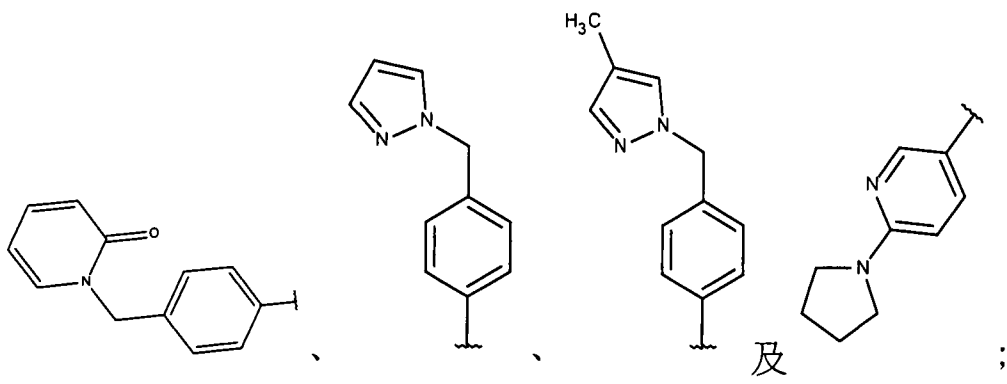
E選自NH、CH₂及O；

W為C且X、Y及Z獨立地選自C及N，以使得含有W、X、Y及Z之環為五員芳族雜環；

R₅及R₆獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、R₁₆、NR₈R₉及CF₃；其中R₅及R₆中之至少一者存在且不為H；

R₇選自H、烷基、R₁₆、NR₈R₉及CF₃；

A選自



其中，

烷基、烷氧基、R8及R9如上文所定義；

R16為環烷基；

環烷基為3與5個之間的碳原子之單環飽和烴；

及其互變異構體、異構體、立體異構體(包括其對映異構體、非對映異構體及外消旋及非外消旋混合物)、醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

在另一態樣中，亦提供式(I)化合物，其中：

B選自苯基及吡啶基，各自經1至3個選自以下之取代基取代：烷基^b、烷氧基、OH、鹵基、CN、COOR8、CONR8R9、OCF₃及CF₃；

U為CH₂；

D選自CH₂及CH烷基^b；

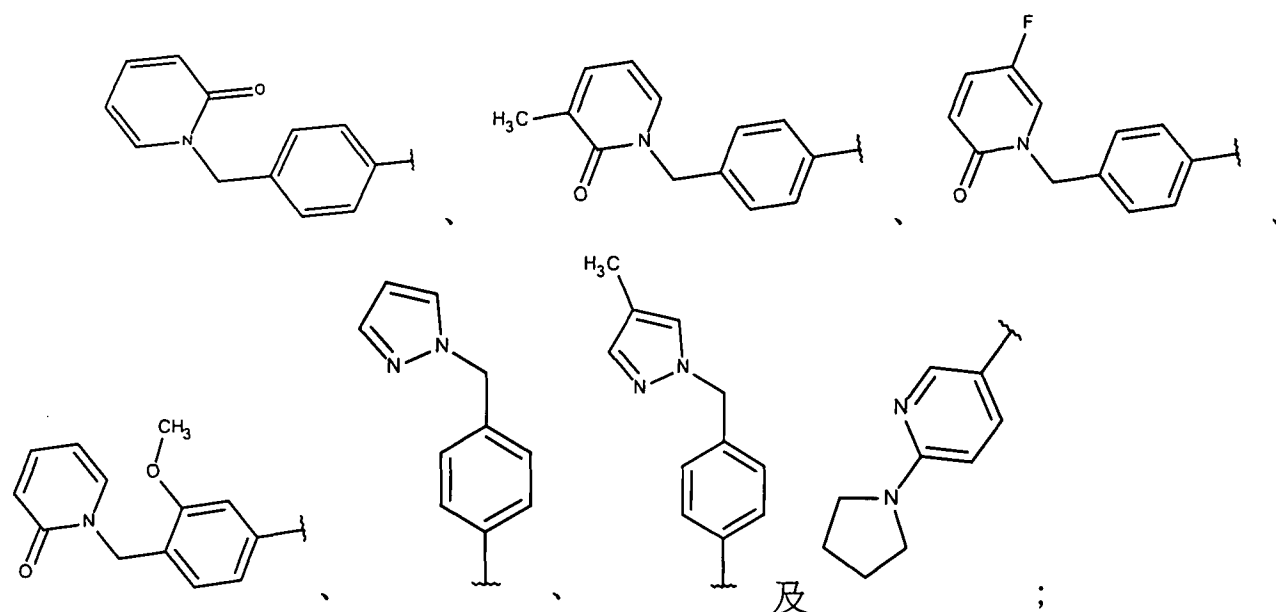
E選自NH、CH₂及O；

W為C且X、Y及Z獨立地選自C及N，以使得含有W、X、Y及Z之環為五員芳族雜環；

R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、R16、NR8R9及CF₃；其中R5及R6中之至少一者存在且不為H；

R7選自H、烷基、R16、NR8R9及CF₃；

A選自



其中，

烷基、烷基^b、烷氧基、R8及R9如上文所定義；

R16為環烷基；

環烷基為3與5個之間的碳原子之單環飽和烴；

及其互變異構體、異構體、立體異構體(包括其對映異構體、非對映異構體及外消旋及非外消旋混合物)、醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

上文所述之本發明之態樣亦可包含以下特徵：

- B為(CH₂)_n苯基，其中n為0或1且苯基經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、COOR8、CONR8R9、OCF₃、CF₃及NR8R9；或B為含有一個或兩個選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜環；該雜環可為芳族或非芳族的且經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、COOR8、CONR8R9、OCF₃、CF₃及NR8R9；其中烷基、烷氧基、R8及R9如上文所定義。

- B為(CH₂)_n苯基，其中n為0或1且苯基經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、鹵基、CN、COOR8、CONR8R9、OCF₃、

CF₃及NR₈R₉；或B為含有一個或兩個選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜環；該雜環可為芳族或非芳族的且經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、COOR₈、CONR₈R₉、OCF₃、CF₃及NR₈R₉；其中烷基、烷氧基、R₈及R₉如上文所定義。

- B為(CH₂)_n苯基，其中n為0或1且苯基經1至3個選自以下之取代基取代：烷基^b、烷氧基、OH、鹵基、CN、COOR₈、CONR₈R₉、OCF₃及CF₃；或B為含有一個或兩個選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜環；該雜環可為芳族或非芳族的且經1至3個選自以下之取代基取代：烷基^b、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、COOR₈、CONR₈R₉、OCF₃及CF₃；其中烷基^b、烷氧基、R₈及R₉如上文所定義。

- B為經1至3個選自烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、COOR₈、CONR₈R₉、OCF₃、CF₃及NR₈R₉之取代基取代之苯基；或B為含有一個或兩個選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜環；該雜環可為芳族或非芳族的且經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、COOR₈、CONR₈R₉、OCF₃、CF₃及NR₈R₉；其中烷基、烷氧基、R₈及R₉如上文所定義。

- B選自苯基、吡啶基、嘧啶酮、嘧啶、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、吡咯基、噻吩基及呋喃基，其各自在可能時經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、COOR₈、CONR₈R₉、OCF₃、CF₃及NR₈R₉；其中烷基、烷氧基、R₈及R₉如上文所定義。

- B選自苯基、吡啶基、嘧啶酮、嘧啶、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、吡咯基、噻吩基及呋喃基，其各

自經Cl取代基取代且在可能時視情況經1或2個選自以下之額外取代基取代：烷基、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、COOR8、CONR8R9、OCF₃、CF₃及NR8R9；其中烷基、烷氧基、R8及R9如上文所定義。

- B選自苯基、吡啶基、嘧啶酮、噻唑基、吡唑基、異噁唑基、噻吩基及呋喃基，其各自在可能時經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、COOR8、CONR8R9、OCF₃、CF₃及NR8R9；其中烷基、烷氧基、R8及R9如上文所定義。

- B選自苯基及吡啶基，其各自經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、COOR8、CONR8R9、OCF₃、CF₃及NR8R9；其中烷基、烷氧基、R8及R9如上文所定義。

- B選自苯基及吡啶基，其各自經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基及鹵基；其中烷基及烷氧基如上文所定義。

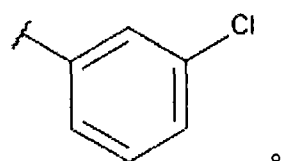
- B選自苯基及吡啶基，其各自經1至3個選自以下之取代基取代：烷基^b、烷氧基及鹵基；其中烷基^b及烷氧基如上文所定義。

B選自苯基及吡啶基，其各自經1至3個選自以下之取代基取代：甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、Cl及F。

- B選自經1至3個選自以下之取代基取代之苯基：甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、Cl及F。

- B選自經Cl取代之苯基，其中該苯基視情況經1或2個選自以下之額外取代基取代：甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、Cl及F。

- B為



- D選自CH₂、CH烷基^b、C(烷基^b)₂及CO；其中烷基^b如上文所定

義。

- D選自CH₂及CH烷基^b；其中烷基^b如上文所定義。
- U選自CH₂、CH烷基^b及C(烷基^b)₂；其中烷基^b如上文所定義。
- U為CH₂。
- E選自NH、N烷基^b、CH₂及O；其中烷基^b如上文所定義。
- E選自NH、CH₂及O。
- U為CH，E為N且U、D及E共同形成氮雜碳環的一部分；其中

氮雜碳環如上文所定義。

- D選自CH₂及CO；E選自NH、CH₂及O。
- D選自CH₂及CO且E選自NH、CH₂、S及O。
- D為CH₂或CH烷基^b，且E為O；其中烷基^b如上文所定義。
- D為CH₂或CHMe，且E為O。
- D為CO且E為NH。
- D為CH₂且E為CH₂。
- D為CH₂且E為O。

• W、X、Y及Z獨立地選自C、N、O及S，以使得含有W、X、Y及Z之環為五員芳族雜環。

• W、X、Y及Z獨立地選自C及N，以使得含有W、X、Y及Z之環為五員芳族雜環。

• W為C且X、Y及Z獨立地選自C及N，以使得含有W、X、Y及Z之環為五員芳族雜環。

• W、X、Y及Z獨立地選自C及N，以使得含有W、X、Y及Z之環選自吡咯、吡唑、咪唑、1,2,3-三唑及1,2,4-三唑。

• W、X、Y及Z獨立地選自C及N，以使得含有W、X、Y及Z之環選自吡唑及咪唑。

- W為C。

- X為N。
- W為C，X為N且Y及Z係選自C及N。
- W為C，X為N，Y為N且Z為C。
- W為C，X為N，Y為C且Z為N。

• R5、R6及R7獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵基、OH、芳基、雜芳基、-NR₈R₉、CN、COOR₈、CONR₈R₉、-NR₈COR₉、CF₃及R16；其中R₈、R₉及R16如上文所定義。

• R7為H且R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵基、OH、芳基、雜芳基、-NR₈R₉、CN、COOR₈、CONR₈R₉、-NR₈COR₉、CF₃及R16；其中R₈、R₉及R16如上文所定義。

• R5、R6及R7中之至少一者存在且獨立地選自烷基、烷氧基、鹵基、OH、芳基、雜芳基、-NR₈R₉、CN、COOR₈、CONR₈R₉、-NR₈COR₉、CF₃及R16；其中R₈、R₉及R16如上文所定義。

• R5、R6及R7獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、R16、烷氧基、-NR₈R₉及CF₃；其中R16為環烷基，其中環烷基為具有3至7個碳原子之單環飽和烴。

• R5、R6及R7獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、R16、NR₈R₉及CF₃；其中R₈及R₉為H；R16為環烷基，其中環烷基為具有3至7個碳原子之單環飽和烴；且視情況其中R5及R6中之至少一者存在且不為H。

• R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、R16、烷氧基、CN、NR₈R₉及CF₃；其中R16為環烷基且環烷基為具有3至6個碳原子之單環飽和烴。

• R7選自H、烷基、烷氧基、NH₂及CF₃；其中烷基及烷氧基如上文所定義。

- R7為H且R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、R16、NR8R9、CN及CF₃；其中R8及R9為H；且R16為環烷基，其中環烷基為3與5個之間的碳原子之單環飽和烴。

- R7為H且R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、甲基、CH₂OCH₃、R16、NH₂及CF₃；其中R16為環丙基；且其中R5及R6中之至少一者存在且不為H。

- R7為H，R6不存在且R5選自甲基、CH₂OCH₃、R16、NH₂及CF₃；其中R16為環丙基。

- R7為H，R6不存在且R5為CH₂OCH₃。

- R7為H，R6不存在且R5為NH₂。

- R16為含碳3、4、5或6員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族的且其可視情況含有1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子，其中該環系統R16轉而視情況經選自烷基及側氧基之取代基取代。

- R16為含碳3員、4員、5員或6員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族的且其可視情況含有1或2個選自N、O及S之雜原子，其中該環系統R16轉而視情況經選自甲基、乙基及側氧基之取代基取代。

- R16為環烷基，其中環烷基為具有3至7個碳原子之單環飽和烴。

- R16係選自噁唑、噻吩、環丙基、環丁基、吡咯啉基及嗎啉基，各自視情況經選自甲基及側氧基之取代基取代。

- R16選自環丙基、環丁基及環戊基。

- R16為環丙基。

- W為C，X為N，Y及Z係選自C及N，R7為H且R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、R16、NR8R9及CF₃；其中R8及R9為H且R16為環烷基，其中及環烷基為具有3至7個碳原子之單環飽和烴。

- W為C，X為N，Y為C，Z為N，R7為H，R5不存在且R6選自甲基、CH₂OCH₃、R16、NH₂及CF₃；其中R16為環丙基。

- W為C，X為N，Y為N，Z為C，R7為H，R6不存在且R5選自甲基、CH₂OCH₃、R16、NH₂及CF₃；其中R16為環丙基。

- A選自芳基及雜芳基，其各自視情況如上文所述經取代。

- A選自芳基及雜芳基，其各自如上文所述經取代。

- A選自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、異噁唑基、噁唑基、噻吩基、呋喃基，其各自經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、鹵基、CN、芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-雜芳基、-(CH₂)₀₋₃-NR₁₀R₁₁及CF₃；其中烷基、烷氧基、雜芳基、芳基^b、R₁₀及R₁₁如上文所定義。

- A選自苯基、嘧啶基及吡啶基，其各自經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、鹵基、CN、芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-雜芳基、CF₃及-(CH₂)₀₋₃-NR₁₀R₁₁；其中烷基、烷氧基、雜芳基、芳基^b、R₁₀及R₁₁如上文所定義。

- A選自苯基及吡啶基，其各自經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、鹵基、CN、芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-雜芳基、CF₃及-(CH₂)₀₋₃-NR₁₀R₁₁；其中烷基、烷氧基、雜芳基、芳基^b、R₁₀及R₁₁如上文所定義。

- A為吡啶基，其經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、鹵基、CN、芳基^b、雜芳基^b、CF₃及-NR₁₀R₁₁；其中烷基、烷氧基、芳基^b、R₁₀及R₁₁如上文所定義。

- A為經雜芳基^b或-NR₁₀R₁₁及視情況存在之1或2個獨立地選自烷鹵基及CF₃之額外取代基取代之吡啶基；其中烷基、雜芳基^b、R₁₀及R₁₁如上文所定義。

- A為經雜芳基^b或-NR₁₀R₁₁及視情況存在之1或2個獨立地選自

烷基、鹵基及CF₃之額外取代基取代之嘧啶基；其中烷基、雜芳基^b、R10及R11如上文所定義。

- A為經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：烷基、烷氧基、鹵基、-(CH₂)₁₋₃-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-雜芳基、CF₃及-(CH₂)₁₋₃-NR10R11；其中烷基、烷氧基、雜芳基、芳基^b、R10及R11如上文所定義。

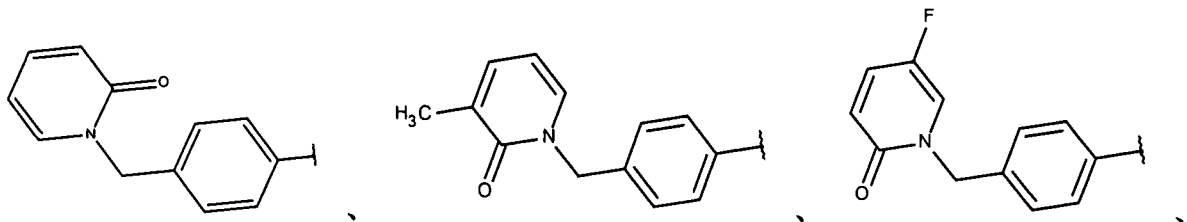
- A為經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：烷基、鹵基、-(CH₂)₁₋₃-雜芳基、CF₃及-(CH₂)₁₋₃-NR10R11；其中烷基、雜芳基、R10及R11如上文所定義。

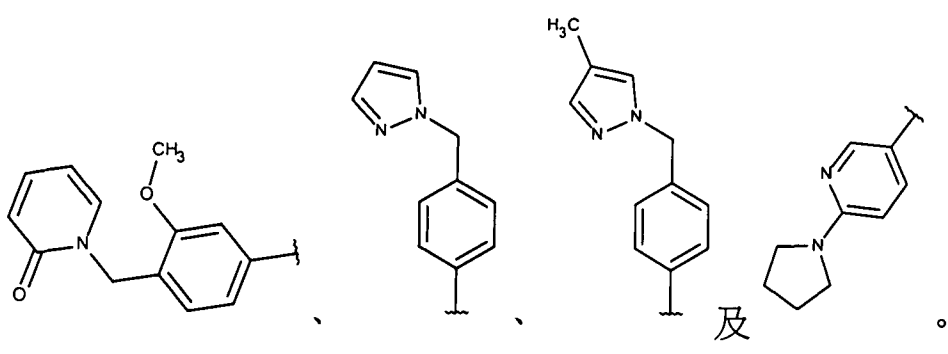
- A為經-(CH₂)₁₋₃-雜芳基或-(CH₂)₁₋₃-NR10R11及視情況存在之1或2個獨立地選自烷基、烷氧基、鹵基及CF₃之額外取代基取代之苯基；其中烷基、雜芳基、R10及R11如上文所定義。

- A為經-(CH₂)₁₋₃-雜芳基或-(CH₂)₁₋₃-NR10R11及視情況存在之1或2個獨立地選自烷基、鹵基及CF₃之額外取代基取代之苯基；其中烷基、雜芳基、R10及R11如上文所定義。

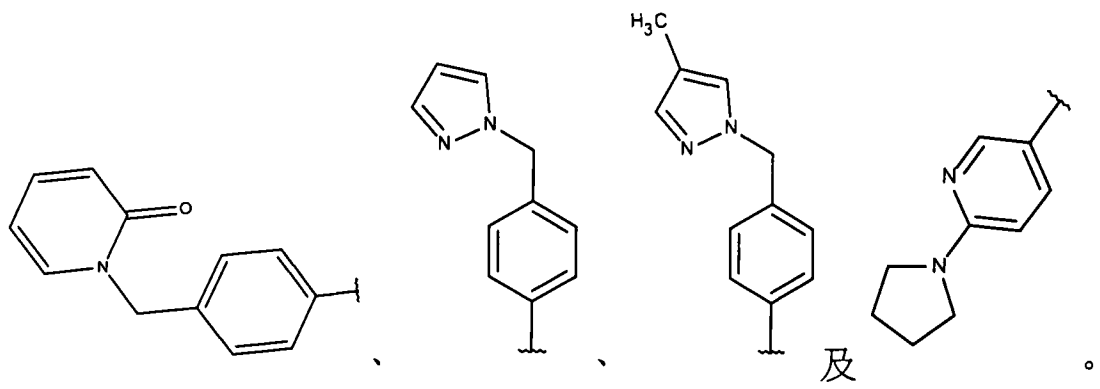
- A為經-(CH₂)₁₋₃-NR10R11及視情況存在之1或2個獨立地選自烷基、烷氧基、鹵基及CF₃之額外取代基取代之苯基；其中烷基、烷氧基、雜芳基、R10及R11如上文所定義。

- A選自：

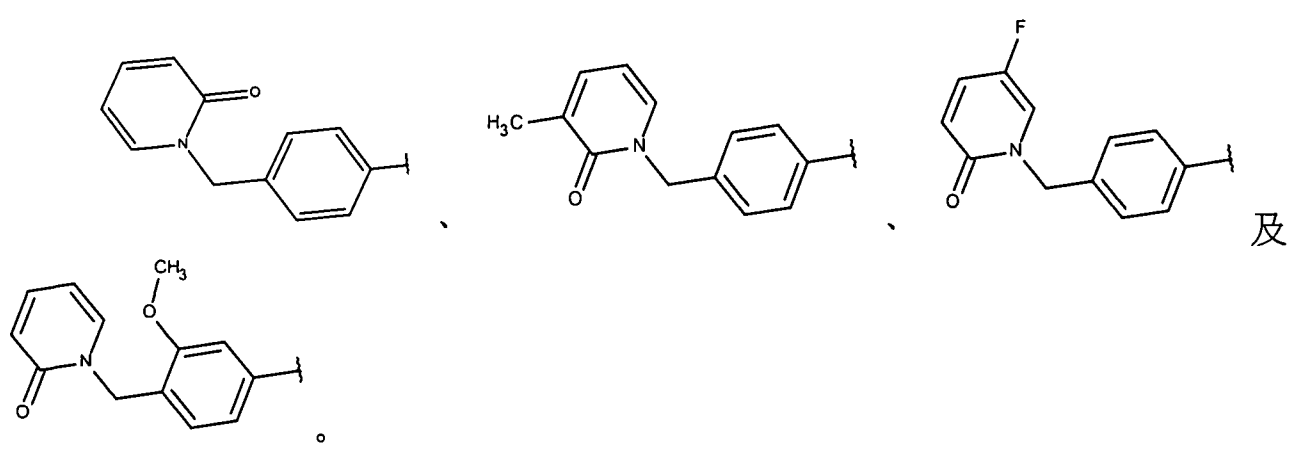




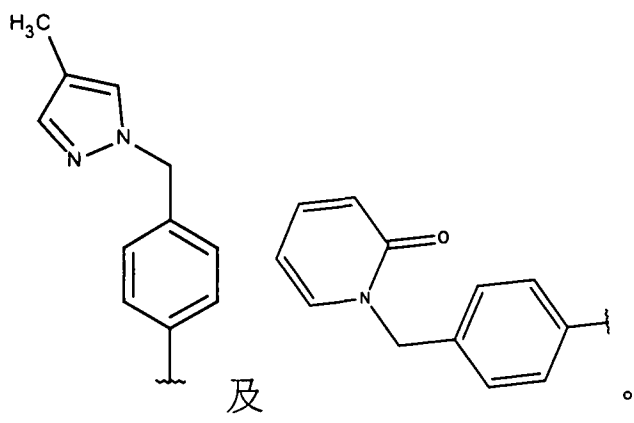
• A選自：



• A選自：

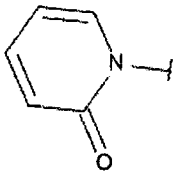


• A選自：



- R8及R9獨立地選自H及烷基。
- R8及R9獨立地選自H及甲基、乙基、正丙基及異丙基。

- R8及R9獨立地選自H及甲基。
- NR¹⁰R¹¹為



，其視情況經選自側氧基、烷基、烷氧基、OH、鹵基及CF₃之取代基單取代。

- R¹⁰及R¹¹獨立地選自H、烷基^b、芳基^b及雜芳基^b；或R¹⁰及R¹¹連同其所連接之氮原子形成視情況含有選自N、S及O之額外雜原子之含碳4員、5員、6員或7員雜環，其可為飽和的或具有1或2個雙鍵而不飽和，且其可視情況經選自以下之取代基單取代或二取代：側氧基、烷基^b、烷氧基、OH、鹵基及CF₃；其中烷基^b、烷氧基、芳基^b及雜芳基^b如上文所定義。

- R¹⁰及R¹¹獨立地選自H及烷基或R¹⁰及R¹¹連同其所連接之氮原子形成含碳4員、5員、6員或7員雜環，其可為飽和的或具有1或2個雙鍵而不飽和，且其可視情況經選自以下之取代基單取代或二取代：側氧基、烷基^b、烷氧基、OH、F及CF₃；其中烷基^b及烷氧基如上文所定義。

- R¹⁰及R¹¹獨立地選自H及烷基或R¹⁰及R¹¹連同其所連接之氮原子形成含碳5員或6員雜環，其可為飽和的或具有1或2個雙鍵而不飽和且其可視情況經選自側氧基、烷基^b、烷氧基、OH、F及CF₃之取代基單取代或二取代；其中烷基^b及烷氧基如上文所定義。

- R¹⁰及R¹¹獨立地選自H及烷基^b或R¹⁰及R¹¹連同其所連接之氮原子形成5員或6員含碳雜環，其可為飽和的或具有1或2個雙鍵而不飽和，且視情況可經側氧基、F、甲基或甲氧基取代；其中烷基^b如上文所定義。

