201625552

(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 201625552 A

(43)公開日： 中華民國 105 (2016) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：104117089 (22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl.： *C07D231/46 (2006.01)* *C07D403/04 (2006.01)*
C07D413/04 (2006.01) *A61K31/4152 (2006.01)*
A61K31/4245 (2006.01) *A61K31/454 (2006.01)*
A61K31/496 (2006.01) *A61K31/497 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01) *A61P9/04 (2006.01)*

(30)優先權：2014/05/27 美國 62/003,428
2015/04/07 美國 62/144,312

(71)申請人：卡爾迪奧克斯爾製藥公司 (美國) CARDIOXYL PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國
美國約翰赫金斯大學 (美國) THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (US)
美國

(72)發明人：卡利什 文森 傑可 KALISH, VINCENT JACOB (US)；布費爾德 佛萊德烈 亞瑟 BROOKFIELD, FREDERICK ARTHUR (GB)；考特尼 史蒂芬 馬汀 COURTNEY, STEPHEN MARTIN (GB)；弗羅斯特 麗莎 瑪莉 FROST, LISA MARIE (GB)；托斯卡諾 約翰P TOSCANO, JOHN P. (US)；格思里 達里爾A GUTHRIE, DARYL A. (US)；諾斯 卡爾 萊斯理 NORTH, CARL LESLIE (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：84 項 圖式數：0 共 525 頁

(54)名稱

作為硝醯基予體之吡唑啉酮衍生物

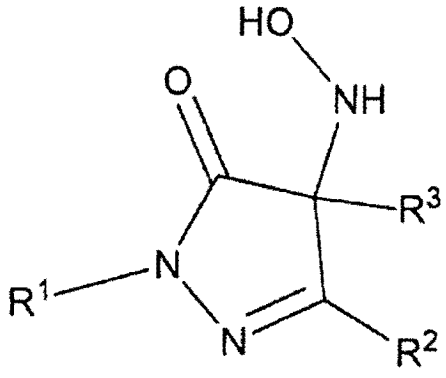
PYRAZOLONE DERIVATIVES AS NITROXYL DONORS

(57)摘要

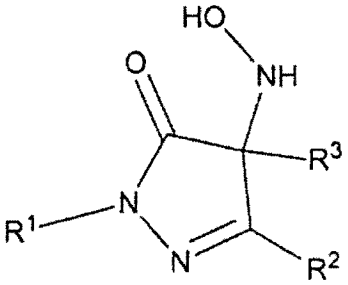
所揭示標的物提供吡唑啉酮衍生物化合物、包括該等化合物之醫藥組合物、包括該等化合物之套組及使用該等化合物或醫藥組合物之方法。特別地，所揭示標的物提供使用該等化合物或醫藥組合物治療心臟衰竭之方法。

The disclosed subject matter provides pyrazolone derivative compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds, kits comprising such compounds, and methods of using such compounds or pharmaceutical compositions. In particular, the disclosed subject matter provides methods of using such compounds or pharmaceutical compositions for treating heart failure.

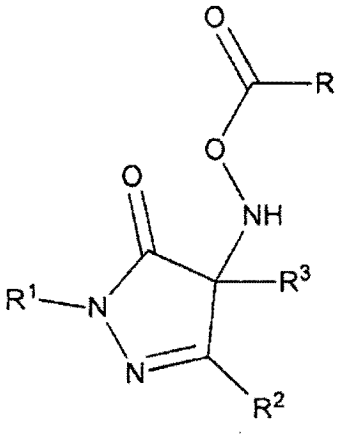
特徵化學式：



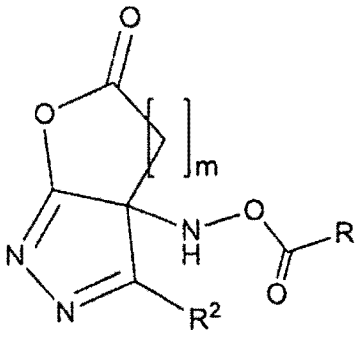
(Ia)



(Ih)



(IIa)



(IIb)