- R¹⁰及R¹¹連同其所連接之氮原子形成6員含碳雜環，其可為飽

和的或具有1或2個雙鍵而不飽和，且視情況可經側氧基取代。

- R10及R11連同其所連接之氮原子形成含碳5員或6員飽和雜環。

- R10及R11獨立地選自H及C₁₋₆烷基；其中C₁₋₆烷基如上文所定義。

- R14及R15獨立地選自H及烷基^b。

- R14及R15獨立地選自H及甲基、乙基、正丙基及異丙基。

- R14及R15獨立地選自H及甲基。

- R14及R15為甲基。

- R17選自H及烷基^b。

- R17選自H及甲基、乙基、正丙基及異丙基。

- R17選自甲基、乙基、正丙基及異丙基。

- R17為異丙基。

本發明亦涵蓋(但不限於)列於以下之化合物：

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[2-(3-氯-苯氧基)-乙基]-醯胺；

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[(3-氯-苯胺甲醯基)-甲基]-醯胺；

2-{[3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基]甲醯胺基}-N-(2-氯苯基)乙醯胺；

2-{[3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基]甲醯胺基}-N-(4-氯苯基)乙醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-環丙基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(2-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(5-氯-2-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯-5-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯-5-甲氧基苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(5-氯-2-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯-4-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3,5-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(5-氯-2-氟基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯-5-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(二甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-氰基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

2-{[3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基]甲醯胺基}-N-(3-氯苯基)-N-甲基乙醯胺；

3-胺基-N-{2-[(3-氯苯基)(甲基)胺基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[3-(3-氯苯基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{2-[(5-氯吡啶-3-基)氧基]乙基}-2-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-2-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪啶-4-甲醯胺；

5-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

5-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-(1H-吡啶-5-基甲基)吡啶-4-甲醯胺；

5-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(吡咯啉-1-基)羰基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-{2-[(5-氯吡啶-3-基)氧基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[3-(5-氯-2-側氧基嘧啶-1-基)丙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)丙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[3-(4-氯吡啶-1-基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-{2-[(4-氯-1H-吡啶-3-基)氧基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{2-[(5-氯-1,3-噻唑-2-基)氧基]乙基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[3-(5-氯-1,2-噁唑-3-基)丙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{2-[(4-氯噻吩-2-基)硫基]乙基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{2-[(4-氯呋喃-2-基)硫基]乙基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{2-[(5-氯噻嗪-3-基)氧基]乙基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-{2-[(4-氯吡啶-2-基)胺基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-2,5-二甲基-1-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]吡咯-3-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[2-(吡咯啉-1-基)吡啶-4-基]甲基}吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(吡咯啉-1-基)羰基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[4-(2-側氧基吡啶-1-基)苯基]甲基}吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-2-基]甲基}吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-1-[(4-溴苯基)甲基]-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-1-[(3-溴苯基)甲基]-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[3-(1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡唑-4-甲醯胺；

4-[(3-胺基-4-{[2-(3-氯苯氧基)乙基]胺甲醯基}吡唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[4-(二甲基胺甲醯基)苯基]甲基}吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(哌啶-1-基)羰基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{4-(甲基胺甲醯基)苯基}甲基}吡唑-4-甲醯胺；

3-[(3-胺基-4-{{2-(3-氯苯氧基)乙基}胺甲醯基}吡唑-1-基)甲基]苯甲酸乙酯；

3-[(3-胺基-4-{{2-(3-氯苯氧基)乙基}胺甲醯基}吡唑-1-基)甲基]苯甲酸；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{3-(甲基胺甲醯基)苯基}甲基}吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{3-(二甲基胺甲醯基)苯基}甲基}吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{2-(吡唑-1-基)吡啶-4-基}甲基}吡唑-4-甲醯胺；

{{4-[(3-胺基-4-{{2-(3-氯苯氧基)乙基}胺甲醯基}吡唑-1-基)甲基]吡啶-2-基}(甲基)胺基)乙酸

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-{{(甲基胺甲醯基)甲基}胺基}吡啶-4-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺；

4-[(3-胺基-4-{{2-(3-氯苯氧基)乙基}胺甲醯基}吡唑-1-基)甲基]苯甲酸；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{3-[(吡咯啶-1-基)羰基]苯基}甲基}吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(4-苯氧基苯基)甲基]吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(6-苯基吡啶-2-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-{甲基[(甲基胺甲醯基)甲基]胺基}吡啶-4-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(嘧啶-2-基氧基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(3-側氧基嗎啉-4-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基哌啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(6-{[(甲基胺甲醯基)甲基]胺基}吡啶-3-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[4-(嘧啶-2-基)苯基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(N-甲基乙醯胺基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(4-{[(二甲基胺甲醯基)(甲基)胺基]甲基}苯基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(N,2-二甲基丙醯胺基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(3-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(4-{[甲基(吡啶-2-基)胺基]甲基}苯基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(4-甲基吡啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-1-[(3-苯甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[2-(吡啶-3-基)吡啶-4-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-(1H-吡啶-5-基甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(1-甲基吡啶-5-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)吡啶-4-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(2-側氧基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({3-甲氧基-4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-氟-6-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({2-氟-4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({5-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3,5-二甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3R)-1-(3-氯苯基)吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3R)-1-[(3-氯苯基)甲基]吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-[(3-氯苯基)甲基]吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3R)-1-(3-氯苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)-5-側氧基吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(4-氯吡啶-2-基)吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2R)-1-(3-氯苯氧基)丙-2-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2S)-1-(3-氯苯氧基)丙-2-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

(2S)-2-{{[3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基]甲醯胺基}-N-(3-氯苯基)-N-甲基丙醯胺；

(2R)-2-{{[3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基]甲醯胺基}-N-(3-氯苯基)-N-甲基丙醯胺；

3-胺基-N-[(2R/S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

本發明亦涵蓋(但不限於)列於以下之化合物：

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[2-(3-氯-苯氧基)-乙基]-醯胺；

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[(3-氯-苯胺甲醯基)-甲基]-醯胺]；

3-胺基-N-[(2S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺

2-{{3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基}甲醯胺基}-N-(2-氯苯基)乙醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-環丙基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(2-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(5-氯-2-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯-5-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(5-氯-2-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯-4-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3,5-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(5-氯-2-氰基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯-5-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(二甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-氰基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

2-{{3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基}甲醯胺基}-N-(3-氯苯基)-N-甲基乙醯胺；

3-胺基-N-{2-[(3-氯苯基)(甲基)胺基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[3-(3-氯苯基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-2-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪啶-4-甲醯胺；

5-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

5-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(吡咯啶-1-基)羰基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-{2-[(5-氯吡啶-3-基)氧基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[3-(4-氯吡啶-1-基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-{2-[(4-氯吡啶-2-基)胺基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-2,5-二甲基-1-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]吡咯-3-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(吡咯啶-1-基)羰基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[4-(2-側氧基吡啶-1-基)苯基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-1-[(4-溴苯基)甲基]-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-1-[(3-溴苯基)甲基]-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[3-(1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

4-[(3-胺基-4-{[2-(3-氯苯氧基)乙基]胺甲醯基}吡啶-1-基)甲基]苯甲酸甲酯；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[4-(甲基胺甲醯基)苯基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-[(3-胺基-4-{[2-(3-氯苯氧基)乙基]胺甲醯基}吡啶-1-基)甲基]苯甲酸乙酯；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[2-(吡啶-1-基)吡啶-4-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(4-苯氧基苯基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(6-苯基吡啶-2-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(嘧啶-2-基氧基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(3-側氧基嗎啉-4-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基哌啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(6-{[(甲基胺甲醯基)甲基]胺基}吡啶-3-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[4-(嘧啶-2-基)苯基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(N-甲基乙醯胺基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(4-{[(二甲基胺甲醯基)(甲基)胺基]甲基}苯基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(N,2-二甲基丙醯胺基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(3-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(4-{[甲基(吡啶-2-基)胺基]甲基}苯基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(4-甲基吡啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[2-(吡啶-3-基)吡啶-4-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)吡啶-4-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(2-側氧基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({3-甲氧基-4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-氟-6-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({2-氟-4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({5-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3R)-1-(3-氯苯基)吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3R)-1-[(3-氯苯基)甲基]吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-[(3-氯苯基)甲基]吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3R)-1-(3-氯苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)-5-側氧基吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(4-氯吡啶-2-基)吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2R)-1-(3-氯苯氧基)丙-2-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2S)-1-(3-氯苯氧基)丙-2-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

(2S)-2-{{3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基}甲醯胺基}-N-(3-氯苯基)-N-甲基丙醯胺；

(2R)-2-{{3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基}甲醯胺基}-N-(3-氯苯基)-N-甲基丙醯胺；

3-胺基-N-[(2R/S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

本發明亦涵蓋(但不限於)列於以下之化合物：

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[2-(3-氯-苯氧基)-乙基]-醯胺；

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[(3-氯-苯胺甲醯基)-甲基]-醯胺]；

3-胺基-N-[(2S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-環丙基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(5-氯-2-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯-5-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(5-氯-2-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯-4-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(5-氯-2-氰基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯-5-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(二甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-氰基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

2-{{3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基}甲醯胺基}-N-(3-氯苯基)-N-甲基乙醯胺；

3-胺基-N-{2-[(3-氯苯基)(甲基)胺基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[3-(3-氯苯基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-2-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪啶-4-甲醯胺

5-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-{2-[(4-氯吡啶-2-基)胺基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(3-側氧基嗎啉-4-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基哌啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(4-{{(二甲基胺甲醯基)(甲基)胺基}甲基}苯基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(3-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({3-甲氧基-4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({2-氟-4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({5-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3R)-1-[(3-氯苯基)甲基]吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3R)-1-(3-氯苯基)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)-5-側氧基吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2S)-1-(3-氯苯氧基)丙-2-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2R/S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

本發明亦涵蓋(但不限於)列於以下之化合物：

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(3-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({3-甲氧基-4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

本發明亦涵蓋(但不限於)列於以下之化合物：

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[2-(3-氯-苯氧基)-乙基]-醯胺；

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[(3-氯-苯胺甲醯基)-甲基]-醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-環丙基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(5-氯-2-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

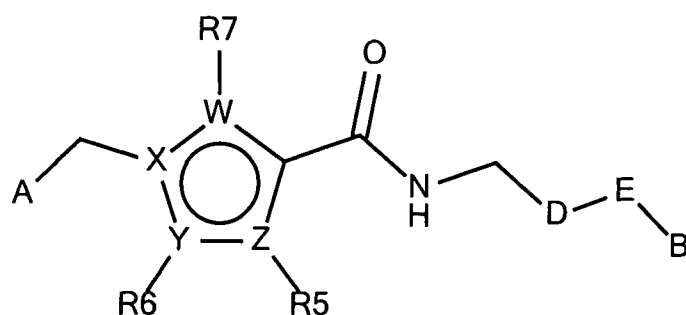
N-[2-(3-氯-5-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

5-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

在另一態樣中，本發明涵蓋以下實施例：

(i) 一種式(I)化合物，



式(I)

其中

B為經1至3個選自以下之取代基取代之苯基：烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、COOR₈、CONR₈R₉、OCF₃、CF₃及NR₈R₉；

或B為含有一個或兩個選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜環；該雜環可為芳族或非芳族的且經1至3個選自烷基、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、COOR₈、CONR₈R₉、OCF₃、CF₃及NR₈R₉之取代基取代；

D不存在或選自CH₂及CO；

E不存在或選自NH、CH₂、S及O；

其中D或E中之至少一者存在；

W、X、Y及Z獨立地選自C、N、O及S，以使得含有W、X、Y及Z之環為五員芳族雜環；

R₅、R₆及R₇獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵基、OH、芳基、雜芳基、-NR₈R₉、CN、COOR₈、CONR₈R₉、-NR₈COR₉、CF₃及R₁₆；

A係選自芳基及雜芳基；

R₈及R₉獨立地選自H及烷基；

R₁₆為含碳3員、4員、5員或6員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族的且其可視情況含有1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子，其中該環系統R₁₆轉而視情況經選自烷基及側氧基之取代基取

代；

烷基為具有至多10個碳原子(C_1 - C_{10})之直鏈飽和烴或具有3至10個碳原子(C_3 - C_{10})的分支鏈飽和烴；烷基可視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代： $(C_1$ - $C_6)$ 烷氧基、OH、CN、 CF_3 、COOR10、CONR10R11、氟及NR10R11；

烷氧基為具有1至6個碳原子(C_1 - C_6)的直鏈O-鍵聯之烴或具有3至6個碳原子(C_3 - C_6)的分支鏈O-鍵聯之烴；烷氧基可視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、 CF_3 、COOR10、CONR10R11、氟及NR10R11；

芳基為苯基、聯苯基或萘基；芳基可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、亞甲二氧基、伸乙二氧基、OH、 OCF_3 、鹵基、CN、雜芳基、 $-(CH_2)_{0.3}$ -O-雜芳基、芳基^b、-O-芳基^b、 $-(CH_2)_{1.3}$ -芳基^b、 $-(CH_2)_{1.3}$ -雜芳基、-COOR10、-CONR10R11、 $-(CH_2)_{0.3}$ -NR10R11及 CF_3 ；

芳基^b為苯基、聯苯基或萘基，其可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、-COOR10、-CONR10R11、 CF_3 及NR10R11；

雜芳基為5員、6員、9員或10員單環或雙環芳環，其在可能時含有1、2或3個獨立地選自N、NR8、S及O之環成員；雜芳基可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、 OCF_3 、鹵基、CN、芳基、 $-(CH_2)_{1.3}$ -芳基、雜芳基^b、-COOR10、-CONR10R11、 CF_3 及 $-(CH_2)_{0.3}$ -NR10R11；

雜芳基^b為5員、6員、9員或10員單環或雙環芳環，其在可能時含有1、2或3個獨立地選自N、NR8、S及O之環成員；其中雜芳基^b可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、芳基、 $-(CH_2)_{1.3}$ -芳基、-COOR10、-CONR10R11、

CF₃及NR₁₀R₁₁；

R₁₀及R₁₁獨立地選自H、烷基、芳基^b及雜芳基^b；或R₁₀及R₁₁連同其所連接之氮原子形成視情況含有選自N、S及O之額外雜原子之含碳4員、5員、6員或7員雜環，其可為飽和的或具有1或2個雙鍵而不飽和，且其可視情況經選自側氧基、烷基、烷氧基、OH、鹵基及CF₃之取代基單取代或二取代；

及其互變異構體、異構體、立體異構體(包括其對映異構體、非對映異構體及外消旋及非外消旋混合物)、醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

(ii) 如實施例(i)之化合物，其中D選自CH₂及CO且E選自NH、CH₂、S及O。

(iii) 如實施例(i)或(ii)之化合物，其中B選自苯基、吡啶基、嘧啶酮、嘧啶、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、吡咯基、噻吩基及呋喃基，其各自在可能時經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、COOR₈、CONR₈R₉、OCF₃、CF₃及NR₈R₉；其中烷基、烷氧基、R₈及R₉如實施例(i)中所定義。

(iv) 如實施例(i)至(iii)中任一項之化合物，其中B選自苯基及吡啶基，其各自經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基及鹵基；其中烷基及烷氧基如實施例(i)中所定義。

(v) 如實施例(iii)或實施例(iv)之化合物，其中該1至3個取代基中之至少一者為Cl。

(vi) 如實施例(i)至(v)中任一項之化合物，其中W為C且X、Y及Z獨立地選自C及N，以使得含有W、X、Y及Z之環為五員芳族雜環。

(vii) 如實施例(i)至(vi)中任一項之化合物，其中R₇選自H、烷基、烷氧基、NH₂及CF₃；其中烷基及烷氧基如實施例(i)中所定義。

(viii) 如實施例(i)至(viii)中任一項之化合物，其中R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、R16、烷氧基、CN、NR8R9及CF₃；其中R16為環烷基且環烷基為具有3至7個碳原子之單環飽和烴；且其中烷基、烷氧基、R8及R9如實施例(i)中所定義。

(ix) 如實施例(viii)之化合物，其中R5及R6中之至少一者存在且不為H。

(x) 如實施例(i)至(ix)中任一項之化合物，其中A為經-(CH₂)₁₋₃-雜芳基或-(CH₂)₁₋₃-NR10R11及視情況存在之1或2個獨立地選自烷基、鹵基及CF₃之額外取代基取代之苯基；其中烷基、雜芳基、R10及R11如實施例(i)所定義。

(xi) 如實施例(i)至(ix)中任一項之化合物，其中A為經雜芳基^b或-NR10R11及視情況存在之1或2個獨立地選自烷基、鹵基及CF₃之額外取代基取代之吡啶基；其中烷基、雜芳基^b、R10及R11如實施例(i)中所定義。

治療應用

如先前所提及，本發明化合物為血漿激肽釋放素之有效及選擇性抑制劑。因此，其適用於治療血漿激肽釋放素之過度活性為致病因素的疾病病狀。

因此，本發明提供一種式(I)化合物，其用於藥物中。

本發明亦提供一種式(I)化合物之用途，其用於製造用於治療或預防牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀的藥劑。

本發明亦提供一種式(I)化合物，其用於治療或預防牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀。

本發明亦提供一種治療牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀的方法，其包含向有其需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物。

在一個態樣中，牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀係選自

視力受損、糖尿病性視網膜病變、糖尿病黃斑水腫、遺傳性血管性水腫、糖尿病、胰臟炎、腦溢血、腎病、心肌病、神經病變、發炎性腸病、關節炎、炎症、敗血性休克、低血壓、癌症、成人呼吸窘迫症候群、播散性血管內凝血、心肺繞通手術及操作性手術後出血。

在較佳態樣中，牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀為與糖尿病性視網膜病變及糖尿病黃斑水腫關聯之視網膜血管滲透性。

組合療法

本發明之化合物可與其他治療劑組合投與。適合之組合療法包括式(I)化合物與一或多種選自以下之藥劑組合：抑制血小板衍生長因子(PDGF)、內皮生長因子(VEGF)之藥劑、整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 、類固醇、抑制血漿激肽釋放素之其他藥劑及其他炎症抑制劑。可與本發明之化合物組合的治療劑之特定實例包括揭示於EP2281885A中及由S. Patel揭示於Retina, 2009年6月; 29 (增刊6):S45-8中之彼等治療劑。

當採用組合療法時，本發明之化合物及該等組合藥劑可以相同或不同醫藥組合物形式存在，且可單獨、依次或同時投與。

在另一態樣中，本發明之化合物可與視網膜之雷射治療組合投與。已知雷射療法與玻璃體內注射VEGF抑制劑之組合用於治療糖尿病黃斑水腫(Elman M, Aiello L, Beck R等人「Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema」. Ophthalmology. 2010年4月27日)。

定義

術語「烷基」包括飽和烴殘基，其包括：

- 至多10個碳原子(C_1 - C_{10})或至多6個碳原子(C_1 - C_6)或至多4個碳原子(C_1 - C_4)之直鏈基團。該等烷基之實例包括(但不限於) C_1 -甲基、 C_2 -乙基、 C_3 -丙基及 C_4 -正丁基。

- 具有3至10個碳原子(C_3-C_{10})或至多7個碳原子(C_3-C_7)或至多4個碳原子(C_3-C_4)之分支鏈基團。該等烷基之實例包括(但不限於) C_3 -異丙基、 C_4 -第二丁基、 C_4 -異丁基、 C_4 -第三丁基及 C_5 -新戊基。

各自視情況如上所述經取代。

環烷基為具有3至7個碳原子或3至6個碳原子或3至5個碳原子之單環飽和烴；其中環烷基可視情況經選自烷基、烷氧基及NR¹²R¹³之取代基取代；其中R¹²及R¹³獨立地選自H及烷基或R¹²及R¹³連同其所連接之氮形成4員、5員、6員或7員雜環，其可為飽和的或具有1或2個雙鍵而不飽和且其可視情況經選自以下之取代基單取代或二取代：側氧基、烷基、烷氧基、OH、F及CF₃。環烷基可含有3至7個碳原子，或3至6個碳原子，或3至5個碳原子，或3至4個碳原子。適合之單環環烷基的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

術語「烷氧基」包括O-鍵聯之烴殘基，其包括：

- 具有1至6個碳原子(C_1-C_6)或1至4個碳原子(C_1-C_4)的直鏈基團。該等烷氧基之實例包括(但不限於) C_1 -甲氧基、 C_2 -乙氧基、 C_3 -正丙氧基及 C_4 -正丁氧基。

- 具有3至6個碳原子(C_3-C_6)或3至4個碳原子(C_3-C_4)的分支鏈基團。該等烷氧基之實例包括(但不限於) C_3 -異丙氧基及 C_4 -第二丁氧基及第三丁氧基。

各自視情況如上所述經取代。

除非另外陳述，否則鹵基係選自Cl、F、Br及I。

芳基如上文所定義。通常，芳基將視情況經1、2或3個取代基取代。視情況選用之取代基係選自以上陳述之彼等取代基。適合之芳基的實例包括苯基及萘基(視情況如上所述經取代)。較佳地，芳基係選自苯基、經取代之苯基如上所述經取代)及萘基。

雜芳基如上文所定義。適合之雜芳基的實例包括噻吩基、呋喃

基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并三唑基、喹啉基及異喹啉基(視情況如上所述經取代)。較佳地，雜芳基係選自吡啶基、苯并噻唑、吡啶、N-甲基吡啶、噻唑、經取代之噻唑、噻吩基、呋喃基、吡嗪、吡唑及經取代之吡唑；其中取代基如上所述。

術語「氮雜碳環」包括5員及6員單環含碳環，其在環包含一個或兩個氮原子，其可視情況經側氧基或烷基^b取代。適合之氮雜碳環之實例包括吡咯啉、吡唑啉、咪唑啉、哌啶及哌嗪(視情況如上所述經取代)。較佳地，「氮雜碳環」為5員或6員單環含碳環，其在環中包含一個或兩個氮原子，其可視情況經側氧基取代。較佳地，氮雜碳環為5員單環含碳環，其在環中包含一個或兩個氮原子，其可視情況經側氧基取代。較佳地，氮雜碳環為5員單環含碳環，其在環中包含一個氮原子，其可視情況經側氧基取代。更佳地，氮雜碳環為吡咯啉，其視情況經側氧基取代。

諸如「N-鍵聯之雜環烷基」中之術語「N-鍵聯之」意謂雜環烷基藉助於環氮原子接合至分子其餘部分上。

諸如「O-鍵聯之烴殘基」中之術語「O-鍵聯之」意謂烴殘基藉助於氧原子接合至分子其餘部分上。

在諸如 $-(CH_2)_{1-3}$ -芳基之基團中，「-」指示取代基連接至分子其餘部分上之連接點。

「醫藥學上可接受之鹽」意謂生理學上或毒理學上可耐受之鹽，且適當時包括醫藥學上可接受之鹼加成鹽及醫藥學上可接受之酸加成鹽。舉例而言，(i)在其中本發明之化合物含有一或多個酸性基團(例如羧基)的情況下，可形成的醫藥學上可接受之鹼加成鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及銨鹽，或與有機胺形成之鹽，該等有機胺諸如二

乙胺、*N*-甲基-葡萄糖胺、二乙醇胺或胺基酸(例如離胺酸)及其類似物；
 (ii)在其中本發明之化合物含有鹼性基團(諸如胺基)的情況下，可形成的醫藥學上可接受之酸加成鹽包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、丁二酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、乙磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、萘二磺酸鹽、順丁烯二酸鹽、己二酸鹽、反丁烯二酸鹽、馬尿酸鹽、樟腦酸鹽、羥萘甲酸鹽、對乙醯胺基苯甲酸鹽、二羥基苯甲酸鹽、羥基萘甲酸鹽、丁二酸鹽、抗壞血酸鹽、油酸鹽、硫酸氫鹽及其類似物。

亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

適合之鹽的綜述參見 Stahl 及 Wermuth 之「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use」(Wiley-VCH Weinheim, Germany, 2002)。

「前藥」係指藉由代謝手段(例如藉由水解、還原減少氧化)可活體內轉化為本發明化合物的化合物。用於形成前藥的適合之基團描述於『The Practice of Medicinal Chemistry』，第二版，第561-585頁(2003)及F. J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 1987, **18**, 379中。

本發明之化合物可以非溶劑化及溶劑化形式兩者存在。本文所用之術語『溶劑合物』描述包含本發明之化合物及化學計算量的一或多種醫藥學上可接受之溶劑分子(例如乙醇)的分子複合物。當溶劑為水時，採用術語『水合物』。

其中本發明之化合物以一或多種幾何、光學、對映異構、非對映異構體及互變異構形式存在，包括(但不限於)順式及反式、E型及Z型、R型、S型及內消旋型、酮式及烯醇式。除非另外陳述，否則提及特定化合物包括所有該等異構形式，包括其外消旋及其他混合物。

舉例而言，式(I)化合物(其中U或D為CH₃烷基^b或C(烷基^b)₂)可為對映異構或非對映異構的。本發明涵蓋該等化合物之所有對映異構體、

非對映異構體及外消旋體。舉例而言，本發明涵蓋3-胺基-N-[(2S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺、3-胺基-N-[(2R)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺及3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺。

適當時，該等異構體可藉由應用或改進已知方法(例如層析技術及再結晶技術)而自其混合物分離。適當時，該等異構體可藉由應用或改進已知方法(例如不對稱合成)來製備。

除非另行說明，否則本發明化合物包括僅在存在一或多個經同位素增濃原子的情況下不同之化合物。舉例而言，其中氫經氘或氚置換或其中碳經 ^{13}C 或 ^{14}C 置換之化合物在本發明之範疇內。該等化合物適用作例如生物分析中之分析工具或探針。