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】

作為硝醯基予體之吡唑啉酮衍生物

PYRAZOLONE DERIVATIVES AS NITROXYL DONORS

【先前技術】

硝醯基(HNO)已展示在心臟衰竭之活體外及活體內模型中具有正性心血管效應。然而，在生理學pH下，硝醯基二聚合成連二次亞硝酸，其隨後去水成氧化亞氮。由於此亞穩性，通常自予體化合物原位生成用於治療應用之硝醯基。已闡述各種能夠供予硝醯基之化合物且提出將其用於治療已知或懷疑對硝醯基具有反應之病症。例如參見美國專利第6,936,639號、第7,696,373號、第8,030,356號、第8,268,890號、第8,227,639號及第8,318,705號、美國預授權公開案第2009/0281067號、第2009/0298795號、第2011/0136827號及第2011/0144067號、PCT國際公開案第WO 2013/059194號及Paolocci等人，*Pharmacol.Therapeutics* **113**:442-458 (2007)。儘管揭示該等參考文獻中之化合物能夠供予硝醯基，但其具有不同之各種物理化學性質，且仍需鑑別物理化學性質最適於經由特定投與途徑治療特定臨床病狀之硝醯基予體。

另外，儘管當前正研發用於非經腸(例如靜脈內)投與之硝醯基予體以用於臨床應用，但硝醯基予體之非理想固態穩定性阻礙了口服劑型之發展。

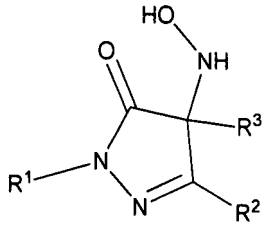
因此，需要提供可用於治療心臟衰竭且具有適宜安全特徵之供予硝醯基之化合物及組合物。另外，需要提供具有增加之固態穩定性且由此更適於經口投與之硝醯基予體。

本申請案第1部分中之任一參考文獻之引用不應解釋為承認該參考文獻係本申請案之先前技術。

【發明內容】

本揭示內容係關於吡唑啉酮衍生物化合物、包括該等化合物之醫藥組合物、包括該等化合物之套組及使用該等化合物或醫藥組合物之方法。

在一特定實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係式(Ia)化合物：



(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係(C_1-C_6)烷基、未經取代之(5或6員)雜芳基或未經取代之苯基，其中該烷基未經取代或經C(=O)OH取代；

R^2係苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2

個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代；

R^4及R^6獨立地係H或(C_1-C_6)烷基；

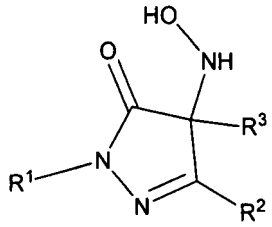
R^5係H、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基磺醯基，其中該烷基未經取代或經C(=O)OH取代或其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^7係H或(C_1-C_6)烷基，其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^8係H、-(C=O)(C_1-C_6)烷基或-(C=O)(C_1-C_4)全鹵烷基；且

R^3係(C_1-C_6)烷基或-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}獨立地選自(C_1-C_6)烷基。

在另一實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係式(Ib)化合物：



(Ib)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

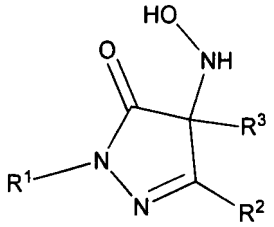
R^1係(C_1-C_6)烷基或未經取代之苯基；

R^2係(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基或(C_1-C_4)全鹵烷基；

R^3係(5或6員)雜芳基或苯基，其中該等雜芳基及苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、苯基、-C(=O)NR^{4}R^5、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基；且

R^4及R^5獨立地係H或(C_1-C_6)烷基。

在另一實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係式(Ic)化合物：



(Ic)

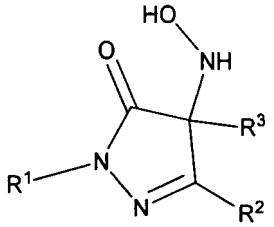
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係(C_1-C_6)烷基或苯基，其中該苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自鹵基之取代基取代；

R^2係(C_2-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、苯基硫基、苯基磺醯基、苯基亞磺醯基或(C_3-C_6)環烷基；且

R^3係(C_1-C_6)烷基、-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}獨立地選自(C_1-C_6)烷基。

在另一實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係式(Id)化合物：



(Id)

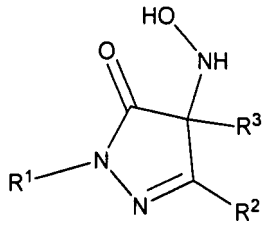
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係(C_1-C_6)烷基；

R^2係(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基；且

R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基、經苯基取代之(C_1-C_6)烷基或(C_2-C_6)烷基且其中該苯基未經取代或獨立地經1或2個鹵基取代；且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。

在另一實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係式(Ie)化合物：



(Ie)

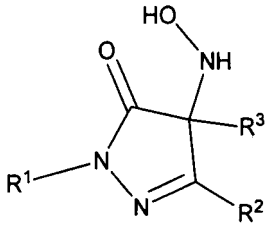
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係經1、2或3個獨立地選自(C_1-C_6)烷基磺醯基之取代基取代之苯基；

R^2係(C_1-C_6)烷基；且

R^3係(C_1-C_6)烷基。

在另一實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係式(If)化合物：



(If)

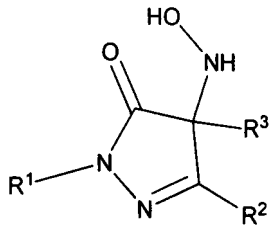
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基及(C_1-C_6)烷基磺醯基；

R^2係苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基及(C_1-C_6)烷基磺醯基；且

R^3係(C_1-C_6)烷基或-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}獨立地選自(C_1-C_6)烷基。

在另一實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係式(Ig)化合物：



(Ig)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係H；

R^2係(C_1-C_6)烷基、苯基或(5或6員)雜芳基，其中該苯基及該雜芳基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2NHOH$、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代；

R^4及R^6獨立地係H或(C_1-C_6)烷基；

R^5係H、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基磺醯基，其中該烷基未經取代或經C(=O)OH取代或其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^7係H或(C_1-C_6)烷基，其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

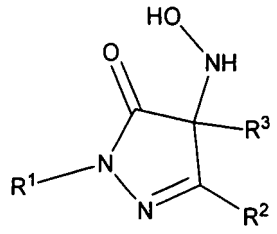
R^8係H、-(C=O)(C_1-C_6)烷基或-(C=O)(C_1-C_4)全鹵烷基；

R^3係(5或6員)雜芳基、(C_6-C_{10})芳基、苯基或-C(=NOR^9)R^{10}，其

中R^9係(C_1-C_6)烷基、苯基或經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基，其中該等雜芳基、芳基及苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、$-C(=O)O(C_1-C_6)$烷基、$-C(=O)NR^4R^5$、$-C(=O)-(C_5-C_7)$雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2-NH_2$、$-S(O)_2-NR^6R^7$、$-S(O)_2-$苯基、$-S(O)_2-(C_5-C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)$烷基、$-NR^4R^5$、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代；或

R^2及R^3與其所連接之碳原子一起形成(C_3-C_6)環烷基。

在另一實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係式(Ih)化合物：



(Ih)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

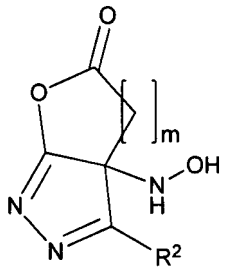
R^1係H；

R^2係(C_1-C_6)烷基、苯基或(5或6員)雜芳基，其中該烷基經1、2或3個獨立地選自(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)OH或$-C(=O)O(C_1-C_6)$烷基之取代基取代且該苯基及該雜芳基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地

選自以下之取代基取代：$(C_1\text{-}C_6)$烷基硫基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基、$-S(O)_2\text{-}NH_2$、$-S(O)_2NHOH$、$-S(O)_2N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)(O(C_1\text{-}C_6)$烷基$))$或*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基；且