在本發明之上下文中，本文中提及「治療」包括提及治癒性、緩解性及預防性治療。

一般方法

應評估式(I)化合物之生物醫藥特性(諸如溶解性及溶液穩定性(跨整個pH)、滲透率等)，以為治療所提出之適應症而選擇最適當之劑型及投藥途徑。其可單獨投與，或與本發明之一或多種其他化合物組合投與，或與一或多種其他藥物(或以其任何組合形式)組合投與。一般而言，其將以調配物形式與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑聯合投與。術語『賦形劑』在本文中用於描述除本發明化合物以外的可賦予調配物以功能性(亦即藥物釋放速率控制)及/或非功能性(亦即加工助劑或稀釋劑)特徵的任何成分。賦形劑之選擇在很大程度上將視諸如特定投藥模式、賦形劑對溶解性及穩定性之影響及劑型性質的因素而定。

欲用於醫藥用途的本發明化合物可以固體或液體形式投與，諸

如錠劑、膠囊或溶液。適合於遞送本發明化合物的醫藥組合物及其製備方法對熟習此項技術者而言將為顯而易見的。此類組合物及其製備方法可見於例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第19版 (Mack Publishing Company, 1995)。

因此，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

為治療諸如與糖尿病性視網膜病變及糖尿病黃斑水腫關聯之視網膜血管滲透性的病狀，本發明之化合物可以適合於注射至患者眼部區域中之形式，尤其適合於玻璃體內注射之形式投與。據設想，適合於該等用途之調配物將呈本發明之化合物於適合之含水媒劑中的無菌溶液形式。組合物可在主治醫師監督下向患者投與。

本發明之化合物亦可直接投與至血流中、皮下組織中、肌肉中或內部器官中。用於非經腸投藥的適合之手段包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內、滑膜內及皮下投藥。用於非經腸投藥的適合之裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器及輸注技術。

非經腸調配物通常為水溶液或油溶液。在溶液為水性之情況下，可使用諸如糖(包括(但不限於)葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇等)、鹽、碳水化合物及緩衝劑(較佳達到3至9之pH值)之賦形劑，但對於一些應用，其可能更適於調配成無菌非水性溶液或調配成待與諸如無菌無熱原質水之適合媒劑結合使用的乾燥形式。

非經腸調配物可包括來源於可降解聚合物之植入物，該等可降解聚合物諸如聚酯(亦即聚乳酸、聚乳酸交酯、聚乳酸交酯-共-乙交酯、聚己內酯、聚羥基丁酸酯)、聚原酸酯及聚酸酐。此等調配物可藉助於手術切開投與至皮下組織、肌肉組織中或直接投與至特定器官中。

在無菌條件下製備非經腸調配物(例如藉由凍乾來製備)來可使用熟習此項技術者熟知之標準醫藥技術來容易地實現。

用於製備非經腸溶液之式(I)化合物的溶解性可藉由使用適當調配技術來增加，諸如併入共溶劑及/或溶解性增強劑(諸如界面活性劑、膠束結構及環糊精)。

在一個實施例中，本發明之化合物可經口投與。經口投藥可涉及吞咽，以使化合物進入胃腸道；及/或經頰、經舌或舌下投藥，藉此使化合物直接自口進入血流。

適合於經口投與之調配物包括固體塞狀物、固體微粒、半固體及液體(包括多相或分散系統)，諸如錠劑；含有多粒子或奈米粒子、液體、乳液或粉末之軟或硬膠囊；口含錠(包括液體填充型)；口嚼劑；凝膠劑；快速分散劑型；薄膜；卵形栓劑；噴霧劑；及頰/黏膜黏著性貼片。

適合於經口之調配物亦可經設計以用立即釋放方式或用速率維持方式遞送本發明化合物，其中釋放曲線可為延遲、脈衝、受控、持續的或以一定方式延遲及持續或修改以使該等化合物之治療功效最佳化。以速率維持方式遞送化合物之手段為此項技術中已知的，且包括可與該等化合物一起調配以控制其釋放的緩釋聚合物。

速率維持聚合物之實例包括可用於藉由擴散或擴散與聚合物侵蝕之組合釋放該等化合物的可降解及不可降解聚合物。速率維持聚合物之實例包括羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、三仙膠、聚甲基丙烯酸酯、聚氧化乙烯及聚乙二醇。

液體(包括多相及分散系統)調配物包括乳液、溶液、糖漿及酏劑。該等調配物可呈現為軟或硬膠囊(例如自明膠或羥丙基甲基纖維素製得)中之填充劑，且通常包含一種載劑(例如水、乙醇、聚乙二

醇、丙二醇、甲基纖維素或適合之油)及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調配物亦可藉由使例如自藥囊之固體復水來製備。

本發明化合物亦可以快速溶解、快速崩解劑型使用，諸如Liang及Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 2001, **11(6)**, 981-986中所描述之彼等劑型。

錠劑之調配物論述於H. Lieberman及L.Lachman之*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, 第1卷 (Marcel Dekker, New York, 1980)中。

為向人類患者投藥，本發明之化合物的總日劑量通常在0.01 mg至1000 mg之範圍內，或在0.1 mg與250 mg之間，或在1 mg與50 mg之間，當然，視投藥模式而定。

總劑量可以單次劑量或分次劑量投與，且根據醫師判斷可能會超出本文所給出之典型範圍。此等劑量係基於重量為約60 kg至70 kg之普通人類個體。醫師將能容易地確定體重超出此範圍之個體(諸如嬰兒及老人)的劑量。

合成方法

本發明化合物可根據以下流程及實例之程序使用適當物質來製備，且進一步由下文提供之特定實例來例示。此外，藉由利用本文所描述之程序，一般熟習此項技術者可容易地製備處於本文所主張之本發明範疇內的其他化合物。然而，實例中所說明之化合物不應解釋為形成視為本發明之唯一種類。實例進一步說明製備本發明之化合物的細節。熟習此項技術者將容易地理解，以下製備程序之條件及過程的已知變化可用於製備此等化合物。

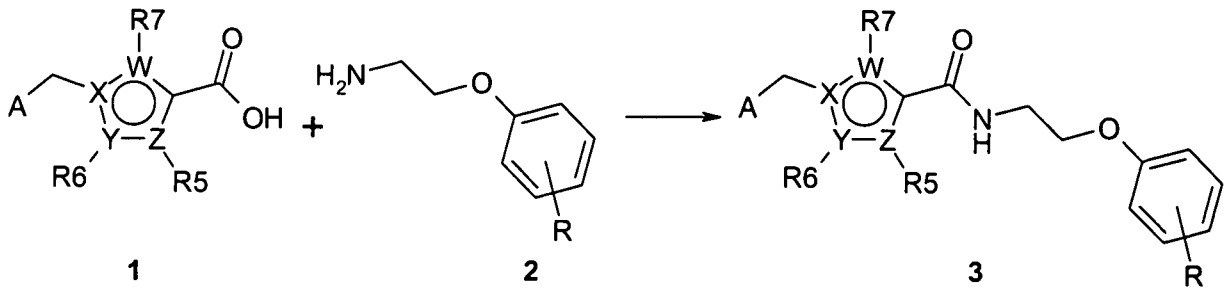
本發明之化合物可以其醫藥學上可接受之鹽，諸如本文中上文先前描述之彼等鹽的形式加以分離。

可能有必要保護用於製備本發明化合物之中間物中之反應性官能基(例如羥基、胺基、硫基或羧基)以避免其非所需地參與反應而導

致形成化合物。可使用習知保護基，例如由T. W. Greene及P. G. M. Wuts在「Protective groups in organic chemistry」 John Wiley and Sons, 第4版, 2006中所描述之彼等保護基。舉例而言，適用於本文中之常見胺基保護基為第三丁氧羰基(Boc)，其易於藉由以諸如三氟乙酸或鹽酸之酸在諸如二氯甲烷之有機溶劑中處理來移除。或者，胺基保護基可為苯甲氧羰基(Z)，其可藉由用鈀催化劑在氫氣氛圍下氫化來移除；或9-芴基甲氧羰基(Fmoc)基團，其可由二級有機胺(諸如二乙胺或哌啶)於有機溶劑中之溶液移除。羧基通常保護為酯，諸如甲酯、乙酯、苯甲酯或第三丁酯，其皆可藉由在諸如氫氧化鋰或氫氧化鈉之鹼存在下水解來移除。苯甲基保護基亦可藉由用鈀催化劑在氫氣氛圍下氫化來移除，而第三丁基亦可由三氟乙酸移除。或者，三氯乙酯保護基用鋅在乙酸中移除。適用於本文中之常見羥基保護基為甲醚，脫除保護基之條件包含在48% HBr水溶液中回流1-24小時，或藉由與三溴化甲硼烷一起在二氯甲烷中攪拌1-24小時。或者，在其中羥基保護成苯甲醚的情況下，脫除保護基之條件包含用鈀催化劑在氫氣氛圍下氫化。

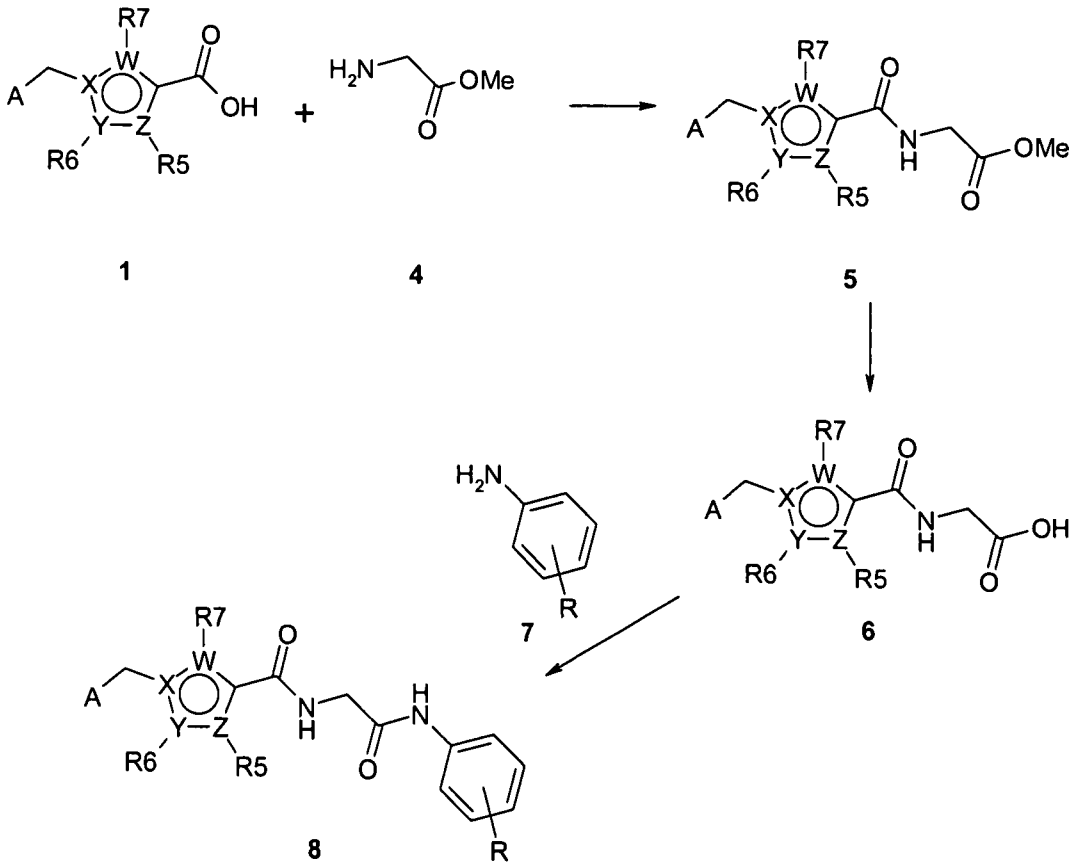
通式I化合物可使用習知合成方法來製備，例如(但不限於)概述於流程1中之途徑。使胺2與酸1偶合，得到化合物3。此偶合通常使用標準偶合條件，諸如羥基苯并三唑及碳化二亞胺(諸如水可溶碳化二亞胺)在有機鹼存在下來進行。其他標準偶合方法包括酸與胺在存在2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨六氟磷酸鹽、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎂六氟磷酸鹽(V)、苯并三唑-1-基-氧基-參-N-吡咯啶基-鎂六氟磷酸鹽或溴-參吡咯啶基-鎂六氟磷酸鹽的情況下在存在諸如三乙胺、二異丙基乙胺或N-甲基嗎啉的有機鹼的情況下之反應。或者，醯胺形成可藉助於醯氯在有機鹼存在下進行。該等醯氯可藉由文獻中熟知之方法來形成，例如酸與乙二醯氯或

亞硫醯氯之反應。



流程1

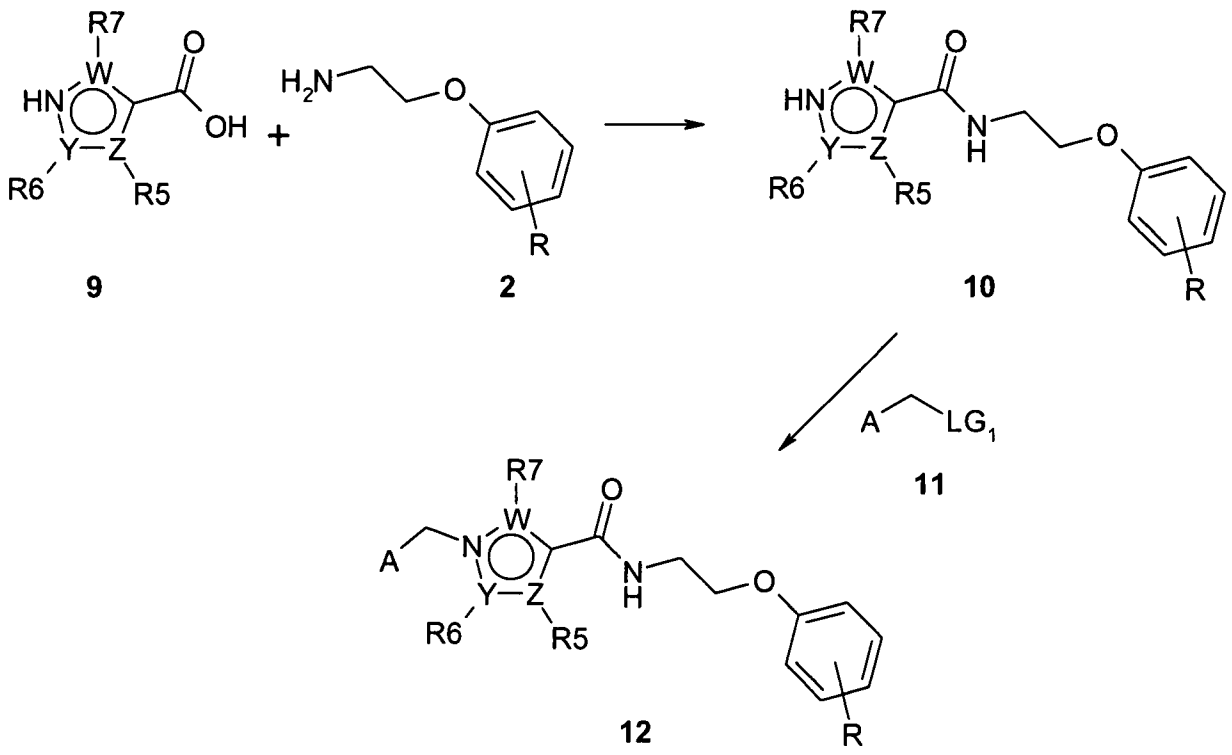
或者根據通式I之化合物可使用流程2中所例示之途徑來製備。酸1可使用如先前所述之適合偶合方法例如偶合至甘胺酸，得到化合物5，其中羧基經標準保護基，諸如酯，例如甲酯保護。在典型第二步驟中，使用如先前所描述之標準方法移除保護基，得到化合物6。在最終步驟中，化合物6與諸如化合物7之胺使用如先前所述之適合偶合方法偶合，得到醯胺8。



流程2

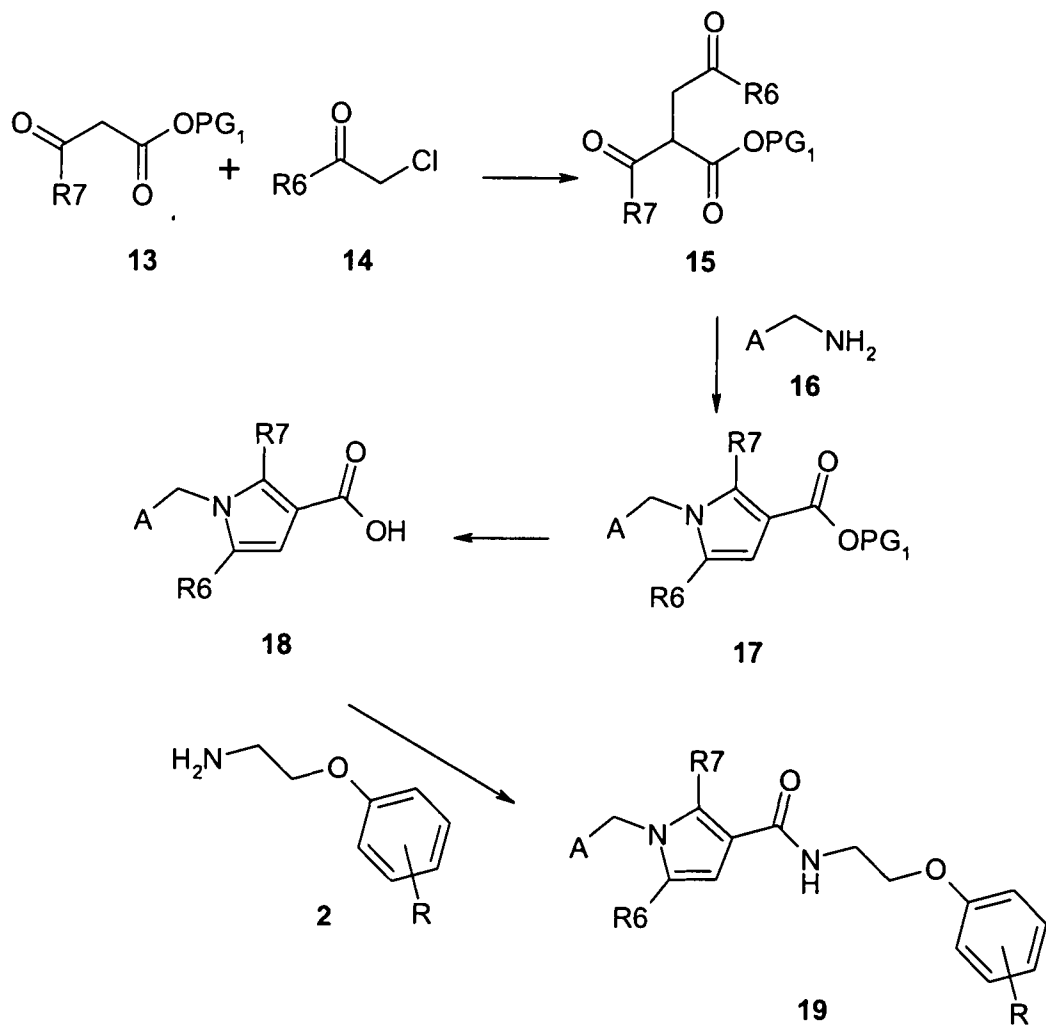
或者，根據通式I之化合物可使用流程3中所概述之途徑來製備。

酸**9**可使用如先前所述之適合偶合方法偶合至胺**2**，得到化合物**10**。在典型第二步驟中，雜環之氮用化合物**11**進行烷基化，得到化合物**12**。烷基化可在諸如碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鈉或氫化鈉之鹼存在下進行，在此情況下離去基為鹵離子或磺酸根。或者，烷基化可使用醇在光延條件(Mitsunobu condition)下於三苯膦存在下進行。



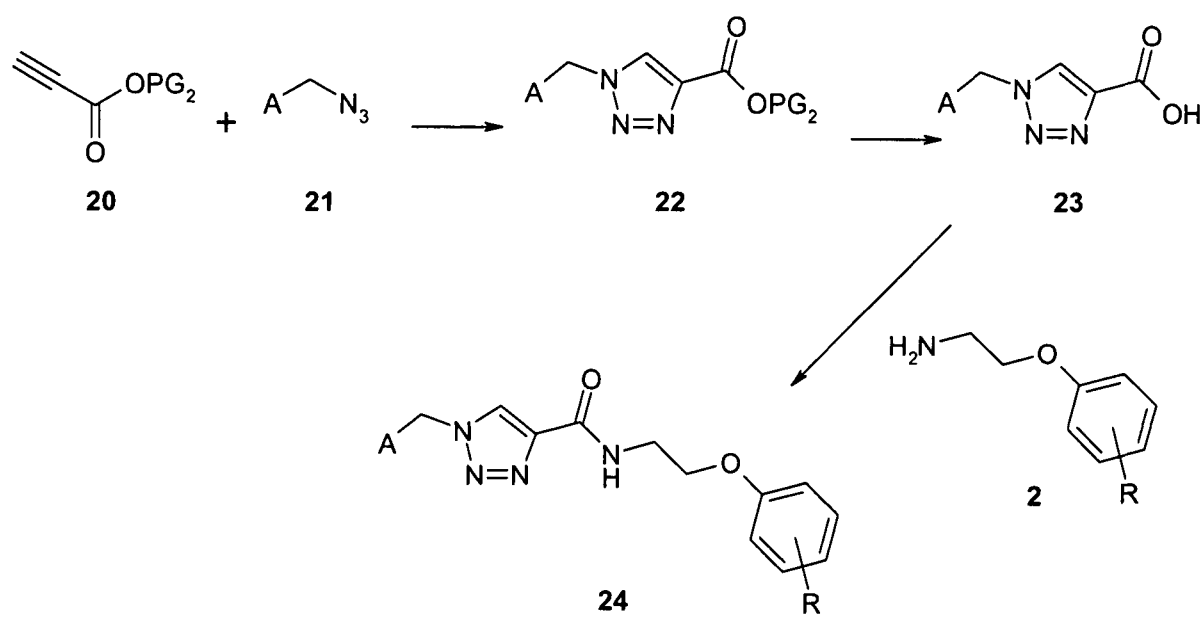
流程3

或者，根據通式**I**之化合物可使用流程4中所概述之途徑來製備。吡咯**17**可以兩步形成，其中之第一步涉及酮乙酸烷基酯**13**之鈉鹽(通常經如先前所描述之保護基(PG)保護)於氯酮**14**在存在諸如碳酸鉀之鹼的情況下反應以得到化合物**15**，其在典型第二步中與胺**16**在存在酸(諸如(但不限於)磺酸衍生物，例如對甲苯磺酸)的情況下反應以產生化合物**17**，其在典型第三步中隨後使用如先前所描述之標準方法水解為對應酸**18**。在典型第四步中，酸**18**可使用如先前所描述之適合偶合方法偶合至胺**2**，得到化合物**19**。



流程4

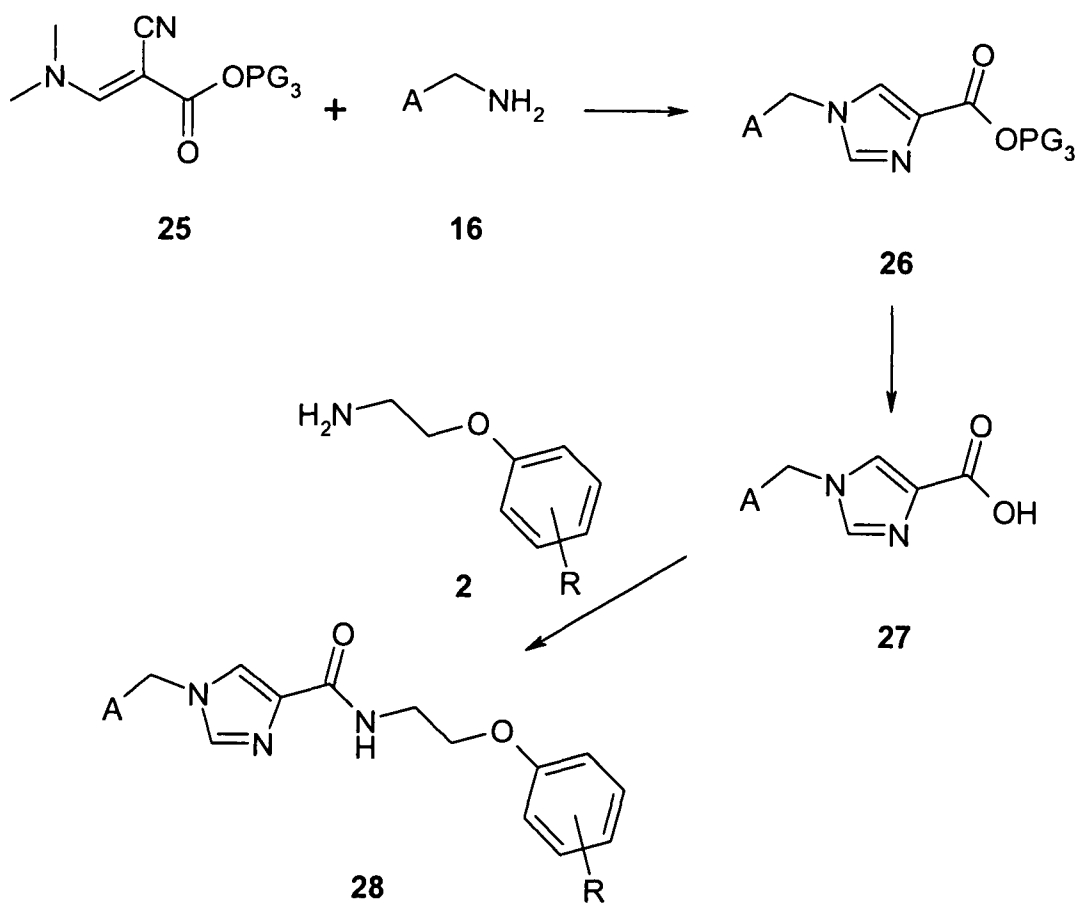
或者，根據通式I之化合物可使用流程5中所概述之途徑來製備。三唑**22**可藉由丙炔酸烷基酯**20**與疊氮化合物**21**在疊氮化合物炔烴胡伊斯根環加成條件(Huisgen cycloaddition condition)下採用諸如銅鹽與抗壞血酸衍生物一起之催化劑來形成。在典型第二步中，使用如先前所描述之標準方法使酯水解為對應酸**23**。在典型第三步中，酸**23**可使用如先前所描述之適合偶合方法偶合至胺**2**，得到化合物**24**。