R^3係$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

在另一實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係式(Ii)化合物：



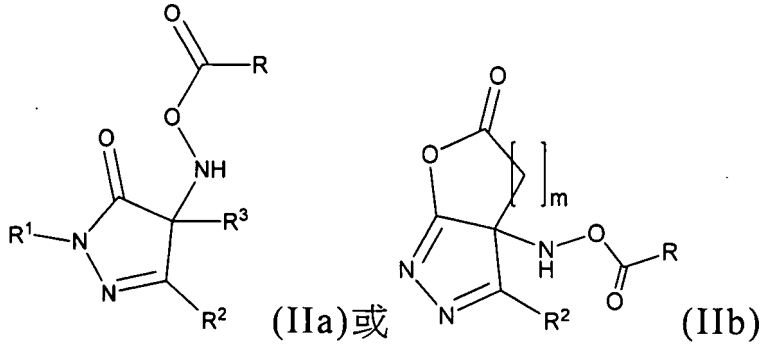
(Ii)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^2係$(C_1\text{-}C_6)$烷基或苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷氧基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-C(=O)NR^4R^5$、$-C(=O)\text{-}(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$(C_6\text{-}C_{10})$芳基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基硫基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基硫基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基、$(C_3\text{-}C_6)$環烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2\text{-}NH_2$、$-S(O)_2\text{-}NR^6R^7$、$-S(O)_2\text{-}$苯基、$-S(O)_2\text{-}(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-NR^4R^5$、*N*-$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基及*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基，其中該$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或$(C_1\text{-}C_6)$烷基之取代基取代；且

m為1、2或3。

在另一實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係式(IIa)或式(IIb)之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1、R^2、R^3及m皆如本文針對式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)及(Ii)之每一化合物所定義；且

R係氫、-(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_4)烯基、苯基、苄基、環戊基、環己基、-(C_5-C_7)雜環烷基、苄基氧基、-O-(C_1-C_6)烷基、-NH_2、-NH-(C_1-C_4)烷基或-N((C_1-C_4)烷基)$_2$，其中該-(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_4)烯基、苯基、苄基、環戊基、環己基、-(C_5-C_7)雜環烷基、苄基氧基、-O-(C_1-C_6)烷基、-NH-(C_1-C_4)烷基或-N((C_1-C_4)烷基)$_2$可未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵基、-(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_4)烯基、-(C_2-C_3)炔基、-(5或6員)雜芳基、-O-(C_1-C_6)烷基、-S-(C_1-C_6)烷基、-C(鹵基)$_3$、-CH(鹵基)$_2$、-CH_2(鹵基)、-CN、-NO_2、-NH_2、-NH-(C_1-C_4)烷基、-N(-(C_1-C_4)烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4)烷基、-C(O)O(C_1-C_4)烷基、-OC(O)(C_1-C_4)烷基、-OC(O)NH_2、-S(O)(C_1-C_4)烷基或-S(O)$_2$(C_1-C_4)烷基。

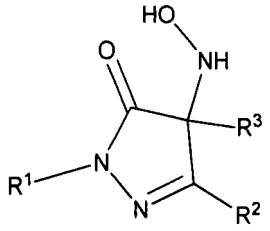
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明包含下列內容：

(1)　一種式(Ia)化合物，



(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係(C_1-C_6)烷基、未經取代之(5或6員)雜芳基或未經取代之苯基，其中該烷基未經取代或經C(=O)OH取代；

R^2係苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代；

R^4及R^6獨立地係H或(C_1-C_6)烷基；

R^5係H、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基磺醯基，其中該烷基未經取代或經C(=O)OH取代或其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^7係H或(C_1-C_6)烷基，其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^8係H、-(C=O)(C_1-C_6)烷基或-(C=O)(C_1-C_4)全鹵烷基；且

R^3係(C_1-C_6)烷基或-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}獨立地選自(C_1-

C_6)烷基。

(2) 如上文(1)之化合物，其中：

R^1係(C_1-C_6)烷基或未經取代之苯基；

R^2係苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基；且

R^3係(C_1-C_6)烷基或-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}獨立地選自(C_1-C_6)烷基。

(3) 如上文(1)或(2)之化合物，其中R^1係(C_1-C_6)烷基。

(4) 如上文(1)或(2)之化合物，其中R^1係未經取代之苯基。

(5) 如上文(1)至(4)中任一項之化合物，其中R^2係未經取代之苯基。

(6) 如上文(1)至(4)中任一項之化合物，其中R^2係經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷

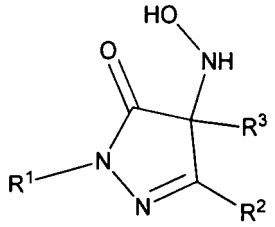
基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代。

(7) 如上文(1)至(6)中任一項之化合物，其中R^3係(C_1-C_6)烷基。

(8) 如上文(1)至(6)中任一項之化合物，其中R^3係-C(=NOR^9)R^{10}。

(9) 如上文(1)至(6)中任一項之化合物，其中R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^4及R^5中之每一者係甲基。

(10) 一種式(Ib)化合物，



(Ib)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係(C_1-C_6)烷基或未經取代之苯基；

R^2係(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基或(C_1-C_4)全鹵烷基；

R^3係(5或6員)雜芳基或苯基，其中該等雜芳基及苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、苯基、-C(=O)NR^{4}R^5、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基；且

R^4及R^5獨立地係H或(C_1-C_6)烷基。

(11) 如上文(10)之化合物，其中：

R^1係(C_1-C_6)烷基或未經取代之苯基；

R^2係(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基或(C_1-C_4)全鹵烷基；且

R^3係苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基及(C_1-C_6)烷基磺醯基。

(12) 如上文(10)之化合物，其中R^1係(C_1-C_6)烷基。

(13) 如上文(10)之化合物，其中R^1係未經取代之苯基。

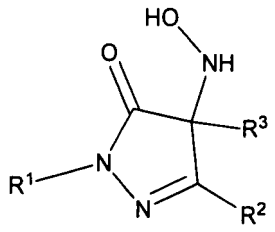
(14) 如上文(10)至(13)中任一項之化合物，其中R^2係甲基。

(15) 如上文(10)至(14)中任一項之化合物，其中R^3係未經取代之苯基。

(16) 如上文(10)至(14)中任一項之化合物，其中R^3係經鹵基取代之苯基。

(17) 如上文(10)至(14)中任一項之化合物，其中R^3係經$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基取代之苯基。

(18) 一種式(Ic)化合物，



(Ic)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係$(C_1\text{-}C_6)$烷基或苯基，其中該苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自鹵基之取代基取代；

R^2係$(C_2\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、苯基硫基、苯基磺醯基、苯基亞磺醯基或$(C_3\text{-}C_6)$環烷基；且

R^3係$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}獨立地選自$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

(19) 如上文(18)之化合物，其中：

R^1係$(C_1\text{-}C_6)$烷基或苯基，其中該苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自鹵基之取代基取代；

R^2係$(C_2\text{-}C_6)$烷基或$(C_3\text{-}C_6)$環烷基；且

R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}獨立地選自$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

(20) 如上文(18)之化合物，其中R^1係$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

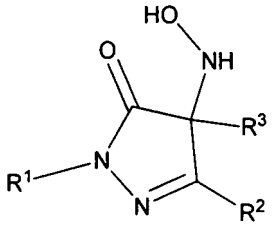
(21) 如上文(18)之化合物，其中R^1係未經取代之苯基。

(22) 如上文(18)之化合物，其中R^1係經1、2或3個獨立地選自鹵基之取代基取代之苯基。

(23) 如上文(18)至(22)中任一項之化合物，其中R^2係丙基、丁基或環丙基。

(24) 如上文(18)至(23)中任一項之化合物，其中R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之每一者係甲基。

(25) 一種式(Id)化合物，



(Id)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係(C_1-C_6)烷基；

R^2係(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基；且

R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係苯基、經苯基取代之(C_1-C_6)烷基或(C_2-C_6)烷基且其中該苯基未經取代或獨立地經1或2個鹵基取代；且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。