流程5

或者，根據通式**I**之化合物可使用流程6中所概述之途徑來製備。咪唑**26**可藉由丙烯酸酯衍生物**25**與胺**16**在諸如二異丙基乙胺或三乙胺之有機鹼存在下反應來形成。在典型第二步驟中，使用如先前所描述之標準方法使酯水解為相應酸**27**。在典型第三步中，酸**27**可使用如先前所描述之適合偶合方法偶合至胺**2**，得到化合物**28**。

製備根據通式**I**之化合物之其他方法描述於WO 2014/108670 A1 中。



流程6
實例

本發明由以下非限制性實例說明，其中使用以下縮寫及定義：

aq	水溶液
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳化二亞胺
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異錄六氟磷酸鹽(V)
hrs	小時
HOBt	羥基苯并三唑
LCMS	液相層析質譜
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Min	分鐘
MS	質譜
NMR	核磁共振譜-除非另有指示，否則NMR譜在400 MHz之頻率下記錄
Pet. Ether	在60°C-80°C下沸騰之石油醚餾份

Ph	苯基
PyBrop	溴-參吡咯啉基-六氟磷酸鎂
Sat.	飽和
SWFI	無菌注射用水
rt	室溫
THF	四氫呋喃
TFA	三氟乙酸

除非另外規定，否則所有反應在氮氣氛圍下進行。

在Bruker (400 MHz)譜儀上以氘溶劑為參照且在室溫下記錄¹H NMR譜。

使用LCMS來獲得分子離子，LCMS使用Chromolith Speedrod RP-18e管柱，50 × 4.6 mm，經13分鐘用10%至90%線性梯度之0.1% HCO₂H/MeCN於0.1% HCO₂H/H₂O中之溶液，流動速率1.5 mL/min，或使用Agilent，X-Select，酸性，經4分鐘5%-95% MeCN/水來進行。使用具有電噴霧電離之ThermoFinnigan Surveyor MSQ質譜儀與ThermoFinnigan Surveyor LC系統結合來收集資料。

在產物藉由急驟層析來純化的情況下，『二氧化矽』係指用於層析之0.035至0.070 mm (220至440目)之矽膠(例如Merck矽膠60)，且所施加的至多10 p.s.i之氮氣壓力加速管柱溶離。藉由自動化急驟層析純化之產物使用Biotage Isolera使用預裝填二氧化矽濾筒(例如Biotage SNAP ultra)如此做。使用Waters 2525二元梯度抽汲系統在通常20 mL/min之流動速率下使用Waters 2996光電二極體陣列偵測器來進行逆相製備型HPLC純化。

所有溶劑及商業試劑按原樣使用。

化學名稱使用自動化軟體產生，諸如提供為來自MDL資訊系統之ISIS Draw套裝軟體之一部分的Autonom軟體或提供為MarvinSketch之組件或IDBS E-WorkBook之組件之Chemaxon軟體。

A. 1-(4-羥基甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮

將4-(氯甲基)苯甲醇(5.0 g, 31.93 mmol)溶解於丙酮(150 mL)中。添加2-羥基吡啶(3.64 g, 38.3 mmol)及碳酸鉀(13.24 g, 95.78 mmol)且反應混合物在50°C下攪拌3小時，在該時間後在真空中移除溶劑且殘餘物溶解於氯仿(100 mL)中。此溶液用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽)，溶離劑3% MeOH/97% CHCl_3 純化殘餘物，得到白色固體，其鑑別為1-(4-羥基甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮(5.30 g, 24.62 mmol, 77%產率)。

$$[\text{M}+\text{Na}]^+ = 238$$

A2. 1-(4-(羥甲基)-2-甲氧基苯甲基)吡啶-2-酮

向-35°C下之3-甲氧基-4-((2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲酸甲酯(1.40 g, 5.11 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DIBAL-H (1 M於甲苯中, 20.5 mL, 20.5 mmol)且保持升溫至室溫4小時。反應混合物藉由逐滴添加飽和羅謝爾鹽(Rochelles salt)溶液直至起泡停止而淬滅。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋濃稠懸浮液且經由矽藻土過濾。有機物經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由自動化急驟層析純化殘餘物，起初用乙酸乙酯/異己烷，接著用10% MeOH/乙酸乙酯溶離以溶離產物。標題化合物經分離呈黏滯黃色油狀(664 mg, 2.65 mmol, 52%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 246.2$$

B1. 1-(4-氯甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮

1-(4-羥基甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮(8.45 g, 39.3 mmol)、無水DCM (80 mL)及三乙胺(7.66 mL, 55.0 mmol)在冰浴中冷卻。添加甲磺醯氯(3.95 mL, 51.0 mmol)且在冰浴中攪拌15分鐘。移除冰浴且在室溫下繼續攪拌隔夜。反應混合物分配於DCM (100 mL)與 NH_4Cl 飽和水溶液(100 mL)之間。水層用另外的DCM (2×50 mL)萃取且合併之有機

物用鹽水 (50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之1-(4-氯甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮(8.65 g，36.6 mmol，93%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 234.1$$

B2. 1-(4-溴甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮

1-(4-羥基甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮(2.30 g，6.97 mmol)溶解於DCM (250 mL)中。向此溶液中添加三溴化磷(5.78 g，21.37 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時且用CHCl₃ (250 mL)稀釋。濾液用飽和NaHCO₃ (水溶液)(30 mL)、水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中蒸發，得到白色固體，其鑑別為1-(4-溴甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮(2.90 g，10.43 mmol，98%)。

$$[\text{MH}]^+ = 277.7$$

B3. 1-(4-氯甲基-苯甲基)-5-氟-1H-吡啶-2-酮

5-氟-1-(4-羥基甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮(0.61 g，2.63 mmol)、無水DCM (6 mL)及三乙胺(0.51 ml，3.68 mmol)在冰浴中冷卻。添加甲磺醯氯(0.27 ml，3.42 mmol)且在冰浴中攪拌15分鐘。移除冰浴且在環境溫度下繼續攪拌。反應混合物分配於DCM (50 mL)與NH₄Cl飽和水溶液(50 mL)之間。水層用另外的DCM (2×50 mL)萃取且合併之有機物用鹽水(50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈粉紅色固體狀之1-(4-氯甲基-苯甲基)-5-氟-1H-吡啶-2-酮(0.69 g，2.59 mmol，98%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 252$$

C. [4-(4-甲基-吡啶-1-基甲基)-苯基]-甲醇

4-(氯甲基)苯甲醇(5.47 g，34.9 mmol)溶解於丙酮(50 mL)中。添加4-甲基吡啶(2.86 g，34.9 mmol)及碳酸鉀(5.07 g，36.7 mmol)且反應混合物在室溫下攪拌18小時且在60°C下攪拌30小時，在該時間後，在

真空中移除溶劑且將殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中。此溶液用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)且在真空中蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽)，10至80% EtOAc/異己烷之溶離劑梯度純化殘餘物，合併溶離份且在真空中蒸發，得到白色固體，其鑑別為[4-(4-甲基-吡啶-1-基甲基)-苯基]-甲醇(3.94 g, 18.90 mmol, 54%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 203$$

D. 1-(4-氯甲基-苯基)-4-甲基-1H-吡啶

[4-(4-甲基-吡啶-1-基甲基)-苯基]-甲醇(2.03 g, 10.04 mmol)及三乙胺(1.13 g, 11.54 mmol)溶解於DCM (40 mL)中。向此溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(1.26 g, 11.04 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時且用CHCl₃ (250 mL)稀釋。混合物用飽和NH₄Cl (30 mL)，水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽)，0至60% EtOAc/異己烷之溶離劑梯度純化殘餘物，合併溶離份且在真空中蒸發，得到白色固體，其鑑別為1-(4-氯甲基-苯基)-4-甲基-1H-吡啶(1.49 g, 6.62 mmol, 60%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 221, 223$$

E. 3-二甲胺基-1H-吡啶-4-甲酸酯

5-胺基-1H-吡啶-4-甲酸酯(1.0 g, 6.45 mmol)溶解於甲醇(200 mL)中且溶液用氮氣淨化。添加甲醛(37%重量，於水中，4.5 mL, 21.2 mmol)，接著添加10% Pd/C (1.0 g)。反應混合物在巴爾氫化器(Parr hydrogenator)上在10 psi下震盪18小時。反應混合物經由矽藻土過濾以移除催化劑且殘餘物用甲醇(200 mL)及水(20 mL)洗滌。在真空中蒸發經合併之濾液。粗殘餘物用甲醇/乙醚濕磨且濃縮濾液，獲得無色油，其鑑別為標題化合物(1.1 g, 6.00 mmol, 93%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 183.7$$

F. 3-胺基-1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯

5-氯甲基-2-氟吡啶(375 mg, 2.58 mmol)溶解於乙腈(25 mL)中且添加碳酸鉀(534 mg, 3.87 mmol)。3-(胺基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(400 mg, 2.58 mmol)溶解於乙腈(50 mL)中且經3小時逐滴添加且在室溫下攪拌反應物直至起始物質完全消耗。於真空中移除溶劑且殘餘物溶解於乙酸乙酯(60 mL)中且用水(20 mL)洗滌。有機層經乾燥(MgSO₄)，過濾且蒸發。藉由自動化急驟層析純化殘餘物，用0-100%乙酸乙酯及乙腈(2:1比率)於石油醚中之混合物溶離，獲得兩種區位異構體。收集之第一區位異構體鑑別為5-胺基-1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(154 mg, 23%產率)。第二區位異構體鑑別為標題化合物(115 mg, 17%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 264.9$$

G. 3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯

碳酸鉀(519 mg, 3.76 mmol)添加至3-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(320 mg, 1.88 mmol; CAS 編號 318496-66-1(根據 WO 2012/009009中所述之方法合成))及1-(4-(氯甲基)苯甲基)吡啶-2(1H)-酮(527 mg, 2.26 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中且在60°C下加熱隔夜。反應混合物用EtOAc (50 mL)稀釋且用鹽水(2×100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中還原。粗產物藉由急驟層析(40 g管柱，0-100% EtOAc，於異己烷中)純化，獲得兩種區位異構體。收集離開管柱之第二異構體，獲得呈無色膠狀物形式之3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(378 mg, 1.01 mmol, 53.7%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 368.2$$

G2. 3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸乙酯

1-(4-溴甲基-苯甲基)-1H-吡啶-2-酮(850 mg, 3.06 mmol)溶解於DMF (10 mL)中。添加5-胺基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(522 mg, 3.36 mmol)及碳酸鉍(1.99 g, 6.11 mmol)且反應混合物在50℃下攪拌18小時，在該時間後，反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋。此溶液用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽)，30%石油醚/70% EtOAc至100% EtOAc之溶離劑梯度純化殘餘物，獲得兩種區位異構體。第一異構體鑑別為呈白色固體狀之5-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(230 mg, 0.65 mmol, 21%產率)。收集離開管柱之第二異構體，獲得呈白色固體狀之3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(480 mg, 1.36 mmol, 45%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 353.1$$

H. 3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲基)-1H-吡啶-4-甲酸

向含3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(3.77 g, 10.26 mmol)之THF (5 mL)及MeOH (5 mL)中添加2 M NaOH溶液(15.39 mL, 30.8 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。添加1 M HCl (50 mL)且用EtOAc (50 mL)萃取。有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中還原，得到呈白色粉末狀之3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基)苯甲基)-1H-吡啶-4-甲酸(1.22 g, 3.45 mmol, 33.6%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 354.2$$

H2. 3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(480 mg, 1.36 mmol)溶解於THF (50 mL)及水(5 mL)中。添加氫氧化鋰(163 mg, 6.81 mmol)。反應混合物在50℃下攪拌18 h，在該

時間後，在真空中移除揮發物且用CHCl₃ (150 mL)洗滌水性殘餘物。水層用1 M HCl酸化至pH 7且用CHCl₃ (3×50 mL)萃取。合併之萃取物用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中蒸發，得到白色固體，其鑑別為3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸(370 mg, 1.14 mmol, 84%)。

$$[\text{MH}]^+ = 325.2$$

I. [(S)-2-(3-氯-苯氧基)-丙基]-胺基甲酸第三丁酯

向(2-羥丙基)胺基甲酸(S)-第三丁酯(1.50 g, 8.56 mmol)於THF (15 mL)中之攪拌溶液中添加3-氯酚(1.00 g, 7.78 mmol)及三苯基膦(2.24 g, 8.56 mmol)。反應混合物冷卻至0℃且置放在氮氣下。逐滴添加偶氮二甲酸二乙酯(1.34 mL, 8.56 mmol)於THF (15 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物。反應混合物經濃縮且藉由自動化急驟管柱純化，用乙酸乙酯/石油溶離，獲得無色油，其含有標題化合物及未反應的酚。不經進一步純化即用於下一階段。

J. N-(2-胺基甲基)-4-氯吡啶-2-胺

向2,4-二氯吡啶(500 mg, 3.38 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之懸浮液中添加N-boc-乙二胺(228 mg, 3.38 mmol)及三乙胺(0.47 mL, 3.38 mmol)且反應物在95℃下攪拌24小時，接著增加至120℃後再維持24小時。冷卻反應混合物且在真空下移除溶劑。乙酸乙酯(70 mL)及水(25 mL)添加至乾燥殘餘物。有機層用鹽水(25 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且濃縮。藉由自動化急驟層析純化殘餘物，用乙酸乙酯及石油醚溶離，得到兩種產物。溶離之第一產物鑑別為橙色結晶固體狀之[2-(4-氯-吡啶-2-基胺基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯(50 mg, 0.18 mmol, 9%產率)。溶離之第二產物鑑別為呈橙色油狀之[2-(2-氯-吡啶-4-基胺基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯(95 mg, 0.35 mmol, 17%產率)。[2-(4-氯-吡啶-2-基胺基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯溶解於含4 M HCl之

二噁烷中且在室溫下攪拌3小時。在真空下濃縮反應混合物，得到呈茶色固體狀之標題化合物(39 mg，定量產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 172.0$$

K. (S)-1-(3-氯-苯基)-吡咯啉-3-基胺

(S)-3-Boc-胺基吡咯啉(150 mg，0.81 mmol)、 Cs_2CO_3 (315 mg，0.97 mmol)及3-氯溴苯(154 mg，0.81 mmol)懸浮於無水甲苯(2 mL)中。氮氣鼓泡通過混合物2-3分鐘，接著添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37 mg，0.04 mmol)及BINAP (75 mg，0.12 mmol)。反應物在110°C下加熱18小時。冷卻反應混合物且添加乙酸乙酯(15 mL)。濾出固體材料且用另外的乙酸乙酯(2×5 mL)洗滌。濃縮濾液且藉由自動化急驟層析純化，用乙酸乙酯及石油醚溶離，獲得[(S)-1-(3-氯-苯基)-吡咯啉-3-基]-胺基甲酸第三丁酯(155 mg，0.52 mmol，65%產率)。向經boc保護的產物添加含4 M HCl之二噁烷且在室溫下攪拌4小時。濃縮反應混合物，獲得HCl鹽形式之標題化合物(120 mg，0.51 mmol，99%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 296.8$$

L1. (S)-3-胺基-1-(3-氯-苯基)-吡咯啉-2-酮

[(S)-1-(3-氯-苯胺甲醯基)-3-甲基硫基-丙基]-胺基甲酸第三丁酯

Boc-L-甲硫胺酸(1.0 g，4.01 mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)中，添加PyBrop (2.2 g，4.81 mmol)，接著添加三乙胺(1.01 g，10.0 mmol)。在20分鐘之後，添加3-氯苯胺(614 mg，4.81 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時且用氯仿(200 mL)稀釋。此溶液用0.3 M KHSO_4 (1×50 mL)、水(1×50 mL)、鹽水(1×50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且經由PS紙過濾且在真空中蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽)(溶離劑：20% EtOAc，80%石油醚 60-80°C)純化殘餘物。合併溶離份且在真空中蒸發，得到白色固體，其鑑別為標題化合物(545 mg，1.52 mmol，38%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 358.9$$

[(S)-1-(3-氯-苯胺甲醯基-3-(二甲基- λ^4 *硫基)-丙基]-胺基甲酸第三丁酯

[(S)-1-(3-氯-苯胺甲醯基)-3-甲基硫基-丙基]-胺基甲酸第三丁酯 (545 mg, 1.52 mmol) 溶解於碘甲烷(10 mL)中。在室溫下3天之後，在真空中移除溶劑，得到黃色固體，其鑑別為標題化合物(560 mg, 1.49 mmol, 98%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 372.9$$

[(S)-1-(3-氯-苯基)-2-側氧基-吡咯啉-3-基]-胺基甲酸第三丁酯

在0°C下向[(S)-1-(3-氯-苯胺甲醯基-3-(二甲基- λ^4 *硫基)-丙基]-胺基甲酸第三丁酯(500 mg, 1.33 mmol)於無水THF (25 mL)中的溶液中逐份添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(1 M溶液，於甲苯中，1.6 mL, 1.60 mmol)。混合物在0°C下攪拌2小時至室溫，在該時間後，反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，此溶液用水(1×30 mL)、鹽水(1×30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且經由PS紙過濾且在真空中蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽)，溶離劑30% EtOAc, 70%石油醚60-80純化殘餘物，合併溶離份且在真空中蒸發，得到淡黃色固體，其鑑別為標題化合物(230 mg, 0.74 mmol, 55%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 310.9$$

(S)-3-胺基-1-(3-氯-苯基)-吡咯啉-2-酮

[(S)-1-(3-氯-苯基)-2-側氧基-吡咯啉-3-基]-胺基甲酸第三丁酯 (230 mg, 6.07 mmol) 溶解於含4 M HCl之二噁烷(30 mL)中。在室溫下1小時之後，在真空中移除溶劑，得到白色固體，其鑑別為標題化合物(180 mg, 0.73 mol, 98%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 210.8$$

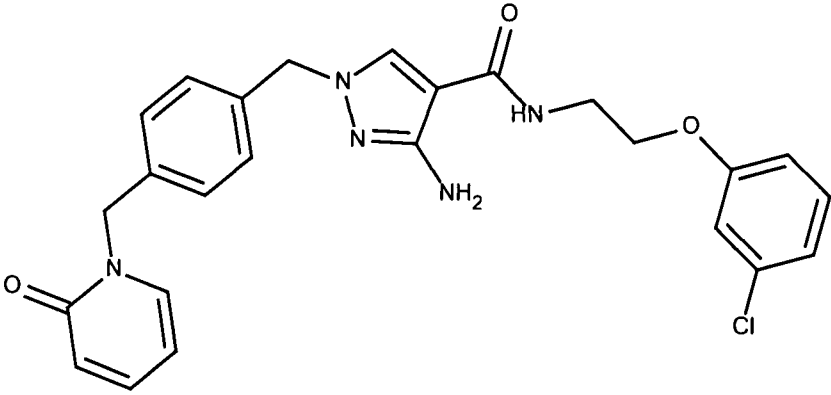
L2. (R)-3-胺基-1-(3-氯-苯基)-吡咯啉-2-酮

以Boc-D-甲硫胺酸為起始物以與(S)-3-胺基-1-(3-氯-苯基)-吡咯啉

-2-酮類似之方式製得。

實例1

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[2-(3-氯-苯氧基)-乙基]-醯胺



3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸(80 mg, 0.25 mmol)溶解於DCM (20 mL)及DMF (1 mL)中。將此溶液冷卻至0℃。添加2-(3-氯苯氧基)-乙胺(51 mg, 0.30 mmol)，接著添加HOBt (37 mg, 0.27 mmol)及三乙胺(75 mg, 0.74 mmol)。接著添加水溶性碳化二亞胺(57 mg, 0.30 mmol)。混合物升溫至室溫且在18小時之後，混合物用氯仿(200 mL)稀釋且用飽和NaHCO₃ (水溶液)(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽)，溶離劑4% MeOH/96% CHCl₃純化殘餘物，得到白色固體，其鑑別為3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[2-(3-氯-苯氧基)-乙基]-醯胺(68 mg, 0.14 mmol, 52%)。

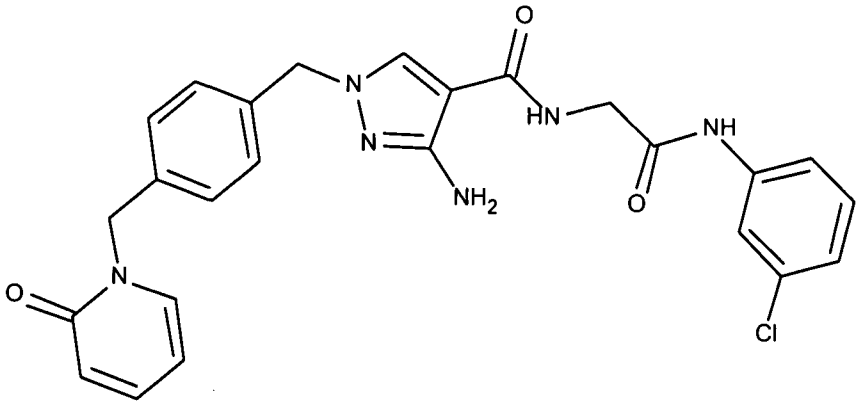
$$[\text{MH}]^+ = 478.1。$$

¹H NMR: (d6-DMSO) δ: 3.48 - 3.50 (2H, m), 4.05 (2H, t, J=5.7Hz), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.37 (2H, d, J= 9.6Hz), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.91-6.94 (1H, m), 6.98-7.00 (1H, m), 7.03 (1H, t, J=2.2 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.2Hz), 7.26 (2H, d, J=8.2Hz), 8.5

7.30 (1H, t, J=8.2Hz), 7.39-7.42 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J=1.9, 8.2Hz), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, t, J=5.5Hz)。

實例2

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸 [(3-氯-苯胺甲醯基)-甲基]-醯胺



[(3-氯-苯胺甲醯基)-甲基]-胺基甲酸第三丁酯

Boc-Gly-OH (1.0 g, 5.71 mmol)溶解於DCM (50 mL)中。添加PyBrop (3.2 g, 6.85 mmol)，接著添加三乙胺(1.44 g, 14.27 mmol)。在20分鐘之後，添加4-氯苯胺(873 mg, 6.85 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。反應混合物用CHCl₃ (200 mL)稀釋，用0.3 M KHSO₄ (50 mL)、飽和NaHCO₃ (水溶液)(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽)，溶離劑60% EtOAc/40%石油醚純化殘餘物，得到白色固體，其鑑別為[(3-氯-苯胺甲醯基)-甲基]-胺基甲酸第三丁酯(800 mg, 2.81 mmol, 49%)。

$$[\text{MH}]^+ = 285.1$$

2-胺基-N-(3-氯-苯基)-乙醯胺鹽酸鹽

[(3-氯-苯胺甲醯基)-甲基]-胺基甲酸第三丁酯(360 mg, 1.26 mmol)溶解於含4 M HCl之二噁烷(40 mL)中。在室溫下2小時之後，在真空中移除溶劑，得到淡黃色固體，其鑑別為2-胺基-N-(3-氯-苯基)-

乙醯胺鹽酸鹽(270 mg, 1.22 mmol, 97%)。

$$[\text{MH}]^+ = 185.2$$

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[(3-氯-苯胺甲醯基)-甲基]-醯胺]

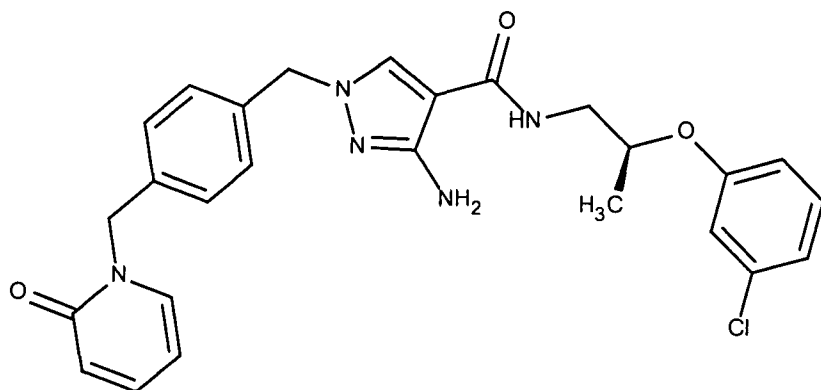
3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸(60 mg, 0.19 mmol)溶解於DCM (20 mL)及DMF (1 mL)中。將此溶液冷卻至0°C。添加2-胺基-N-(3-氯-苯基)-乙醯胺鹽酸鹽(49 mg, 0.22 mmol)，接著添加HOBt (27 mg, 0.20 mmol)及三乙胺(560 mg, 0.56 mmol)。接著添加水溶性碳化二亞胺(43 mg, 0.228 mmol)。混合物升溫至室溫且在18小時之後，混合物用氯仿(200 mL)稀釋且用飽和NaHCO₃ (水溶液)(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中蒸發。藉由急驟層析(二氧化矽)，溶離劑4% MeOH/96% CHCl₃純化殘餘物，得到白色固體，其鑑別為3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[(3-氯-苯胺甲醯基)-甲基]-醯胺] (12 mg, 0.024 mmol, 13%)。

$$[\text{MH}]^+ = 491.1$$

¹H NMR: (d6-DMSO) δ: 3.69 (2H, s), 3.93 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.08 (4H, s), 6.22-6.25 (1H, m), 6.41 (1H, t, J = 9.1Hz), 7.09-7.12 (1H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.32-7.41 (1H, m), 7.45-7.47 (2H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.23 (1H, t, J = 5.9Hz), 10.20 (1H, s)。

實例115

3-胺基-N-[(2S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-吡啶-4-甲醯胺



3-胺基-1-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯

向3-胺基-1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(115 mg, 0.44 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之懸浮液中添加吡咯啶(0.36 mL, 4.35 mmol)且在回流下攪拌反應物。移除揮發物且粗殘餘物藉由自動化急驟層析純化，用乙酸乙酯及乙腈(1:1比率)於石油醚中之混合物溶離。標題產物經分離呈無色油狀(49 mg, 36%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 315.9$$

3-胺基-1-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸

向含3-胺基-1-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(49 mg, 0.16 mmol)之乙醇(15 mL)中添加氫氧化鈉(62 mg, 1.55 mmol)且在劇烈回流下加熱反應物。在完成後，冷卻反應混合物且在真空下濃縮。將殘餘物用水(1 mL)稀釋且用2 M HCl溶液調節至pH 5。混合物接著再次於真空中濃縮至乾燥。酸化殘餘物溶解於含10%異丙醇之氯仿中且經過濾以移除不溶無機鹽。濃縮濾液，獲得呈灰白色固體狀之所需產物(44 mg, 99%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 287.9$$

3-胺基-N-[(2S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-吡啶-4-甲醯胺

向含3-胺基-1-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸(44 mg, 0.15 mmol)之DCM (10 mL)中添加2-(3-氯苯氧基)乙胺(26 mg,

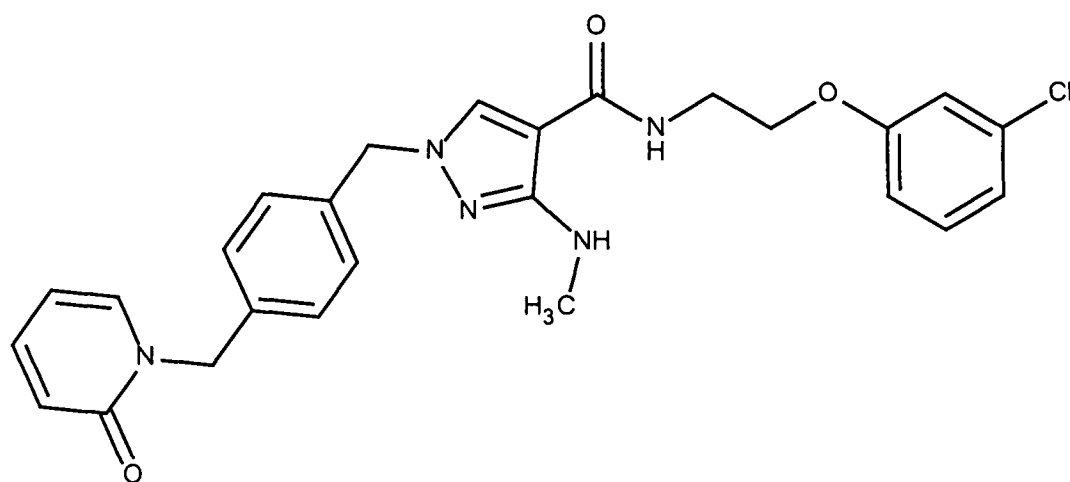
0.15 mmol)且反應混合物冷卻至0℃。添加HOBt (24.8 mg, 0.18 mmol)、EDC (41.1 mg, 0.21 mmol)及三乙胺(107 μ L, 0.77 mmol)且反應混合物在室溫下攪拌48小時。反應混合物用氯仿(50 mL)稀釋且用NaHCO₃飽和溶液(10 mL)洗滌。乾燥(MgSO₄)有機層，過濾且濃縮。藉由自動化急驟層析純化殘餘物，用含0-12%甲醇之乙酸乙酯及乙腈(1:1比率)之混合物溶離，獲得呈白色固體狀之標題化合物(23 mg, 34%產率)。

$$[\text{MH}]^+ = 492.0$$

¹H NMR: (d6-DMSO) δ : 1.23 (3H, d, J = 6.1 Hz), 3.20-3.26 (1H, m), 3.40-3.46 (1H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.94-6.97 (2H, m), 7.06 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.29 (1H, s), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.9, 1.9 Hz), 7.95 (2H, s)。

實例37

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺



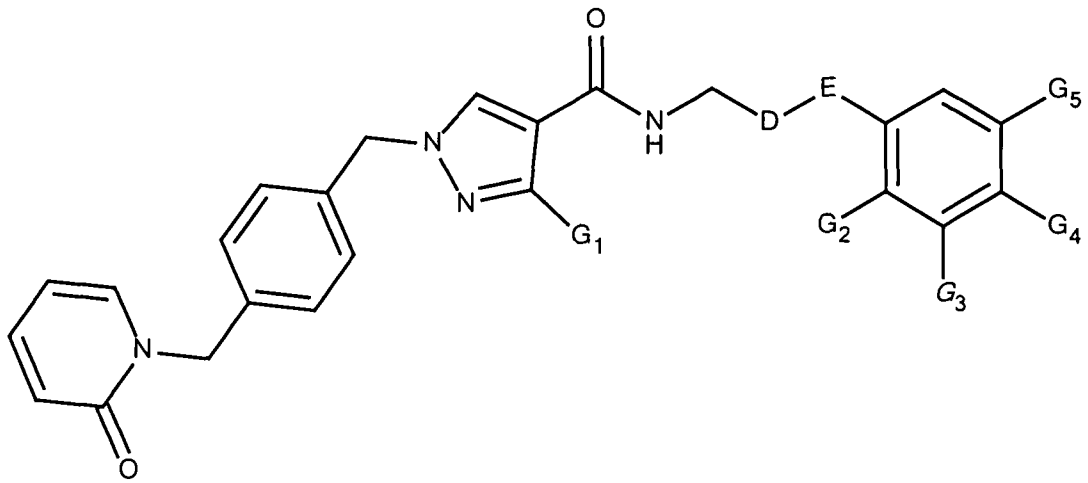
3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲醯胺[2-(3-氯-苯氧基)-乙基]-醯胺(80 mg, 0.17 mmol)在氮氣下溶解於無

水 DMF (10 mL) 中。添加碘甲烷(48 mg, 0.34 mmol)及碳酸銨(109 mg, 0.34 mmol)且反應混合物在室溫下攪拌3小時，在該時間後，反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，此溶液用水(1×30 mL)、鹽水(1×30 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且經由PS紙過濾且在真空中蒸發。殘餘物藉由急驟層析(二氧化矽)，溶離劑梯度5% MeOH，95%氯仿純化，合併溶離份且在真空中蒸發，LCMS指示不完全純，因此，殘餘物藉由製備型HPLC (Sunfire prep C18 OBD管柱，19×250 mm，10 μ)進一步純化。10至90% 0.1% TFA/MeCN至0.1% TFA/H₂O中，經35分鐘，在20 mL/min下。合併溶離份且冷凍乾燥，得到白色固體，其鑑別為標題化合物(21 mg, 0.04 mmol, 26%產率)。

[MH]⁺ = 492.1

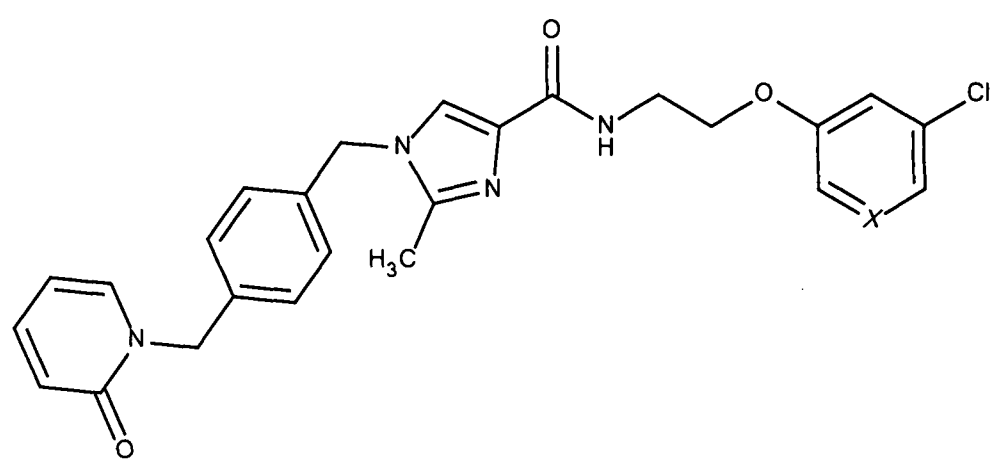
¹H NMR: (d6-DMSO) δ: 2.73 (3H, s), 3.48 - 3.49 (2H, m), 4.04 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.25 (2H, dd, J = 4.4, 14.2 Hz), 5.07 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.90-6.93 (1H, m), 6.96-7.00 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26-7.31 (3H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 1.8, 6.8 Hz), 7.96 (1H, s)

列表實例
表1



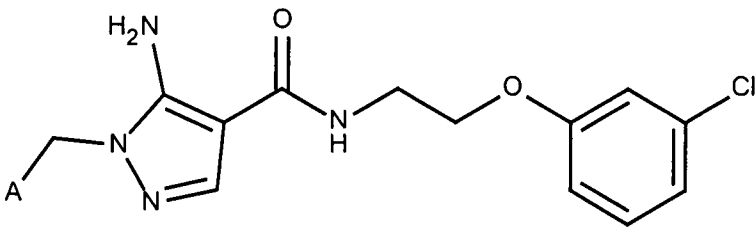
實例編號	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	D	E	游離鹼MW	[M+H] ⁺
3	NH ₂	Cl	H	H	H	CO	NH	490.9	491.0
4	NH ₂	H	H	Cl	H	CO	NH	490.9	491.1
5		H	Cl	H	H	CH ₂	O	503.0	503.1
6	CH ₂ OMe	Cl	H	H	H	CH ₂	O	507.0	507.0
7	CF ₃	H	Cl	H	H	CH ₂	O	530.9	
8	CH ₂ OMe	H	Cl	H	H	CH ₂	O	507.0	507.0
9	CH ₂ OMe	F	H	H	Cl	CH ₂	O	525.0	524.9
10	CH ₂ OMe	H	Cl	H	F	CH ₂	O	525.0	525.0
11	CH ₂ OMe	H	Cl	H	OMe	CH ₂	O	537.0	537.0
12	CH ₂ OMe	H	Cl	F	H	CH ₂	O	525.0	525.0
14	NH ₂	Me	H	H	Cl	CH ₂	O	492.0	492.0
15	NH ₂	H	Cl	Me	H	CH ₂	O	492.0	492.0
29	NH ₂	Cl	Cl	H	H	CH ₂	O	512.4	513.9
30	NH ₂	H	Cl	Cl	H	CH ₂	O	512.4	513.9
31	NH ₂	H	Cl	H	Cl	CH ₂	O	512.4	512.0
32	NH ₂	CN	H	H	Cl	CH ₂	O	503.0	503.1
33	NH ₂	H	Cl	H	Me	CH ₂	O	492.0	492.1
34	NH ₂	Cl	H	H	Cl	CH ₂	O	512.4	514.0
35	NMe ₂	H	Cl	H	H	CH ₂	O	506.0	506.1
36	H	H	Cl	H	H	CH ₂	O	462.9	463.0
37	NHMe	H	Cl	H	H	CH ₂	O	492.0	492.1
38	CN	H	Cl	H	H	CH ₂	O	487.9	487.9
39	Me	H	Cl	H	H	CH ₂	O	477.0	477.0
40	NH ₂	H	Cl	H	H	CO	NMe	505.0	505.1
41	NH ₂	H	Cl	H	H	CH ₂	NMe	491.0	491.1
42	NH ₂	H	Cl	H	H	CH ₂	CH ₂	476.0	476.0

表2



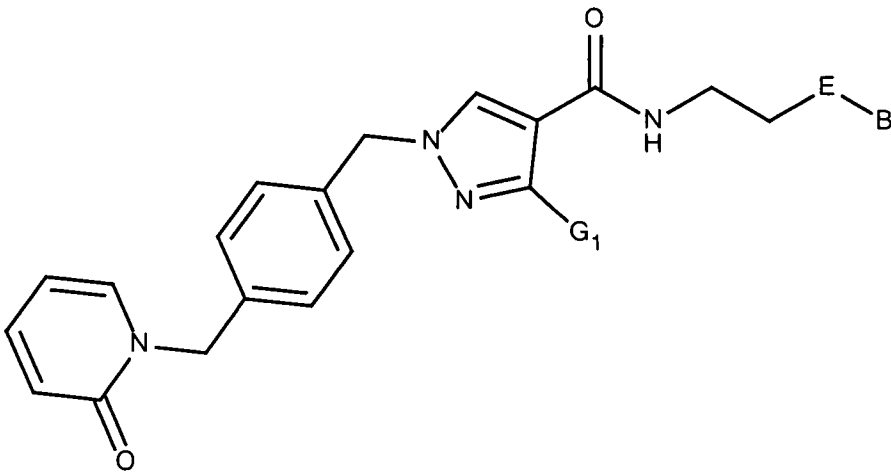
實例編號	X	游離鹼MW	[M+H] ⁺
16	N	477.9	
43	CH ₂	477.0	476.9

表3



實例編號	A	游離鹼MW	[M+H] ⁺
17		477.9	477.9
44		410.9	410.9
45		468.0	468.0

表4



實例編號	G ₁	E	B	游離鹼MW	[M+H] ⁺
18	NH ₂	O		478.9	

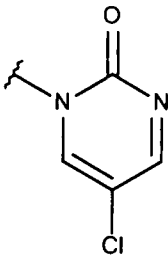
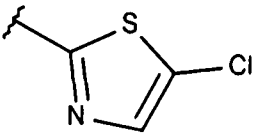
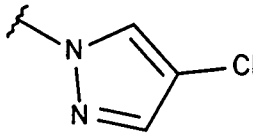
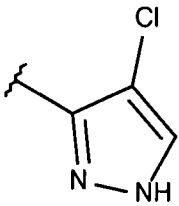
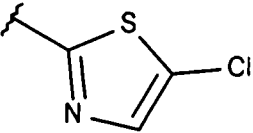
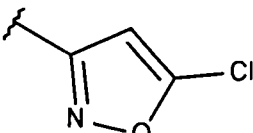
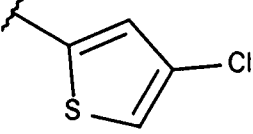
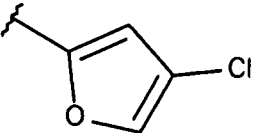
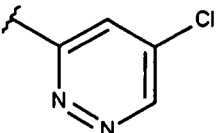
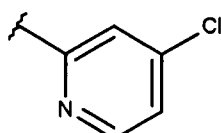
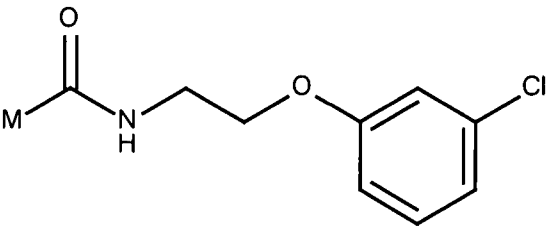
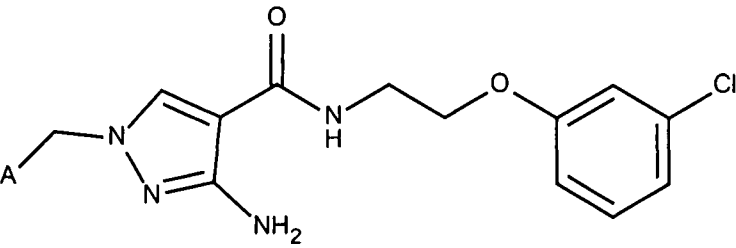
實例編號	G ₁	E	B	游離鹼MW	[M+H] ⁺
19	CH ₂ OMe	CH ₂		523.0	
20	CH ₂ OMe	CH ₂		512.0	
21	NH ₂	CH ₂		465.9	465.9
22	NH ₂	O		467.9	
23	CH ₂ OMe	O		514.0	
24	CH ₂ OMe	CH ₂		496.0	
25	CH ₂ OMe	S		529.1	
26	CH ₂ OMe	S		513.0	
46	CH ₂ OMe	O		509.0	509.0
47	NH ₂	NH		478.0	478.1

表5

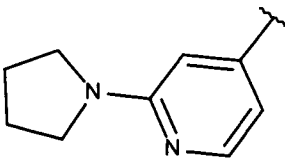
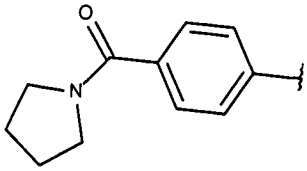
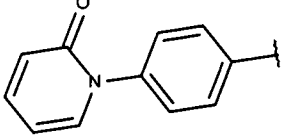
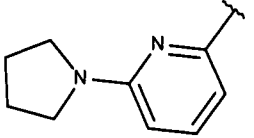
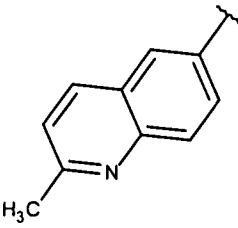
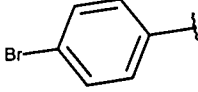
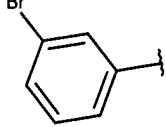
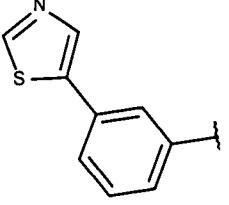
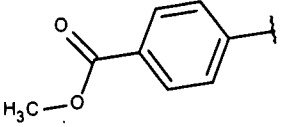
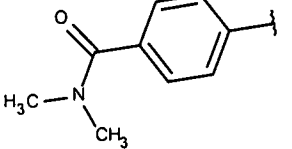


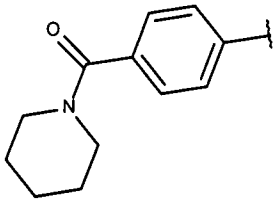
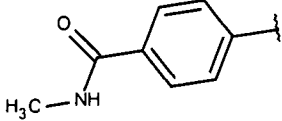
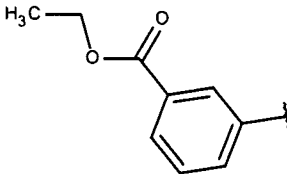
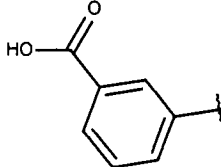
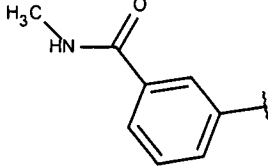
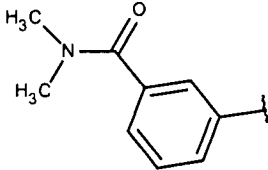
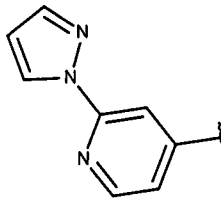
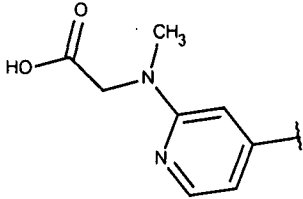
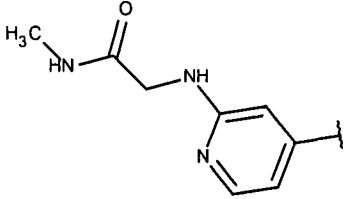
實例編號	M	游離鹼MW	[M+H] ⁺
27		494.0	494.0
48		466.0	465.8

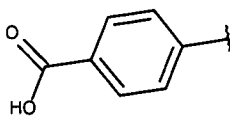
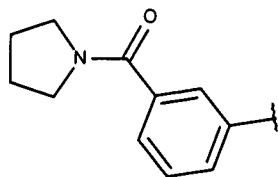
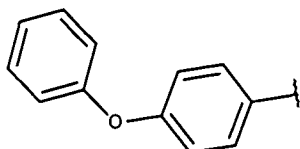
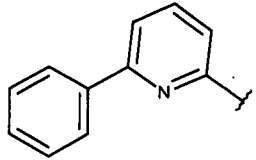
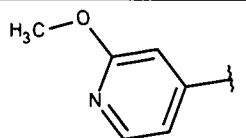
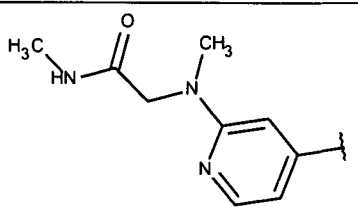
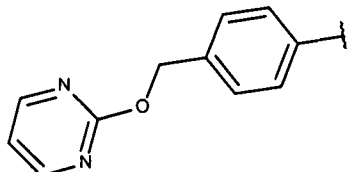
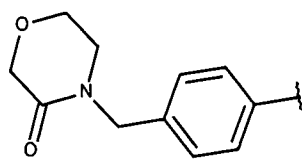
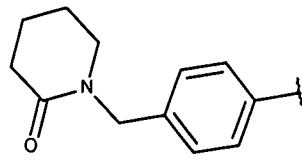
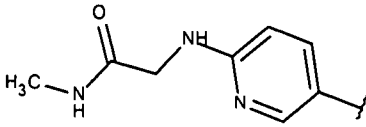
表6

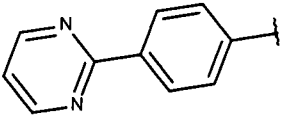
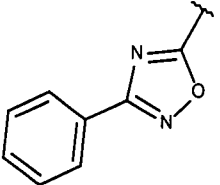
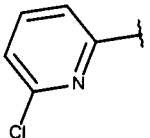
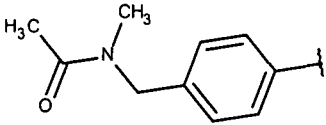
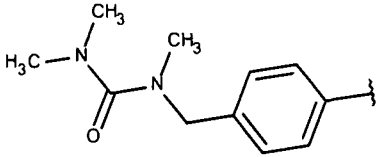
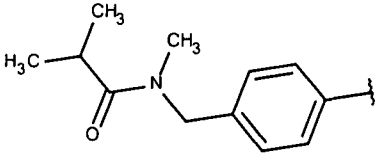
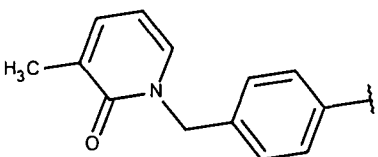
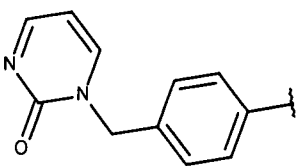
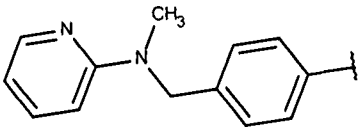
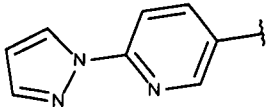
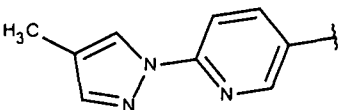


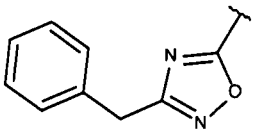
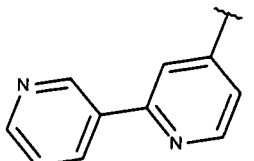
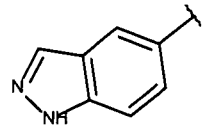
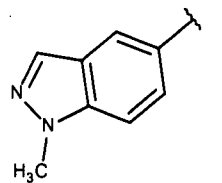
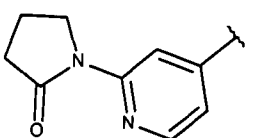
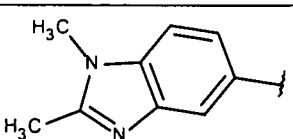
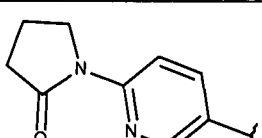
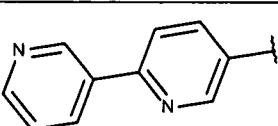
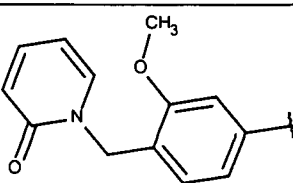
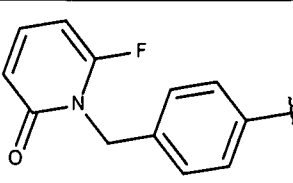
實例編號	A	游離鹼MW	[M+H] ⁺
49		440.9	441.1