(26) 如上文(25)之化合物，其中R^1係甲基。

(27) 如上文(25)或(26)之化合物，其中R^2係(C_1-C_6)烷基。

(28) 如上文(25)或(26)之化合物，其中R^2係(C_1-C_6)烷氧基。

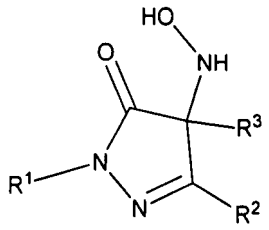
(29) 如上文(25)至(28)中任一項之化合物，其中R^9係苯基。

(30) 如上文(25)至(28)中任一項之化合物，其中R^9係苄基。

(31) 如上文(25)至(28)中任一項之化合物，其中R^9係(C_2-C_6)烷基。

(32) 如上文(25)至(31)中任一項之化合物，其中R^{10}係甲基。

(33) 一種式(Ie)化合物，



(Ie)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係經1、2或3個獨立地選自(C_1-C_6)烷基磺醯基之取代基取代之苯基；

R^2係(C_1-C_6)烷基；且

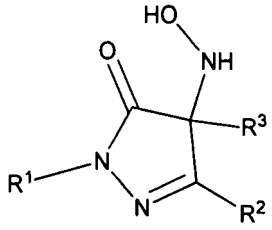
R^3係(C_1-C_6)烷基。

(34) 如上文(33)之化合物，其中R^1係經(C_1-C_6)烷基磺醯基單取代之苯基。

(35) 如上文(33)或(34)之化合物，其中R^2係甲基。

(36) 如上文(33)至(35)中任一項之化合物，其中R^3係甲基。

(37) 一種式(If)化合物，



(If)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基及(C_1-C_6)烷基磺醯基；

R^2係苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基及(C_1-C_6)烷基磺醯基；且

R^3係(C_1-C_6)烷基或-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}獨立地選自(C_1-

C_6)烷基。

(38) 如上文(37)之化合物，其中R^1係經鹵基單取代之苯基。

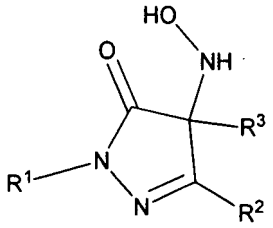
(39) 如上文(37)或(38)之化合物，其中R^2係未經取代之苯基或經鹵基單取代之苯基。

(40) 如上文(37)至(39)中任一項之化合物，其中R^3係(C_1-C_4)烷基。

(41) 如上文(37)至(40)中任一項之化合物，其中R^3係甲基。

(42) 如上文(37)至(41)中任一項之化合物，其中該鹵基係氯或溴。

(43) 一種式(Ig)化合物，



(Ig)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係H；

R^2係(C_1-C_6)烷基、苯基或(5或6員)雜芳基，其中該苯基及該雜芳基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2NHOH$、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、

-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代；

R^4及R^6獨立地係H或(C_1-C_6)烷基；

R^5係H、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基磺醯基，其中該烷基未經取代或經C(=O)OH取代或其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^7係H或(C_1-C_6)烷基，其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^8係H、-(C=O)(C_1-C_6)烷基或-(C=O)(C_1-C_4)全鹵烷基；

R^3係(5或6員)雜芳基、(C_6-C_{10})芳基、苯基或-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係(C_1-C_6)烷基、苯基或經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基，其中該等雜芳基、芳基及苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代；或

R^2及R^3與其所連接之碳原子一起形成(C_3-C_6)環烷基。

(44) 如上文(43)之化合物，其中

R^1係H；

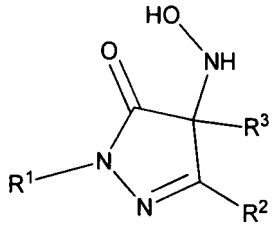
R^2係(C_1-C_6)烷基；且

R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}獨立地選自(C_1-C_6)烷基。

(45) 如上文(43)或(44)之化合物，其中R^2係甲基。

(46) 如上文(43)至(45)之化合物，其中R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。

(47) 一種式(Ih)化合物，



(Ih)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係H；

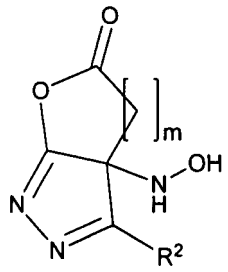
R^2係(C_1-C_6)烷基、苯基或(5或6員)雜芳基，其中該烷基經1、2或3個獨立地選自(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)OH或-C(=O)O(C_1-C_6)烷基之取代基取代且該苯基及該雜芳基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、-S(O)$_2$-NH$_2$、-S(O)$_2$NHOH、-S(O)$_2$N((C_1-C_6)烷基)(O(C_1-C_6)烷基))或*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基；且