實例編號	A	游離鹼MW	[M+H] ⁺
50		440.9	441.0
51		468.0	468.0
52		463.9	464.0
53		440.9	441.0
54		435.9	435.9
55		449.7	449.1
56		449.7	449.1
57		453.9	454.1
58		428.9	429.2
59		441.9	442.2

實例編號	A	游離鹼MW	[M+H] ⁺
60		482.0	482.2
61		427.9	428.2
62		442.9	443.0
63		414.8	414.9
64		427.9	428.2
65		441.9	442.2
66		437.9	438.1
67		458.9	459.2
68		457.9	458.1

實例編號	A	游離鹼MW	[M+H] ⁺
69		414.8	415.2
70		468.0	468.0
71		462.9	462.9
72		447.9	448.0
73		401.9	402.2
74		471.9	472.2
75		478.9	479.2
76		484.0	484.2
77		482.0	482.2
78		457.9	458.2

實例編號	A	游離鹼MW	[M+H] ⁺
79		448.9	449.1
80		438.9	439.2
81		406.3	406.1
82		455.9	456.2
83		485.0	485.2
84		484.0	484.0
85		492.0	492.2
86		478.9	479.2
87		491.0	491.3
88		437.9	438.2
89		451.9	452.2

實例編號	A	游離鹼MW	[M+H] ⁺
90		452.9	453.0
91		448.9	449.0
92		410.9	410.9
93		424.9	424.9
94		454.9	455.7
95		438.9	439.0
96		454.9	455.1
97		448.9	449.0
98		508.0	508.2
99		495.9	496.2

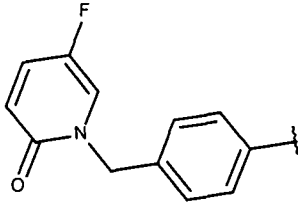
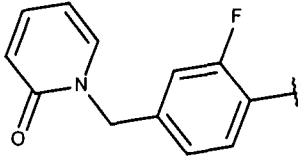
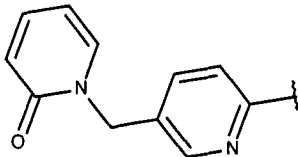
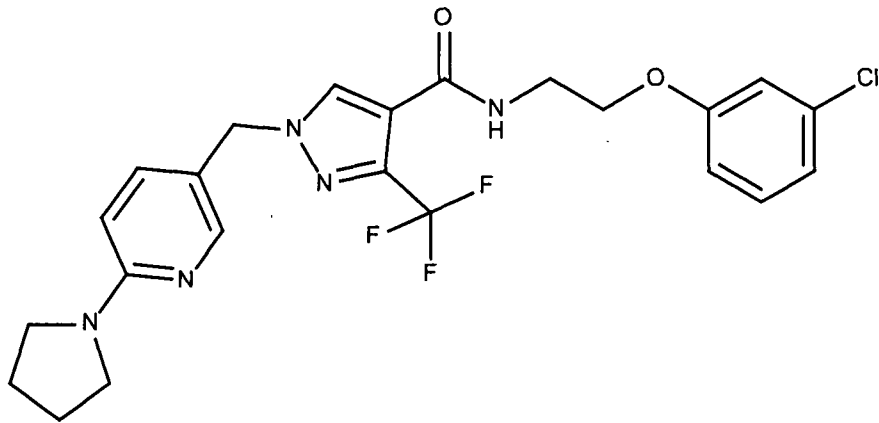
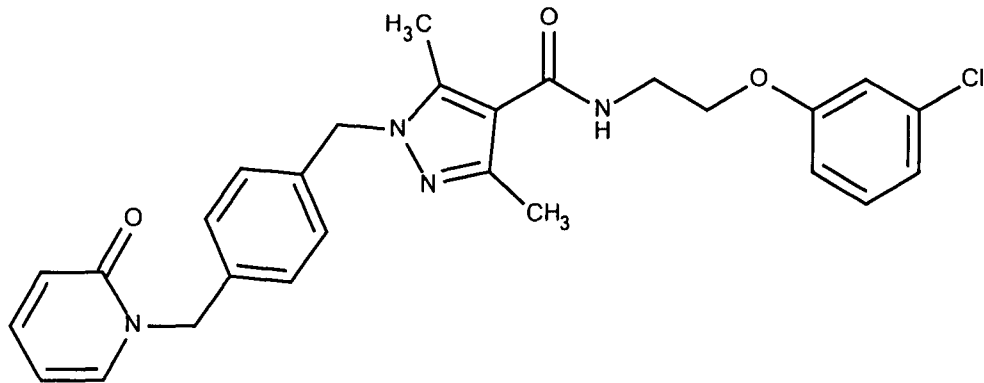
實例編號	A	游離鹼MW	[M+H] ⁺
100		495.9	496.2
101		495.9	496.0
102		478.9	478.9

表 7



實例編號	游離鹼MW	[M+H] ⁺
28	493.9	493.9

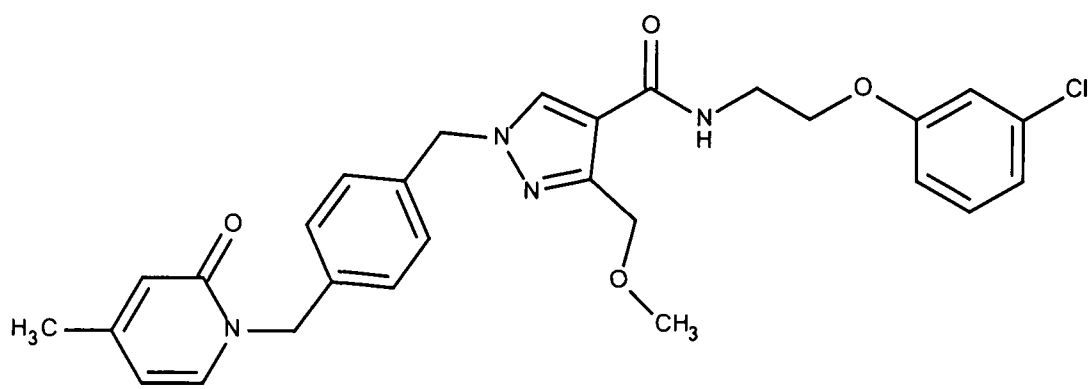
表 8



實例編號	游離鹼MW	[M+H] ⁺
103	491.0	491.2

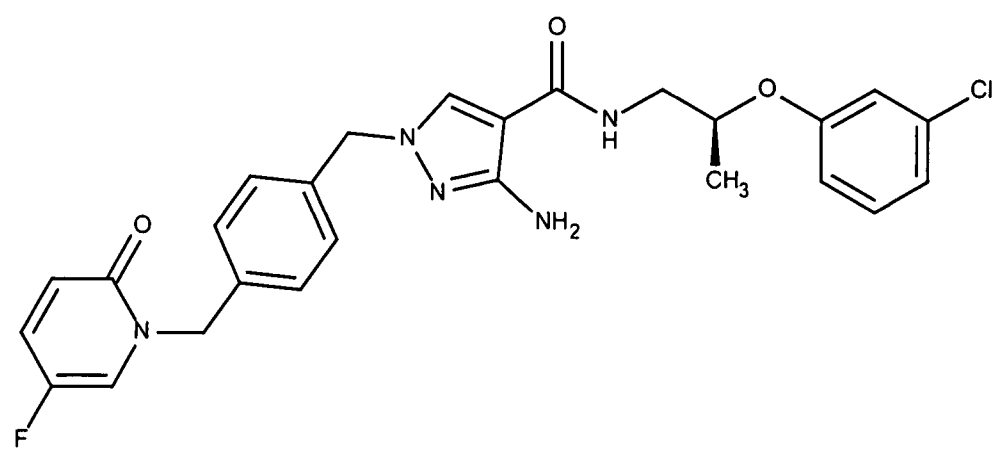


表9



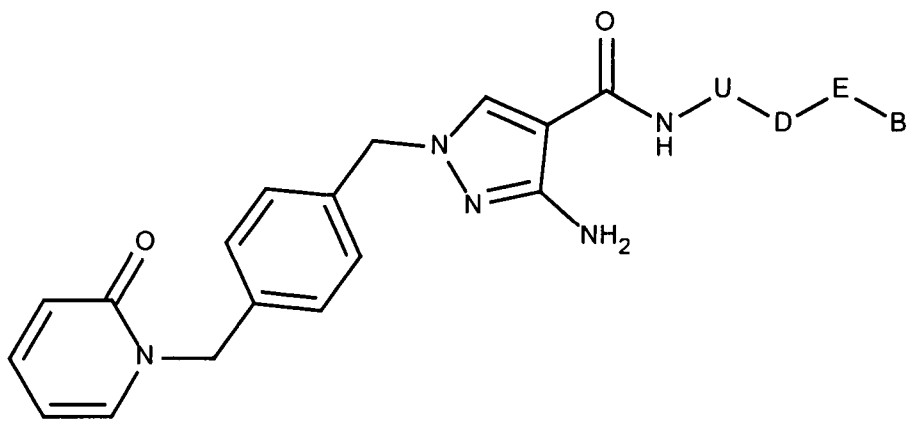
實例編號	游離鹼MW	[M+H] ⁺
104	521.0	521.2

表10



實例編號	游離鹼MW	[M+H] ⁺
119	510.0	510.0

表11



實例編號		游離鹼MW	[M+H] ⁺
105		503.0	503.1
106		503.0	503.1
107		517.0	517.1
108		517.0	517.1
109		517.0	517.2
110		517.0	517.1

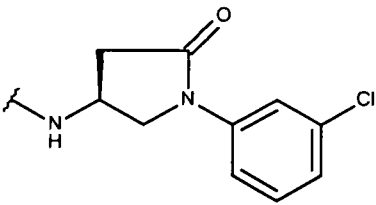
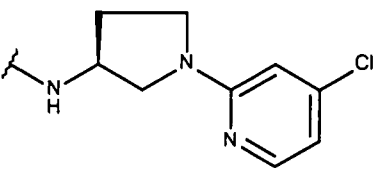
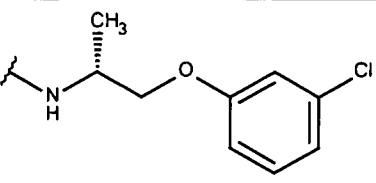
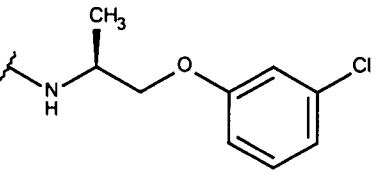
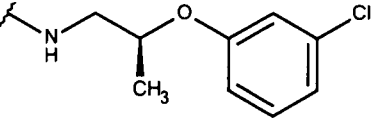
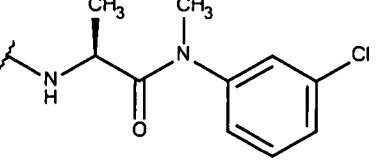
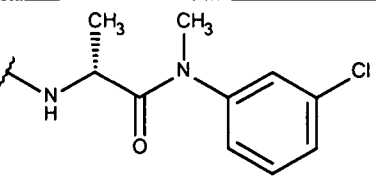
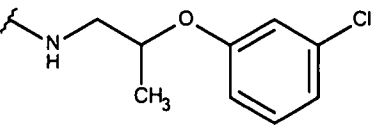
111		517.0	517.1
112		504.0	504.1
113		492.0	492.1
114		492.0	492.1
115		492.0	492.0
116		519.0	519.1
117		519.0	519.1
118	$\pm$ 	492.0	492.1

表12：化合物名稱

實例編號	名稱
3	2-{{[3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基]甲醯胺基}-N-(2-氯苯基)乙醯胺
4	2-{{[3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基]甲醯胺基}-N-(4-氯苯基)乙醯胺

實例編號	名稱
5	N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-環丙基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
6	N-[2-(2-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
7	N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
8	N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
9	N-[2-(5-氯-2-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
10	N-[2-(3-氯-5-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
11	N-[2-(3-氯-5-甲氧基苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
12	N-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
14	3-胺基-N-[2-(5-氯-2-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
15	3-胺基-N-[2-(3-氯-4-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
29	3-胺基-N-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
30	3-胺基-N-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
31	3-胺基-N-[2-(3,5-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
32	3-胺基-N-[2-(5-氯-2-氰基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
33	3-胺基-N-[2-(3-氯-5-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
34	3-胺基-N-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
35	N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(二甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
36	N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
37	N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
38	N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-氰基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
39	N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
40	2-{[3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-基]甲醯胺基}-N-(3-氯苯基)-N-甲基乙醯胺



實例編號	名稱
41	3-胺基-N-{2-[(3-氯苯基)(甲基)胺基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
42	3-胺基-N-[3-(3-氯苯基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
16	N-{2-[(5-氯吡啶-3-基)氧基]乙基}-2-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪唑-4-甲醯胺
43	N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-2-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪唑-4-甲醯胺
17	5-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
44	5-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-(1H-吡啶-5-基)吡啶-4-甲醯胺
45	5-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(吡咯啶-1-基)羰基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
18	3-胺基-N-{2-[(5-氯吡啶-3-基)氧基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
19	N-[3-(5-氯-2-側氧基嘧啶-1-基)丙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
20	N-[3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)丙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
21	3-胺基-N-[3-(4-氯吡啶-1-基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
22	3-胺基-N-{2-[(4-氯-1H-吡啶-3-基)氧基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
23	N-{2-[(5-氯-1,3-噻唑-2-基)氧基]乙基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
24	N-[3-(5-氯-1,2-噁唑-3-基)丙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
25	N-{2-[(4-氯噻吩-2-基)硫基]乙基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
26	N-{2-[(4-氯呋喃-2-基)硫基]乙基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
46	N-{2-[(5-氯噻吩-3-基)氧基]乙基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
47	3-胺基-N-{2-[(4-氯吡啶-2-基)胺基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
27	N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺
48	N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-2,5-二甲基-1-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]吡咯-3-甲醯胺
49	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基}甲基}吡啶-4-甲醯胺
50	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基}甲基}吡啶-4-甲醯胺

實例編號	名稱
51	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(吡咯啉-1-基)羰基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
52	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{4-(2-側氧基吡啶-1-基)苯基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
53	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{6-(吡咯啉-1-基)吡啶-2-基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
54	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺
55	3-胺基-1-[(4-溴苯基)甲基]-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]吡唑-4-甲醯胺
56	3-胺基-1-[(3-溴苯基)甲基]-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]吡唑-4-甲醯胺
57	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{3-(1,3-噻唑-5-基)苯基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
58	4-[(3-胺基-4-{{2-(3-氯苯氧基)乙基}胺甲醯基}吡唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯
59	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{4-(二甲基胺甲醯基)苯基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
60	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(哌啶-1-基)羰基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
61	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{4-(甲基胺甲醯基)苯基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
62	3-[(3-胺基-4-{{2-(3-氯苯氧基)乙基}胺甲醯基}吡唑-1-基)甲基]苯甲酸乙酯
63	3-[(3-胺基-4-{{2-(3-氯苯氧基)乙基}胺甲醯基}吡唑-1-基)甲基]苯甲酸
64	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{3-(甲基胺甲醯基)苯基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
65	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{3-(二甲基胺甲醯基)苯基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
66	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{2-(吡唑-1-基)吡啶-4-基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
67	{{4-[(3-胺基-4-{{2-(3-氯苯氧基)乙基}胺甲醯基}吡唑-1-基)甲基]吡啶-2-基}(甲基)胺基}乙酸
68	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-{{(甲基胺甲醯基)甲基}胺基}吡啶-4-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺
69	4-[(3-胺基-4-{{2-(3-氯苯氧基)乙基}胺甲醯基}吡唑-1-基)甲基]苯甲酸
70	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({3-[(吡咯啉-1-基)羰基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
71	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(4-苯氧基苯基)甲基]吡唑-4-甲醯胺
72	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(6-苯基吡啶-2-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺
73	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺
74	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-{甲基[(甲基胺甲醯基)甲基]胺基}吡啶-4-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺
75	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(嘧啶-2-基氧基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
76	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(3-側氧基嗎啉-4-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
77	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基哌啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
78	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(6-{{(甲基胺甲醯基)甲基}胺基}吡啶-3-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺
79	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{4-(嘧啶-2-基)苯基}甲基}吡唑-4-甲醯胺

實例編號	名稱
80	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺
81	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺
82	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(N-甲基乙醯胺基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
83	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(4-{[(二甲基胺甲醯基)(甲基)胺基]甲基}苯基)甲基]吡唑-4-甲醯胺
84	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(N,2-二甲基丙醯胺基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
85	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(3-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
86	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
87	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(4-{[甲基(吡啶-2-基)胺基]甲基}苯基)甲基]吡唑-4-甲醯胺
88	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{6-(吡唑-1-基)吡啶-3-基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
89	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{6-(4-甲基吡唑-1-基)吡啶-3-基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
90	3-胺基-1-[(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]吡唑-4-甲醯胺
91	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{2-(吡啶-3-基)吡啶-4-基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
92	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-(1H-呋唑-5-基)吡唑-4-甲醯胺
93	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(1-甲基呋唑-5-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺
94	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)吡啶-4-基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
95	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺
96	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{6-(2-側氧基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
97	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{6-(吡啶-3-基)吡啶-3-基}甲基}吡唑-4-甲醯胺
98	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({3-甲氧基-4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
99	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-氟-6-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
100	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
101	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({2-氟-4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
102	3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({5-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
28	N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{{6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基}甲基}-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲醯胺
103	N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3,5-二甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺

實例編號	名稱
104	N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
119	3-胺基-N-[(2S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
105	3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
106	3-胺基-N-[(3R)-1-(3-氯苯基)吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
107	3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
108	3-胺基-N-[(3R)-1-[(3-氯苯基)甲基]吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
109	3-胺基-N-[(3S)-1-[(3-氯苯基)甲基]吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
110	3-胺基-N-[(3R)-1-(3-氯苯基)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
111	3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)-5-側氧基吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
112	3-胺基-N-[(3S)-1-(4-氯吡啶-2-基)吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
113	3-胺基-N-[(2R)-1-(3-氯苯氧基)丙-2-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
114	3-胺基-N-[(2S)-1-(3-氯苯氧基)丙-2-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
115	3-胺基-N-[(2S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺
116	(2S)-2-{{3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-基}甲醯胺基}-N-(3-氯苯基)-N-甲基丙醯胺
117	(2R)-2-{{3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-基}甲醯胺基}-N-(3-氯苯基)-N-甲基丙醯胺
118	3-胺基-N-[(2R/S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺

表13：實例之NMR資料(溶劑d6 DMSO)

實例編號	化學位移
3	3.90 (2H, s), 4.02 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.07 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.39 (1H, t, J = 0.7Hz), 7.17-7.19 (1H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J =1.9, 6.6Hz), 7.82 (2H, dd, J=1.2, 8.1Hz), 8.05 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.0Hz), 9.51 (1H, s)
4	3.76 (2H), 3.92 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.08 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.39-7.44 (3H, m), 7.61-7.63 (2H, m), 7.77-7.79 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.24 (1H, t, J = 5.9Hz), 10.15 (1H, s)

實例編號	化學位移
5	0.74-0.78 (2H, m), 0.79-0.84 (2H, m), 2.54-2.61 (1H, m), 3.49 - 3.52 (2H, m), 4.07 (2H,t, J=5.8Hz), 5.06 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J=6.6, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=7.9, 2.5Hz), 6.98-7.00 (1H, m), 7.03 (1H, t, J=2.1Hz), 7.17 (2H, d, J=8.1Hz), 7.26 (2H, d, J=8.1Hz), 7.30 (1H, t, J=8.1Hz), 7.41 (1H, ddd, J=9.0, 6.6, 2.2Hz), 7.77 (1H, dd, J=6.9, 2.1Hz), 8.05 (1H, t, J=5.5Hz), 8.07 (1H, s)
6	3.30(3H,s), 3.54 - 3.60(2H, m), 4.14(2H,t,J= 5.3Hz), 4.52(2H,s), 5.06(2H,s), 5.28(2H,s), 6.20-6.23(1H,m), 6.39(1H,d,J= 9.5Hz), 6.93-6.97(1H,m), 7.16-7.30(6H,m), 7.38-7.43(2H,m), 7.74(1H,dd,J= 6.8,1.9Hz), 8.10(1H,t,J= 5.4Hz), 8.21(1H,s)
8	3.22 (3H, s), 3.53 - 3.56 (2H, m), 4.08 (2H, t, J=5.5Hz), 4.51 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J=8.9Hz), 6.91-6.94 (1H, m), 6.98-7.00 (1H, m), 7.03 (1H, t, J=2.2Hz), 7.24 (2H, q, J=8.2Hz), 7.27 (1H, s), 7.28 (2H, d, J=8.2Hz), 7.41 (1H, t, 2.4Hz), 7.75 (1H, dd, J=1.6, 6.2Hz), 8.00 (1H, t, J=5.6Hz), 8.22 (1H, s)
9	3.22(3H,s), 3.54 - 3.58 (2H, m), 4.16(2H,t,J= 5.5Hz), 4.51(2H,s), 5.06(2H,s), 5.28(2H,s), 6.20-6.24(1H,m), 6.39(1H,d,J= 8.9Hz), 6.98-7.01(1H,m), 7.20-7.28(5H,m), 7.31(1H,dd,J= 7.5,2.5Hz), 7.39-7.43(1H,m), 7.76(1H,dd,J= 6.8,2.0Hz), 8.15(1H,t,J= 5.3Hz), 8.21(1H,s)
10	3.25(3H,s), 3.52 - 3.56 (2H, m), 4.10(2H,t,J= 5.5Hz), 4.51(2H,s), 5.07(2H,s), 5.28(2H,s), 6.20-6.24(1H,m), 6.39(1H,d,J= 8.9Hz), 6.86-6.93(2H,m), 6.97-7.00(1H,m), 7.22(2H,d,J= 8.2Hz), 7.26(2H,d,J= 8.2Hz), 7.39-7.43(1H,m), 7.76(1H,dd,J= 6.5,1.9Hz), 8.13(1H,t,J= 5.5Hz), 8.22(1H,s)
11	3.23 (3H, s), 3.53 (2H, dd, J = 10.6, 5.2 Hz), 3.74 (3H, s), 4.06 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.51 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.3 Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.49 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.61 (2H, dt, J = 3.8, 2.0 Hz), 7.21-7.27 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.6, 1.9 Hz), 8.09 (1H, t, J = 5.3 Hz), 8.21 (1H, s)
12	3.22 (3H, s), 3.51 - 3.55 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.51 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.23 (1H, td, J = 6.6, 1.3 Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94-6.98 (1H, m), 7.18-7.20 (1H, m), 7.21-7.27 (4H, m), 7.33 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 6.5, 1.9 Hz), 8.14 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.23 (1H, s)
14	2.09 (3H, s), 3.49 - 3.53 (2H, m), 4.05 (2H, t, J = 5.8Hz), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.3 Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.0Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.8 Hz), 7.92 (1H, s), 7.95 (1H, s)
15	2.24 (3H, s), 3.46 - 3.50 (2H, m), 4.01 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.22 (1H, t, J = 6.7 Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.83-6.86 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.19 (2H, d, J= 8.0 Hz), 7.22-7.27 (3H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75-7.76 (1H, m), 7.96-7.98 (2H, m)
29	3.51 - 3.53 (2H, m), 4.15 (2H, t, J= 5.9 Hz), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.22 (1H, t, J = 6.6Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.18-7.21 (4H, m), 7.25-7.33 (3H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.75-7.76 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.98 (1H, t, J = 5.4Hz)
30	3.46 - 3.51 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.7Hz), 5.04 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.0Hz), 6.96-6.99 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.25-7.30(3H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.95 (1H, s), 7.98 (1H, t, J = 5.5Hz)