R^3係(C_1-C_6)烷基。

(48) 如上文(47)之化合物，其中R^2係經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：(C_1-C_6)烷基磺醯基或*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。

(49) 如上文(47)或(48)之化合物，其中R^3係甲基。

(50) 一種式(Ii)化合物，



(Ii)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^2係(C_1-C_6)烷基或苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-S(O)$_2$-NH_2、-S(O)$_2$-NR^6R^7、-S(O)$_2$-苯基、-S(O)$_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代；且

m為1、2或3。

(51) 如上文(50)之化合物，其中m為1。

(52) 如上文(50)之化合物，其中m為2。

(53) 如上文(50)之化合物，其中m為3。

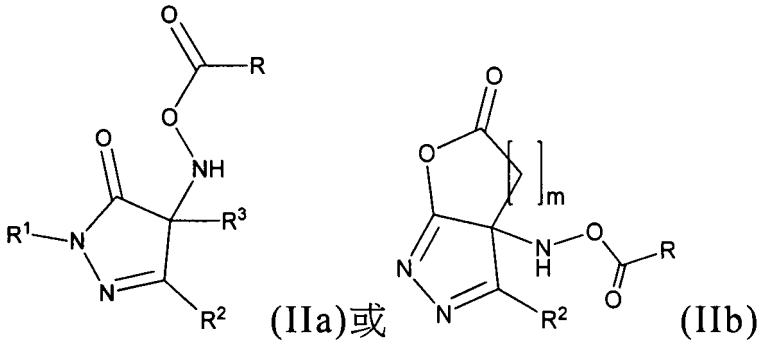
(54) 如上文(50)至(53)中任一項之化合物，其中R^2係(C_1-C_6)烷基。

(55) 如上文(50)至(53)中任一項之化合物，其中R^2係未經取代之

苯基。

(56) 如上文(50)至(53)中任一項之化合物，其中R^2係經選自以下之取代基單取代之苯基：鹵基、氰基、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷氧基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O$(C_1$-$C_6)$烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_6$-$C_{10})$芳基、$(C_1$-$C_6)$烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基、$(C_3$-$C_6)$環烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2-NH_2$、$-S(O)_2-NR^6R^7$、$-S(O)_2-$苯基、$-S(O)_2-(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1$-$C_6)$烷基、$-NR^4R^5$、*N*-$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基及*N,N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基，其中該$(C_5$-$C_7)$雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或$(C_1$-$C_6)$烷基之取代基取代。

(57) 一種式(IIa)或式(IIb)之化合物，



(IIa)或 (IIb)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1、R^2、R^3及m皆如針對上文(1)至(56)中式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)及(Ii)之每一化合物所定義；且

R係氫、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_2$-$C_4)$烯基、苯基、苄基、環戊基、環己基、-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、苄基氧基、-O-$(C_1$-$C_6)$烷基、$-NH_2$、-NH-$(C_1$-$C_4)$烷基或-N$((C_1$-$C_4)$烷基$)_2$，其中該-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_2$-$C_4)$烯基、苯基、苄基、環戊基、環己基、-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、苄基氧基、-O-

(C_1-C_6)烷基、-NH-(C_1-C_4)烷基或-N((C_1-C_4)烷基)$_2$可未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵基、-(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_4)烯基、-(C_2-C_3)炔基、-(5或6員)雜芳基、-O-(C_1-C_6)烷基、-S-(C_1-C_6)烷基、-C(鹵基)$_3$、-CH(鹵基)$_2$、-CH_2(鹵基)、-CN、-NO_2、-NH_2、-NH-(C_1-C_4)烷基、-N(-(C_1-C_4)烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4)烷基、-C(O)O(C_1-C_4)烷基、-OC(O)(C_1-C_4)烷基、-OC(O)NH_2、-S(O)(C_1-C_4)烷基或-S(O)$_2(C_1-C_4)$烷基。