實例編號	化學位移
31	3.46-3.50 (2H, m), 3.48 (2H, t, J= 5.6 Hz), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.22 (1H, td, J= 6.2, 1.2 Hz), 6.39 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.05 (2H, d, J =1.6 Hz), 7.14 (1H, s), 7.18 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 1.7 Hz), 7.94 (2H, s)
32	3.50 - 3.54 (2H, m), 4.25 (2H, t, J=5.9 Hz), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.18-7.20 (3H, m), 7.25-7.27 (2H, m), 7.40-7.43 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74-7.76 (1H, m), 7.93 (1H, s), 7.98 (1H, t, J=5.4Hz)
33	2.25 (3H, s), 3.46 - 3.50 (2H, m), 4.03 (2H, t, J = 5.8Hz), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.0Hz), 6.75 (1H, s), 6.81 (2H, d, J = 2.4Hz), 7.19 (2H, d,J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.74-7.76 (1H, m), 7.95 (2H, s)
34	3.48 - 3.53 (2H, m), 4.16 (2H, t, J= 6.0Hz), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.00-7.03 (1H, m), 7.19 (2H, d, J= 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.38-7.45 (2H, m), 7.74-7.76 (1H, m), 7.94 (2H, s)
35	2.71 (6H, s), 3.53 - 3.57 (2H, m), 4.08 (2H, t, J = 5.6 Hz), 5.07 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.91-6.94 (1H, m), 6.97-7.00 (1H, m), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.22-7.31 (5H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 1.9, 6.8 Hz), 8.00 (1H, t, J = 5.3 Hz), 8.02 (1H, s)
36	3.52 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.06 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.20-6.23 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.91-6.94 (1H, m), 6.97-7.00 (1H, m), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.20-7.31 (5H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 4.8, 6.7Hz), 7.85 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.5 Hz)
37	2.73 (3H, s), 3. 48 - 3.49 (2H, m), 4.04 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.25 (2H, dd, J = 4.4, 14.2 Hz), 5.07 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.90-6.93 (1H, m), 6.96-7.00 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26-7.31 (3H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 1.8, 6.8 Hz), 7.96 (1H, s)
38	3.53 - 3.56 (2H, m), 4.09 (2H, t, J = 5.6 Hz), 5.08 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.23 (1H, td, J = 1.4, 6.7 Hz), 6.40 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.1 Hz), 6.92 (1H, ddd, J = 0.9, 2.4, 8.4 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 0.9, 2.0, 7.9 Hz), 7.02 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.26-7.33 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.0 Hz), 7.77 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8 Hz), 8.45 (1H, s), 8.61 (1H, t, J = 5.5 Hz)
39	2.29 (3H, s), 3.51 - 3.55 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.07 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7 Hz), 6.40 (1H, ddd, J =0.7, 1.4, 9.2 Hz), 6.92 (1H, ddd, J = 0.9, 2.5, 8.4 Hz), 6.98 (1H, ddd, J =0.9, 2.0, 8.0 Hz), 7.02 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.19-7.33 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J =2.1, 6.6, 8.9 Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8 Hz), 8.03 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.13 (1H, s)
40	3.74 (3H, s, br), 4.72 (2H, s, br), 5.06 (2H, s), 5.07 (4H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37-7.44 (4H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.75-7.77 (1H, m), 7.98 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.03 (1H, s)
41	2.90 (3H, s), 3.26-3.28 (2H, m), 3.38-3.42 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 1.7, 7.9 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 1.9, 6.8 Hz), 7.84 (2H, s)
42	1.72-1.77 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.11 - 3.16 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.34 (2H, br s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4 Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.17-7.22 (3H, m), 7.24-7.32 (5H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.74-7.77 (2H, m), 7.93 (1H, s)



實例編號	化學位移
43	2.45 (3H, s), 3.52 - 3.57 (2H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.1 Hz), 5.07 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.20 - 6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.0, 1.9Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31-7.27 (1H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.8, 6.6, 2.1 Hz), 7.64 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 6.9, 1.8 Hz), 7.96 (1H, br s)
17	3.49 - 3.53 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=5.8Hz), 5.05 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.30 (2H, s), 6.38-6.41 (1H, m), 6.93-6.95 (1H, m), 6.98-7.00 (1H, m), 7.03-7.04 (1H, m), 7.09 (2H, d, J=8.0Hz), 7.23 (2H, d, J=8.1Hz), 7.25-7.32 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.73-7.77 (1H, m), 7.91-7.96 (1H, m)
44	3.49 - 3.53 (2H, m), 4.08 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.26 (2H, s), 6.35 (2H, s), 6.91-7.04 (4H, m), 7.16 (1H, s), 7.27-7.33 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.74 (1H, s), 7.93-8.04 (2H, m), 12.94 (1H, s)
45	1.77-1.92 (4H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.44 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.50 - 3.54 (2H, m), 4.08 (2H, t, J = 5.9 Hz), 5.18 (2H, s), 6.35 (2H, s), 6.93-6.95 (1H, m), 6.98-7.00 (1H, m), 7.03 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 (2H, t, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, s), 7.94 (1H, t, J = 5.5 Hz)
18	3.49 - 3.53 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.05 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.3 Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.62 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9 Hz), 7.95 (1H, s), 7.99 (1H, t, J = 5.3 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.5 Hz)
21	1.88 - 1.93 (2H, m), 3.04 - 3.13 (2H, m), 4.09 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.75-7.80 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.99 (1H, s)
46	3.19 (3H, s), 3.46 - 3.50 (2H, m), 4.28 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.47 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.22-7.27 (4H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.77 (1H, dd, J = 5.9, 1.9 Hz), 8.36 (1H, s), 8.55 (1H, s)
47	3.20 - 3.30 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.34 (2H, br s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.3 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.52-6.54 (2H, m), 6.89 (1H, br s), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 1.8 Hz), 7.85 (1H, br s), 7.89 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 5.5 Hz)
27	1.98(3H,s), 3.22(3H,s), 3.53 - 3.57 (2H, m), 4.08(2H,t,J= 5.5Hz), 4.51(2H,s), 5.21(2H,s), 5.28(2H,s), 6.92-6.94(1H,m), 6.98-7.00(1H,m), 7.03-7.04(1H,m), 7.16-7.23(5H,m), 7.30(1H,t,J= 8.1Hz), 7.53(1H,s), 8.13(1H,t,J= 5.5Hz), 8.22(1H,s)
48	2.25 (3H,s), 2.55 (3H,s), 3.47 - 3.52 (2H, m), 4.05 (2H, t, J = 6.1 Hz), 5.16 (2H,s), 6.24 (1H, s), 6.93 (1H, dd,J = 8.7, 2.4 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.1, 2.1 Hz), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J = 8.2, 8.1 Hz), 7.53-7.46 (3H, m), 7.68 (1H, br s), 7.91-7.88 (2H, m)
49	1.91-1.94 (4H, m), 3.34-3.37 (4H, m), 3.47 3.50 (2H, m), 4.04 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.88 (2H, s), 5.34 (2H, br s), 6.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.91-6.94 (1H, m), 6.97-6.99 (1H, m), 7.01-7.02 (1H, m), 7.29 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.2 Hz)
50	2.02 (4H, s), 3.52-3.54 (6H, m), 4.08 (2H, t, J=5.3 Hz), 5.20 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.92-7.01 (4H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.91(1H, d, J = 6.5 Hz), 8.09 (2H, d, J = 0.7 Hz)
51	1.77-1.89 (4H, m), 3.43-3.53 (2H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.13 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.92-7.05 (4H, m), 7.24-7.32 (4H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.02 (2H,s)

實例編號	化學位移
52	3.49 3.53 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.15 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.30-6.32 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.92-7.04 (3H, m), 7.28-7.39 (5H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 6.9, 1.9 Hz), 8.03 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.06 (1H,s)
53	1.89-1.92 (4H, m), 3.32-3.36 (4H, m), 3.49 - 3.53 (2H, m), 4.07 (2H, t, J= 5.8 Hz), 4.93 (2H, s), 5.37 (2H, br s), 6.23 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.2, 2.0 Hz), 7.28 - 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J= 8.4, 7.5 Hz), 7.95-8.04 (1H, m), 8.01 (1H, s)
54	2.64 (3H, s), 3.48 - 3.52 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.26 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.91-6.94 (2H, m), 6.97-7.00 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.27-7.31 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.4 Hz)
55	3.46 - 3.57 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.08 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.98 - 7.02 (1H, m), 7.02 - 7.06 (1H, m), 7.17 - 7.22 (2H, m), 7.28 - 7.34 (1H, m), 7.54 - 7.60 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.01 - 8.08 (1H, m)
56	3.50 - 3.54 (2H, m), 4.08 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.13 (2H, s), 6.90 - 6.96 (1H, m), 6.98 - 7.03 (1H, m), 7.04 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.21 - 7.27 (1H, m), 7.27 - 7.37 (2H, m), 7.41 - 7.47 (1H, m), 7.48 - 7.56 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.09 (1H, t, J = 5.5 Hz)
57	3.49 - 3.52 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.14 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.91 - 6.95 (1H, m), 6.97 - 7.01 (1H, m), 7.02 - 7.06 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.59 (1H, s), 7.64 - 7.69 (1H, m), 7.99 - 8.06 (2H, m), 8.30 (1H, s), 9.10 (1H, d, J = 0.6 Hz)
58	3.50 - 3.54 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.19 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.89 - 6.96 (1H, m), 6.98 - 7.02 (1H, m), 7.03 - 7.05 (1H, m), 7.27 - 7.37 (3H, m), 7.95 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.00 - 8.06 (2H, m)
59	2.89 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.49 - 3.53 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.13 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.91 - 6.98 (1H, m), 6.96 - 7.03 (1H, m), 7.01 - 7.07 (1H, m), 7.22 - 7.29 (2H, m), 7.31 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.35 - 7.42 (2H, m), 7.99 - 8.06 (2H, m)
60	1.41 - 1.65 (6H, m), 3.16 - 3.28 (2H, m), 3.47 - 3.62 (4H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.13 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.91 - 6.97 (1H, m), 6.97 - 7.02 (1H, m), 7.02 - 7.06 (1H, m), 7.24 - 7.37 (5H, m), 8.01 - 8.06 (2H, m)
61	2.78 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.49 - 3.52 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.14 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.91 - 6.97 (1H, m), 6.98 - 7.02 (1H, m), 7.04 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.26 - 7.34 (3H, m), 7.78 - 7.83 (2H, m), 7.99 - 8.05 (2H, m), 8.35 - 8.46 (1H, m)
62	1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.48 - 3.52 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.31 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.17 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.93 (1H, ddd, J = 0.9, 2.5, 8.4 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 0.9, 2.0, 7.9 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.48-7.54 (2H, m), 7.84 (1H, dd, J = 0.9, 1.9 Hz), 7.89 (1H, ddd, J = 1.8, 3.1, 6.1 Hz), 8.02 (2H, d, J = 1.8 Hz)
63	3.50 - 3.51 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.16 (2H, s), 5.42 (2H, s, br), 6.93 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 1.9, 7.7 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.42-7.55 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.87 (1H, ddt, J = 2.8, 5.5, 7.3 Hz), 8.02 (2H, m), 13.01 (1H, s, br)
64	2.76 (3H, d, J = 4.5 Hz), 3.48 - 3.51 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.12 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.93 (1H, ddd, J = 0.9, 2.5, 8.4 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 0.8, 2.0, 8.0 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.35 (1H, dt, J = 1.5, 7.7 Hz), 7.43 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.70-7.78 (2H, m), 8.01 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.44 (1H, m)



實例編號	化學位移
65	2.87 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.48 - 3.51 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.12 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.93 (1H, ddd, J = 0.9, 2.5, 8.3 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 0.9, 2.0, 7.9 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.27-7.34 (3H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.02 (2H, m)
66	3.50 - 3.54 (2H, m), 4.08 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.28 (2H, s), 5.48 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J = 2.6, 1.7 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.04 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 5.1, 1.5 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.04-8.12 (2H, m), 8.42 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.6 Hz)
68	2.55 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.49 - 3.53 (2H, m), 3.77 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.07 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.97 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.27 (1H, s), 6.33 (1H, dd, J = 5.3, 1.5 Hz), 6.86 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.68 - 7.69 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.00 (1H, s), 8.05 (1H, t, J = 5.6 Hz)
70	1.77-1.86 (4H, m), 3.33 - 3.35 (2H, m), 3.44 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.48 - 3.53 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.13 (2H, s), 5.41 (2H, s br), 6.93 (1H, ddd, J = 0.9, 2.5, 8.4 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 0.8, 1.9, 7.9 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.30 (2H, ddd, J = 3.7, 5.4, 8.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.38-7.46 (2H, m), 8.02 (2H, m)
71	3.49 - 3.52 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.05 (2H, s), 5.40 (2H, s br), 6.93 (1H, ddd, J = 0.9, 2.5, 8.4 Hz), 6.96-7.01 (5H, m), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.11-7.16 (1H, m), 7.24-7.32 (3H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.01 (1H, t, J = 5.6 Hz)
72	3.50-3.54 (2H, m), 4.04-4.11 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.25 (2H, s), 5.43 (2H, s br), 6.91-6.96 (1H, ddd, J = 0.9, 2.4, 8.4 Hz), 6.97-7.01 (1H, ddd, J = 0.9, 2.0, 7.9 Hz), 7.03-7.07 (2H, m), 7.26-7.34 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.41-7.51 (3H, m), 7.84-7.91 (2H, m), 8.04-8.10 (3H, m), 8.12-8.15 (1H, s)
73	3.49 - 3.53 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.10 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.53 - 6.56 (1H, m), 6.76 (1H, dd, J = 1.4 & 5.3 Hz), 6.94 (1H, ddd, J = 0.8 & 2.5 & 8.4 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 0.8 & 2.0 & 7.9 Hz), 7.04 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.2 Hz), 8.02 (1H, s), 8.04 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 0.6 & 5.3 Hz).
74	2.55 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.99 (3H, s), 3.49 - 3.53 (2H, m), 4.02-4.13 (4H, m), 5.01 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.34 (1H, dd, J = 5.2, 1.3 Hz), 6.49 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.71 (1H, q, J = 4.3 Hz), 7.94-8.07 (3H, m)
75	3.50 (2H, m), 4.05 (2H, q, J = 5.8 Hz), 5.08 (2H, s), 5.37 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.3, 2.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.15 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.97 (1H, s), 8.00 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.61 (2H, d, J = 4.8 Hz)
76	3.20-3.26 (2H, m), 3.48 - 3.52 (2H, m), 3.76-3.83 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.10 (2H, s), 4.52 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.17-7.28 (4H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.95-8.04 (2H, m)
77	1.65-1.73 (4H, m), 2.25-2.31 (2H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.48 - 3.52 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.47 (2H, s), 5.04 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.16-7.22 (4H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.96-8.02 (2H, m)
78	2.57 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.46 - 3.52 (2H, m), 3.80 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.05 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.87 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.88 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.91 - 6.96 (1H, m), 6.97 - 7.06 (2H, m), 7.27 - 7.35 (2H, m), 7.70 - 7.77 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.99 (1H, t, J = 5.6 Hz)

實例編號	化學位移
79	3.49 - 3.52 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.18 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.90 - 6.96 (1H, m), 6.97 - 7.02 (1H, m), 7.02 - 7.05 (1H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.00 - 8.07 (2H, m), 8.35 - 8.41 (2H, m), 8.91 (2H, d, J = 4.9 Hz)
80	3.52 - 3.55 (2H, m), 4.10 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.54 (2H, s), 5.66 (2H, s), 6.93 - 6.98 (1H, m), 6.98 - 7.02 (1H, m), 7.05 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.31 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.55 - 7.62 (3H, m), 7.96 - 8.03 (2H, m), 8.15 - 8.22 (2H, m)
81	3.50-3.53 (2H, m), 4.06-4.09 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.17 (2H, s), 5.44 (2H, s br), 6.94 (1H, ddd, J = 0.9, 2.5, 8.4 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 0.9, 2.0, 8.0 Hz), 7.03-7.04 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 0.8, 7.6 Hz), 7.28-7.32 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.44-7.46 (1H, dd, J = 0.8, 8.0 Hz), 7.84-7.88 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.07-8.10 (2H, m)
82	2.04 (3H, s), 2.88 (3H, br s), 3.49 - 3.53 (2H, m), 4.11 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.50 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.01 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.18-7.31 (5H, m), 7.60 (1H, br s), 7.92 (1H, s)
83	2.63 (3H, s), 2.73 (6H, s), 3.49 - 3.53 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.26 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.16-7.26 (4H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.95-8.04 (2H, m)
84	1.05 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.85-2.95 (4H, m), 3.48 - 3.52 (2H, m), 4.11 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.53 (2H, s), 5.04 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.3, 2.5 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.92 (1H, s)
85	1.98 (3H, s), 3.47 - 3.51 (2H, m), 4.05 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.14 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.02 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.23-7.33 (4H, m), 7.63 (1H, dd, J = 6.9, 2.1 Hz), 7.96 (1H, s), 7.98 (1H, t, J = 5.6 Hz)
86	3.47 - 3.52 (2H, m), 4.05 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.03 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.45 (1H, dd, J = 6.4, 4.1 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27-7.33 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.00 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 6.5, 2.8 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 4.1, 2.8 Hz)
87	3.00 (3H, s), 3.47 - 3.51 (2H, m), 4.05 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.76 (2H, s), 5.02 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J = 7.1, 4.9 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.02 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.17 (4H, s), 7.29 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 8.9, 7.1, 2.0 Hz), 7.96 (1H, s), 7.98 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 4.9, 2.0 Hz)
88	3.47 - 3.56 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.18 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J = 1.7, 2.6 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 1.1, 7.9 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.80 - 7.88 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 - 8.06 (2H, m), 8.42 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 0.7, 2.6 Hz)
89	2.11 (3H, s), 3.46 - 3.56 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.16 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.97 - 7.01 (1H, m), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, s), 7.81 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 7.85 - 7.90 (1H, m), 8.01 (2H, s), 8.36 - 8.40 (2H, m)
90	3.50 - 3.54 (2H, m), 4.04-4.11 (4H, m), 5.50 (2H, s), 5.52 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.04 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.22-7.35 (6H, m), 8.10 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 5.5 Hz)



實例編號	化學位移
91	3.50 - 3.54 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.24 (2H, s), 5.46 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 5.0, 1.5 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.53 (1H, ddd, J = 8.0, 4.8, 0.9 Hz), 7.92 (1H, s), 8.06 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.09 (1H, s), 8.38 (1H, ddd, J = 8.0, 2.3, 1.7 Hz), 8.64 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.67 (1H, d, J = 5.0 Hz), 9.21 (1H, dd, J = 2.3, 0.9 Hz)
92	3.47 - 3.52 (2H, m), 4.05 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.21 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.91-7.04 (4H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.96-8.01 (2H, m), 8.04 (1H, s), 13.02 (1H, s)
93	3.47 - 3.51 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.05 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.20 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.90-6.93 (1H, m), 6.97-7.04 (3H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.95-7.99 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 0.7 Hz)
94	1.97-2.07 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 3.49 - 3.53 (2H, m), 3.96 (2H, dd, J = 7.5, 6.6 Hz), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.15 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J = 5.1, 1.5 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.04 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.01-8.07 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 5.1 Hz)
95	2.60 (3H, s), 3.65 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.79 (3H, s), 4.09 (2H, t, J = 5.6 Hz), 5.21 (2H, s), 6.87 (1H, ddd, J = 0.9, 2.5, 8.4 Hz), 6.92 (1H, ddd, J = 0.9, 2.0, 7.9 Hz), 6.96 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47-7.50 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.39 (1H, s)
96	1.98-2.08 (2H, m), 2.57 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.47 - 3.50 (2H, m), 3.94-4.01 (2H, m), 4.05 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.07 (2H, s), 5.40 (2H, s br), 6.93 (1H, ddd, J = 0.9, 2.5, 8.4 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 0.9, 2.0, 7.9 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.96 (1H, s), 7.99 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 0.8, 8.6 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.3 Hz)
97	3.49 - 3.52 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.20 (2H, s), 5.44 (2H, s br), 6.93 (1H, ddd, J = 0.9, 2.5, 8.4 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 0.9, 2.0, 7.9 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.52 (1H, ddd, J = 0.9, 4.8, 8.0 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 8.02-8.07 (3H, m), 8.41 (1H, dt, J = 1.9, 8.0 Hz), 8.59-8.66 (2H, m), 9.24 (1H, dd, J = 0.9, 2.4 Hz)
98	3.45 - 3.54 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.06 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.99 (2H, s), 5.04 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.18 - 6.26 (1H, m), 6.39 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.1 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 1.5, 7.7 Hz), 6.87 - 7.07 (5H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9 Hz), 7.63 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8 Hz), 7.95 (1H, s), 7.99 (1H, t, J = 5.5 Hz)
99	3.48 - 3.52 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.08 (2H, s), 5.27 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.69-6.74 (1H, m), 6.77-6.81 (1H, m), 6.93 (1H, ddd, J = 0.9, 2.5, 8.3 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 0.9, 2.0, 7.9 Hz), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.41-7.44 (2H, m), 7.89 (1H, dt, J = 7.9, 8.7 Hz), 7.99 (2H, m)
100	3.47 - 3.51 (2H, m), 4.05 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.01 (2H, s), 5.04 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.44 (1H, dd, J = 5.4, 10.1 Hz), 6.93 (1H, ddd, J = 0.9, 2.5, 8.4 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 0.9, 2.0, 8.0 Hz), 7.02 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.18-7.31 (5H, m), 7.56 (1H, ddd, J = 3.4, 7.2, 10.4 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 3.3, 4.8 Hz)
101	3.47 - 3.52 (2H, m), 4.05 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.08 (4H, s), 5.39 (2H, s), 6.24 (1H, td, J = 1.4, 6.7 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 1.3, 9.1 Hz), 6.93 (1H, ddd, J = 0.9, 2.5, 8.4 Hz), 6.96-7.00 (1H, m), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.12 (2H, td, J = 1.6, 9.7, 10.4 Hz), 7.27 (2H, dt, J = 7.9, 22.0 Hz), 7.43 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 2.1, 6.8 Hz), 7.98 (1H, s), 8.01 (1H, t, J = 5.6 Hz)

實例編號	化學位移
102	3.47 - 3.52 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.09 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.23-6.26 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.91-7.04 (3H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.28-7.32 (1H, m), 7.40-7.44 (1H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 8.03 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz)
28	1.91-1.94 (4H,m), 3.34-3.38 (4H, m), 3.50 - 3.54 (2H, m), 4.07 (2H, t, J= 5.5Hz), 5.26 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.92 (1H, dd, J = 2.4, 8.5Hz), 7.02 (2H, q, J= 4.9Hz),7.26-7.32 (1H, m), 7.49(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.14 (1H, d, J= 2.2Hz), 8.32 (1H, s), 8.50 (1H, t, J= 5.5Hz)
103	2.21 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.52 - 3.54 (2H, m), 4.09 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.06 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.23 (1H, td, J = 1.4, 6.7 Hz), 6.36 - 6.43 (1H, m), 6.91 - 6.96 (1H, m), 6.97 - 7.02 (1H, m), 7.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.08 - 7.13 (2H, m), 7.21 - 7.26 (2H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 9.0 Hz), 7.66 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.75 - 7.80 (1H, m)
104	2.10 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.50 - 3.54 (2H, m), 4.08 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.51 (2H, s), 5.02 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.06-6.09 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.7, 2.5 Hz), 6.98-7.03 (2H, m), 7.20-7.32 (5H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.10 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.21 (1H, s)
105	1.90-1.99 (1H, m), 2.13-2.25 (1H, m), 3.10 (1H, dd, J = 9.9, 4.7 Hz), 3.22-3.31 (1H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 3.51 (1H, dd, J = 9.9, 6.7 Hz), 4.45-4.55 (1H, m), 5.02 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 6.7, 1.4 Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 6.48 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 6.51 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 8.0), 7.19 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.87 (1H, br d, J = 6.7Hz), 7.99 (1H, s)
106	1.90-1.99 (1H, m), 2.13-2.25 (1H, m), 3.10 (1H, dd, J = 10.0, 4.5 Hz), 3.22-3.30 (1H, m), 3.32-3.41 (1H, m), 3.51 (1H, dd, J = 9.9, 6.7 Hz), 4.47-4.53 (1H, m), 5.02 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.22 (1H,dt, J = 6.7, 1.4 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.48 (1H, dd, J =8.4, 2.0 Hz), 6.51 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.60 (1H,dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 8.0), 7.19 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.5, 2.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.6, 1.9 Hz), 7.89 (1H, br d, J = 6.4 Hz), 8.00 (1H, s)
107	1.98-2.09 (1H, m), 2.32-2.42 (1H, m), 3.80-3.83 (2H, m), 4.65-4.72 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.22-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.21 (3H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.40-7.44 (2H, m), 7.59-7.61 (1H, m), 7.76 (1H, q, J = 1.8 Hz), 7.88 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.21 (1H, t, J = 8.3 Hz)
108	1.61-1.69 (1H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 2.31-2.35 (1H, m), 2.41-2.46 (1H, m), 2.56-2.61 (1H, m), 2.66-2.73 (1H, m), 3.57 (2H, s), 4.23-4.31 (1H, m), 5.02 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28-7.36 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.73-7.76 (2H, m), 8.00 (1H,s)
109	1.61-1.70 (1H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 2.32-2.35 (1H, m), 2.41-2.46 (1H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 2.66-2.73 (1H, m), 3.57 (2H, s), 4.23-4.30 (1H, m), 5.02 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d,J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d,J = 8.0 Hz), 7.29-7.36 (4H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.75-7.76 (2H, m), 8.00 (1H,s)
110	1.98-2.09 (1H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 3.71-3.85 (2H, m), 4.67-4.72 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.21 (3H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.40-7.44 (2H, m), 7.60 (1H, q, J = 1.6 Hz), 7.76 (1H, q, J = 1.9 Hz), 7.88 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.21 (1H, t, J = 8.2 Hz)



實例編號	化學位移
111	2.46-2.47 (1H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.66-3.69 (1H, m), 4.13-4.18 (1H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.20-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.17-7.20 (3H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.39-7.41 (2H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 1.9, 6.8 Hz), 7.89 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.95 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 6.5 Hz)
112	1.91-1.95 (1H, m), 2.15-2.33 (1H, m), 3.40-3.44 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 5.06 (4H, s), 5.37 (2H, s), 6.19 (1H, q, J = 6.7 Hz), 6.38 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.57-6.61, 2H, m), 7.18-7.27 (4H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J = 1.8, 6.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.16 (1H, s)
113	1.18 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.83-3.87 (1H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 4.20-4.27 (1H, m), 5.03 (2H,s), 5.07 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.92-6.99 (2H, m), 7.03-7.04 (1H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24-7.31 (3H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.98 (1H, s)
114	1.18 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.83-3.87 (1H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 4.20-4.27 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.92-6.99 (2H, m), 7.03-7.04 (1H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26-7.31 (3H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz), 7.98 (1H, s)
115	1.23 (3H, d, J = 6.1 Hz), 3.20-3.26 (1H, m), 3.40-3.46 (1H, m) 4.49-4.56 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.94-6.97 (2H, m), 7.06 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.29 (1H, s), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.9, 1.9 Hz), 7.95 (2H, s)
116	1.11 (3H, s br), 3.17 (3H, s br), 4.37 (1H, s br), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.38-7.48 (4H, m), 7.58 (1H, s br), 7.75 (1H, dd, J = 1.8 , 6.7Hz), 7.89 (1H, s br), 8.06 (1H, s)
117	1.11 (3H, s br), 3.17 (3H, s br), 4.38 (1H, s br), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.20-6.25 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.38-7.48 (4H, m), 7.58 (1H, s br), 7.75 (1H, dd, J = 1.8, 6.8 Hz), 7.89 (1H, s br), 8.06 (1H, s)
118	1.23 (3H, d, J = 6.1 Hz), 3.19-3.25 (1H, m), 3.40-3.46 (1H, m) 4.49 - 4.56 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.06-7.07 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.25-7.30(3H,m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 5.2 Hz)
119	(MeOD) 1.33 (3H, d, J = 6.2 Hz), 3.51 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.64 (1H, q, J = 6.0 Hz), 5.11 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J = 10.0, 5.3 Hz), 6.91 - 6.94 (2H, m), 7.02 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.56 - 7.61 (1H, m), 7.82 (1H, t, J = 3.8 Hz), 7.85 (1H, s)

生物學方法

式(I)化合物抑制血漿激肽釋放素之能力可使用以下生物學分析來測定：

測定對血漿激肽釋放素之IC₅₀值

活體外血漿激肽釋放素抑制活性使用標準公佈方法來測定(參見例如 Johansen 等人，Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185；Shori 等人，

Biochem. Pharmacol., 1992, **43**, 1209 ; Stürzebecher等人, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, **373**, 1025)。在25℃下將人類血漿激肽釋放素(Protogen)與螢光受質H-DPro-Phe-Arg-AFC及各種濃度之測試化合物一起培育。殘餘酶活性(反應初始速率)藉由量測410 nm處吸光度之變化來測定，且測定測試化合物之IC₅₀值。

自此等分析獲取之資料顯示在表14中

對於針對相關酶KLK1之抑制活性進一步篩選所選擇之化合物。式(I)化合物抑制KLK1之能力可使用以下生物學分析來測定：

測定對KLK1之IC₅₀值

活體外KLK1抑制活性使用標準公佈方法來測定(參見例如 Johansen等人, Int. J. Tiss. Reac. 1986, **8**, 185 ; Shori等人, Biochem. Pharmacol., 1992, **43**, 1209 ; Stürzebecher等人, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, **373**, 1025)。在25℃下將人類KLK1 (Calbiochem)與螢光受質H-DVal-Leu-Arg-AFC及各種濃度之測試化合物一起培育。殘餘酶活性(反應初始速率)藉由量測410 nm處吸光度之變化來測定，且測定測試化合物之IC₅₀值。

自此分析獲取之資料顯示在表14中

對於針對相關酶FXIa之抑制活性進一步篩選所選擇之化合物。式(I)化合物抑制FXIa之能力可使用以下生物學分析來測定：

測定對FXIa之抑制%

活體外FXIa抑制活性使用標準公佈方法來測定(參見例如 Johansen等人, Int. J. Tiss. Reac. 1986, **8**, 185 ; Shori等人, Biochem. Pharmacol., 1992, **43**, 1209 ; Stürzebecher等人, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, **373**, 1025)。在25℃下將人類FXIa (Enzyme Research Laboratories)與螢光受質Z-Gly-Pro-Arg-AFC及40 μM測試化合物一起培育。殘餘酶活性(反應初始速率)藉由量測410 nm處之吸光度之變化來測定。

自此分析獲取之資料顯示在表14中

表 14

實例編號	IC ₅₀ (人類PKal) nM	IC ₅₀ (人類KLK1) nM	40 μ M處之抑制 %(人類FXIa)
1	2.9	>10000	2
2	60.2	>10000	0
115	5.6	>40000	
37	18.5	>40000	8
3	5530	>10000	0
4	>10000	>10000	
5	68.4	>10000	0
6	1890	>10000	0
8	16.6	>10000	0
9	191	>10000	0
10	134	>10000	0
11	>10000	>10000	
12	266	>10000	0
14	161	>40000	0
15	24.6	>40000	1
29	2930	>40000	0
30	96.8	>40000	0
31	646	>40000	47
32	10.1	>40000	10
33	114	>40000	29
34	92.8	>40000	7
35	122	>40000	1
36	6.1	>40000	0
38	6.5	>40000	
39	16.3	>40000	
40	12.6	>40000	0
41	264	>40000	0
42	3.2	>40000	0
43	77	>10000	
17	96.0	>10000	2
44	>10000	>40000	
45	6250	>40000	
18	2010	>40000	0
21	2790	>40000	56
46	>10000	>10000	
47	30.1	>40000	32
27	231	>10000	0
48	6620	>10000	3
49	847	>40000	0
50	326	>40000	59
51	427	>40000	51
52	335	>40000	0
53	4730	>40000	0
54	245	>40000	67
55	6410	>40000	80

實例編號	IC ₅₀ (人類PKal) nM	IC ₅₀ (人類KLK1) nM	40 μM處之抑制 %(人類FXIa)
56	8490	>40000	0
57	6830	>40000	0
58	5420	>40000	1
59	>10000	>40000	
60	>10000	>40000	
61	7250	>40000	0
62	7150	>40000	4
63	>10000	>40000	
64	>10000	>40000	
65	>10000	>40000	
66	4920	>40000	0
67	>10000	>40000	
68	>10000	>40000	0
69	>10000	>40000	0
70	>10000	>40000	6
71	2070	>40000	0
72	5940	>40000	26
73	>10000	>40000	0
74	>10000	>40000	4
75	3670	>40000	0
76	227	>40000	0
77	112	>40000	0
78	6930	>40000	4
79	5870	>40000	9
80	6330	>40000	0
81	>10000	>40000	
82	710	>40000	0
83	298	>40000	0
84	731	>40000	3
85	3.5	>40000	1
86	30.2	>40000	0
87	780	>40000	0
88	9180	>40000	0
89	3350	>40000	33
90	>10000	>40000	0
91	3780	>40000	0
92	>10000	>10000	2
93	>10000	>40000	2
94	3140	>40000	
95	1900	>40000	
96	2230	>40000	
97	1130	>40000	
98	9.4	>40000	
99	2070	>40000	
100	6.2	>40000	
101	7.6	>40000	
102	72.1	>40000	



實例編號	IC ₅₀ (人類PKal) nM	IC ₅₀ (人類KLK1) nM	40 μM處之抑制 %(人類FXIa)
28	2390	>10000	0
103	>10000	>40000	
104	413	>40000	
105	3.8	>40000	0
106	684	>40000	4
107	4.8	>40000	2
108	299	>40000	0
109	384	>40000	0
110	4.0	>40000	13
111	42.1	>40000	23
112	7460	>40000	29
113	316	>40000	3
114	140	>40000	0
116	390	>40000	0
117	3020	>40000	4
118	13.3	>40000	

藥物動力學

進行表15中化合物之藥物動力學研究以評估在雄性史泊格多利大鼠(Sprague-Dawley rat)中單次經口給藥後之藥物動力學。給予兩隻大鼠5 mL/kg單一經口劑量之標稱2 mg/mL (10 mg/kg)測試化合物於10% DMSO/10%十六醇聚氧乙烯醚/80% SWFI中之組合物。在給藥後，經24小時之時間段收集血液樣品。取樣時間為5、15及30分鐘，隨後1、2、4、6、8及12小時。在收集後，離心血液樣品，且藉由LCMS分析血漿部分之測試化合物濃度。自此等研究獲取之經口暴露資料顯示如下：

表15：經口暴露資料

實例編號	經口劑量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)
115	7.6	538	30
85	8.4	228	45

【圖式簡單說明】

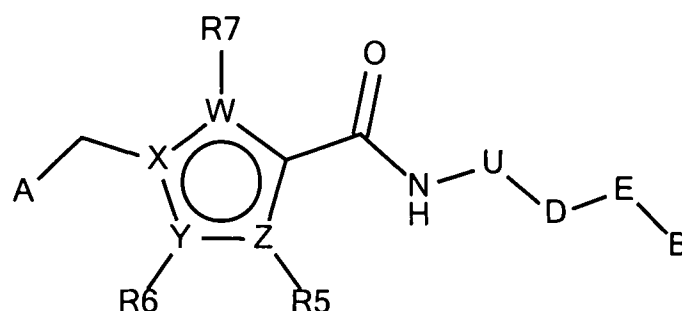
無

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



式(I)

其中

B為 $(CH_2)_n$ 苯基，其中n為0或1，且苯基經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、COOR8、CONR8R9、OCF₃、CF₃及NR8R9；

或B為含有一個或兩個選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜環；該雜環可為芳族或非芳族的且經1至3個選自烷基、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、COOR8、CONR8R9、OCF₃、CF₃及NR8R9之取代基取代；

D選自CH₂、CH烷基^b、C(烷基^b)₂及CO；及下列兩種情況之一：

U選自CH₂、CH烷基^b及C(烷基^b)₂；且

E選自NH、N烷基^b、CH₂及O；

或

U為CH；且

E為N；

其中U、D及E共同形成氮雜碳環的一部分；

W、X、Y及Z獨立地選自C、N、O及S，以使得含有W、X、Y

及Z之環為五員芳族雜環；

R5、R6及R7獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵基、OH、芳基、雜芳基、-NR8R9、CN、COOR8、CONR8R9、-NR8COR9、CF₃及R16；

A係選自芳基及雜芳基；

R8及R9獨立地選自H及烷基；

R16為含碳3員、4員、5員或6員單環系統，其可為芳族、飽和或不飽和非芳族的且其可視情況含有1、2、3或4個選自N、O及S之雜原子，其中該環系統R16轉而視情況經選自烷基及側氧基之取代基取代；

烷基為具有至多10個碳原子(C₁-C₁₀)之直鏈飽和烴或具有3至10個碳原子(C₃-C₁₀)的分支鏈飽和烴；烷基可視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：(C₁-C₆)烷氧基、OH、CN、CF₃、COOR10、CONR10R11、氟及NR10R11；

烷基^b為具有至多6個碳原子(C₁-C₆)之直鏈飽和烴或具有3至6個碳原子(C₃-C₆)的分支鏈飽和烴；烷基^b可視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：(C₁-C₆)烷氧基、OH、CN、CF₃及氟；

烷氧基為具有1至6個碳原子(C₁-C₆)的直鏈O-鍵聯之烴或具有3至6個碳原子(C₃-C₆)的分支鏈O-鍵聯之烴；烷氧基可視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：OH、CN、CF₃、COOR10、CONR10R11、氟及NR10R11；

氮雜碳環為5員或6員單環含碳環，其在該環中包含一個或兩個氮原子，且其可視情況經側氧基取代；

芳基為苯基、聯苯基或萘基；芳基可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、亞甲二氧基、伸乙二氧基、OH、OCF₃、鹵基、CN、雜芳基、-(CH₂)₀₋₃-O-雜芳



基、芳基^b、-O-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-雜芳基、-COOR₁₀、-CONR₁₀R₁₁、-(CH₂)₀₋₃-NR₁₀R₁₁及CF₃；

芳基^b為苯基、聯苯基或萘基，其可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、-COOR₁₀、-CONR₁₀R₁₁、CF₃及NR₁₀R₁₁；

雜芳基為5員、6員、9員或10員單環或雙環芳環，其在可能時含有1、2或3個獨立地選自N、NR₈、S及O之環成員；雜芳基可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、OCF₃、鹵基、CN、芳基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、雜芳基^b、-COOR₁₀、-CONR₁₀R₁₁、CF₃及-(CH₂)₀₋₃-NR₁₀R₁₁；

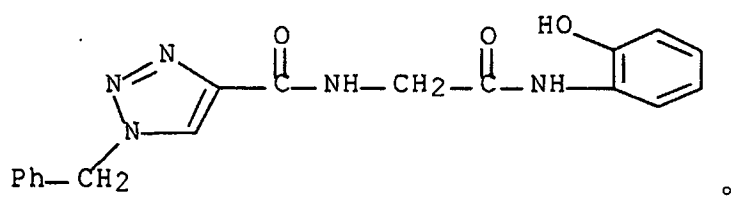
雜芳基^b為5員、6員、9員或10員單環或雙環芳環，其在可能時含有1、2或3個獨立地選自N、NR₈、S及O之環成員；其中雜芳基^b可視情況經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、芳基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、-COOR₁₀、-CONR₁₀R₁₁、CF₃及NR₁₀R₁₁；

R₁₀及R₁₁獨立地選自H、烷基^b、CONR₁₄R₁₅、COR₁₇、芳基^b及雜芳基^b；或R₁₀及R₁₁連同其所連接之氮原子形成視情況含有選自N、S及O之額外雜原子之含碳4員、5員、6員或7員雜環，其可為飽和的或具有1或2個雙鍵而不飽和，且其可視情況經選自側氧基、烷基^b、烷氧基、OH、鹵基及CF₃之取代基單取代或二取代；

R₁₄、R₁₅及R₁₇獨立地選自H或烷基^b；

及其互變異構體、異構體、立體異構體(包括其對映異構體、非對映異構體及外消旋及非外消旋混合物)、醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物；

其限制條件為式(I)化合物不為



2. 如請求項1之化合物，其中：

B為經1至3個選自以下之取代基取代之苯基：烷基、烷氧基、OH、鹵基、CN、COOR8、CONR8R9、OCF₃、CF₃及NR8R9；

或B為含有一個或兩個選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜環；該雜環可為芳族或非芳族的且經1至3個選自烷基、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、COOR8、CONR8R9、OCF₃、CF₃及NR8R9之取代基取代；

D選自CH₂及CO；

U為CH₂；

E選自NH、CH₂及O；

R10及R11獨立地選自H、烷基^b、芳基^b及雜芳基^b；或R10及R11連同其所連接之氮原子形成視情況含有選自N、S及O之額外雜原子之含碳4員、5員、6員或7員雜環，其可為飽和的或具有1或2個雙鍵而不飽和，且其可視情況經選自側氧基、烷基^b、烷氧基、OH、鹵基及CF₃之取代基單取代或二取代；

且其中烷基、烷基^b、烷氧基、R8、R9、芳基^b及雜芳基^b如請求項1所定義。

3. 如請求項1之化合物，其中B為(CH₂)_n苯基，其中n為0或1，且苯基經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、鹵基、CN、COOR8、CONR8R9、OCF₃、CF₃及NR8R9；

或B為含有一個或兩個選自N、O及S之雜原子之5員或6員雜環；該雜環可為芳族或非芳族的且經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、OH、側氧基、鹵基、CN、COOR8、

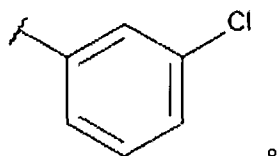


CONR8R9、OCF₃、CF₃及NR8R9。

4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中B選自苯基及吡啶基，其各自經1至3個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基及鹵基；其中烷基及烷氧基如請求項1所定義。

5. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中B上之該1至3個取代基中之至少一者為Cl。

6. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中B為



7. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中D為CH₂或CHMe，且E為O。

8. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中W為C，且X、Y及Z獨立地選自C及N，以使得含有W、X、Y及Z之環為五員芳族雜環。

9. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R7選自H、烷基、烷氧基、NH₂及CF₃；其中烷基及烷氧基如請求項1所定義。

10. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R5及R6獨立地不存在或獨立地選自H、烷基、R16、烷氧基、CN、NR8R9及CF₃；其中R16為環烷基且環烷基為具有3至7個碳原子之單環飽和烴；且其中烷基、烷氧基、R8及R9如請求項1所定義。

11. 如請求項10之化合物，其中R5及R6中之至少一者存在且不為H。

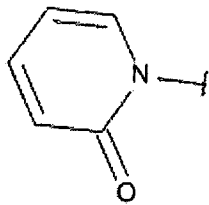
12. 如請求項10之化合物，其中R7為H，R6不存在，且R5選自甲基、CH₂OCH₃、R16、NH₂及CF₃；其中R16為環丙基。

13. 如請求項10之化合物，其中R7為H，R6不存在，且R5為NH₂。

14. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中A為經-(CH₂)₁₋₃-雜芳基或-(CH₂)₁₋₃-NR10R11及視情況存在之1或2個獨立地選自烷基、烷氧

基、鹵基及CF₃之額外取代基取代之苯基；其中烷基、烷氧基、雜芳基、R10及R11如請求項1所定義。

15. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中A為經雜芳基^b或-NR10R11及視情況存在之1或2個獨立地選自烷基、鹵基及CF₃之額外取代基取代之吡啶基；其中烷基、雜芳基^b、R10及R11如請求項1所定義。
16. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中-NR10R11為



，其視情況經選自側氧基、烷基^b、烷氧基、OH、鹵基及CF₃之取代基單取代。

17. 如請求項1之化合物，其選自：
- 3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[2-(3-氯-苯氧基)-乙基]-醯胺；
- 3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[(3-氯-苯胺甲醯基)-甲基]-醯胺]；
- 2-{{3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基}甲醯胺基}-N-(2-氯苯基)乙醯胺；
- 2-{{3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基}甲醯胺基}-N-(4-氯苯基)乙醯胺；
- N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-環丙基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- N-[2-(2-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺；



N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(5-氯-2-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯-5-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯-5-甲氧基苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(5-氯-2-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯-4-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3,5-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(5-氯-2-氰基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯-5-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(二甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-氰基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

2-{{3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基}甲醯胺基}-N-(3-氯苯基)-N-甲基乙醯胺；

3-胺基-N-{2-[(3-氯苯基)(甲基)胺基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[3-(3-氯苯基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{2-[(5-氯吡啶-3-基)氧基]乙基}-2-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-2-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪啶-4-甲醯胺；

5-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

5-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-(1H-吡啶-5-基甲基)吡啶-4-甲醯胺；

5-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(吡咯啶-1-基)羰基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-{2-[(5-氯吡啶-3-基)氧基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[3-(5-氯-2-側氧基嘧啶-1-基)丙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[3-(5-氯-1,3-噻唑-2-基)丙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[3-(4-氯吡啶-1-基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-{2-[(4-氯-1H-吡啶-3-基)氧基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{2-[(5-氯-1,3-噻唑-2-基)氧基]乙基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[3-(5-氯-1,2-噁唑-3-基)丙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{2-[(4-氯噻吩-2-基)硫基]乙基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{2-[(4-氯呋喃-2-基)硫基]乙基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-{2-[(5-氯噻嗪-3-基)氧基]乙基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-{2-[(4-氯吡啶-2-基)胺基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-2,5-二甲基-1-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]吡咯-3-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[2-(吡咯啉-1-基)吡啶-4-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(吡咯啉-1-基)羰基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[4-(2-側氧基吡啶-1-基)苯基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡咯啉-1-基)吡啶-2-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-1-[(4-溴苯基)甲基]-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-1-[(3-溴苯基)甲基]-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[3-(1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

4-[(3-胺基-4-{[2-(3-氯苯氧基)乙基]胺甲醯基}吡啶-1-基)甲基]苯甲酸甲酯；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[4-(二甲基胺甲醯基)苯基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(哌啶-1-基)羰基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[4-(甲基胺甲醯基)苯基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-[(3-胺基-4-{[2-(3-氯苯氧基)乙基]胺甲醯基}吡唑-1-基)甲基]苯甲酸乙酯；

3-[(3-胺基-4-{[2-(3-氯苯氧基)乙基]胺甲醯基}吡唑-1-基)甲基]苯甲酸；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[3-(甲基胺甲醯基)苯基]甲基}吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[3-(二甲基胺甲醯基)苯基]甲基}吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[2-(吡唑-1-基)吡啶-4-基]甲基}吡唑-4-甲醯胺；

({4-[(3-胺基-4-{[2-(3-氯苯氧基)乙基]胺甲醯基}吡唑-1-基)甲基]吡啶-2-基}(甲基)胺基)乙酸；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-{[(甲基胺甲醯基)甲基]胺基}吡啶-4-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺；

4-[(3-胺基-4-{[2-(3-氯苯氧基)乙基]胺甲醯基}吡唑-1-基)甲基]苯甲酸；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({3-[(吡咯啶-1-基)羰基]苯基}甲基)吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(4-苯氧基苯基)甲基]吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(6-苯基吡啶-2-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-{甲基[(甲基胺甲醯基)甲基]胺基}吡啶-4-基)甲基]吡唑-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(嘧啶-2-基氧基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(3-側氧基嗎啉-4-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基哌啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(6-{[(甲基胺甲醯基)甲基]胺基}吡啶-3-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[4-(嘧啶-2-基)苯基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(N-甲基乙醯胺基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(4-{[(二甲基胺甲醯基)(甲基)胺基]甲基}苯基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(N,2-二甲基丙醯胺基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(3-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(4-{[甲基(吡啶-2-基)胺基]甲基}苯基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(4-甲基吡啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-1-[(3-苯甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[2-(吡啶-3-基)吡啶-4-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-(1H-吡啶-5-基甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(1-甲基吡啶-5-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)吡啶-4-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(1,2-二甲基-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(2-側氧基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡啶-3-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({3-甲氧基-4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-氟-6-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({2-氟-4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({5-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-{[6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3,5-二甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3R)-1-(3-氯苯基)吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3R)-1-[(3-氯苯基)甲基]吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-[(3-氯苯基)甲基]吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3R)-1-(3-氯苯基)-2-側氧基吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)-5-側氧基吡咯啶-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(4-氯吡啶-2-基)吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2R)-1-(3-氯苯氧基)丙-2-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2S)-1-(3-氯苯氧基)丙-2-基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

(2S)-2-{{3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基}甲醯胺基}-N-(3-氯苯基)-N-甲基丙醯胺；

(2R)-2-{{3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基}甲醯胺基}-N-(3-氯苯基)-N-甲基丙醯胺；

3-胺基-N-[(2R/S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

18. 如請求項1之化合物，其選自：

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[2-(3-氯-苯氧基)-乙基]-醯胺；

3-胺基-1-[4-(2-側氧基-2H-吡啶-1-基甲基)-苯甲基]-1H-吡啶-4-甲酸[(3-氯-苯胺甲醯基)-甲基]-醯胺]；

3-胺基-N-[(2S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-環丙基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(5-氯-2-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯-5-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(5-氯-2-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯-4-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3,4-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(5-氯-2-氟基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯-5-甲基苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(二甲胺基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-氟基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

- N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- 2-{{3-胺基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-基]甲醯胺基}-N-(3-氯苯基)-N-甲基乙醯胺；
- 3-胺基-N-{2-[(3-氯苯基)(甲基)胺基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- 3-胺基-N-[3-(3-氯苯基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-2-甲基-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)咪啶-4-甲醯胺
- 5-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- 3-胺基-N-{2-[(4-氯吡啶-2-基)胺基]乙基}-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- 3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(2-甲基喹啉-6-基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；
- 3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(3-側氧基嗎啉-4-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- 3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基哌啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；
- 3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-[(4-{{(二甲基胺甲醯基)(甲基)胺基}甲基}苯基)甲基]吡啶-4-甲醯胺；
- 3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(3-甲基-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({3-甲氧基-4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({4-[(5-氟-2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({2-氟-4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[2-(3-氯苯氧基)乙基]-1-({5-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]嘧啶-2-基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3R)-1-(3-氯苯基)甲基]吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3R)-1-(3-氯苯基)-2-側氧基吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(3S)-1-(3-氯苯基)-5-側氧基吡咯啉-3-基]-1-({4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2S)-1-(3-氯苯氧基)丙-2-基]-1-({4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-[(2R/S)-2-(3-氯苯氧基)丙基]-1-({4-[(2-側氧基嘧啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺；

及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

19. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至18中任一項之化合物及醫

藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

20. 如請求項1至3、17及18中任一項之化合物，其用於藥物。
21. 一種如請求項1至18中任一項之化合物的用途，其用於製造用於治療或預防牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀的藥劑。
22. 如請求項1至3、17及18中任一項之化合物，其用於治療牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀的方法中。
23. 如請求項21之用途或如請求項22之化合物，其中該牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀係選自視力受損、糖尿病性視網膜病變、糖尿病黃斑水腫、遺傳性血管性水腫、糖尿病、胰臟炎、腦溢血、腎病、心肌病、神經病變、發炎性腸病、關節炎、炎症、敗血性休克、低血壓、癌症、成人呼吸窘迫症候群、播散性血管內凝血、心肺繞通手術及操作性手術後出血。
24. 如請求項21之用途或如請求項22之化合物，其中該牽涉血漿激肽釋放素活性之疾病或病狀為與糖尿病性視網膜病變及糖尿病性黃斑水腫關聯之視網膜血管滲透性。