(58) 如上文(57)之化合物，其中R係甲基、乙基、苄基或苯基。

(59) 如上文(57)之化合物，其中R係甲基。

(60) 一種化合物，其選自以下化合物：

5-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-4-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(3,5-二甲基苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(3,5-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-

吡唑-3-酮，

5-(2-氯-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-5-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-5-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

2-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-5-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-環丙基-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(2-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-5-甲基-2,4-二苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-4-甲基-2,5-二苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-1-異丙基-3-甲基-4-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-乙基-5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-4,5-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-((三氟甲基)磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-((三氟甲基)亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲硫基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-4-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(3-氟-4-(甲基亞磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-甲基-4-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-甲基-4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺醯基)-苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

1-(4-溴苯基)-3-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

5-(3,5-二氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-5-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，

1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(鄰甲苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

3-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡唑-

5(4*H*)-酮，

3-(2,3-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

3-(2,4-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-3-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

3-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(3-溴-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

3-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

3-(3-氯-4-甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯

甲酸甲酯，

2,2,2-三氟-N-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基)乙醯胺，

4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲酸，

4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(甲基)側氧基-λ^6-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(嗎啉-4-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-{4-甲烷磺醯基-3-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-

N,N-二甲基苯甲醯胺，

3-[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-[3-(二甲基胺基)-4-甲烷磺醯基苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-[4-(苯磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺，

3-(4-第三丁基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲醯胺，

4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)丙酸，

2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)乙酸，

4-(3-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-4-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N-甲烷磺醯基苯甲醯胺，

4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-(苄基氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-(3,4-二甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1-甲基-3,4-二苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

1-(4-溴苯基)-3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-

二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[1-[(4-溴苯氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(側氧基)丙烷-2-基-λ^6-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺，

4-[3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺，

4-[4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺，

4-[3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺，

4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-乙氧基-4-(羥基胺基)-1-甲基-

4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-(苯磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-(苯亞磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫1H-吡唑-5-酮，

3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺，

4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-(吡嗪-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

乙酸[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡

唑-4-基]胺基酯，

乙酸(1,4-二甲基-5-側氧基-3-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基)胺基酯，

4-[4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N-甲氧基-N-甲基苯-1-磺醯胺，

3-[4-(羥基胺基)-3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]丙酸乙酯，

3a-(羥基胺基)-3-甲基-3aH,4H,5H,6H-吡喃并[2,3-c]吡唑-6-酮，

3a-(羥基胺基)-3,3a,4,5,6,7-六氫-2H-吲唑-3-酮，

2-(4-(羥基胺基)-4-甲基-3-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基)乙酸，

4-(羥基胺基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5(4H)-酮，

4-(4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)吡啶1-氧化物，

4-(羥基胺基)-4-甲基-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-5(4H)-酮，

N-羥基-5-(4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)噻吩-2-磺醯胺，

3-(呋喃-2-基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1H-吡唑-5(4H)-酮，及

N-羥基-5-(4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)呋喃-2-磺醯胺，

3a-(羥基胺基)-3-苯基-4,5-二氫吡喃并[2,3-c]吡唑-6(3aH)-酮，

3a-(羥基胺基)-3-甲基-5,6-二氫-3aH-氧呼并[2,3-c]吡唑-7(4H)-酮，

3a-(羥基胺基)-3-甲基-3aH-呋喃并[2,3-c]吡唑-5(4H)-酮，及

3a-(羥基胺基)-3-苯基-3aH-呋喃并[2,3-c]吡唑-5(4H)-酮。

(61) 如上文(60)之化合物，其係5-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-

二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮。

(62) 如上文(60)之化合物，其係4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮。

(63) 如上文(60)之化合物，其係5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮。

(64) 如上文(60)之化合物，其係4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮。

(65) 如上文(60)之化合物，其係4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮。

(66) 如上文(60)之化合物，其係5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮。

(67) 如上文(60)之化合物，其係3-[4-(羥基胺基)-3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]丙酸乙酯。

(68) 如上文(60)之化合物，其係3a-(羥基胺基)-3-甲基-3aH,4H,5H,6H-吡喃并[2,3-c]吡唑-6-酮。

(69) 如上文(60)之化合物，其係3a-(羥基胺基)-3,3a,4,5,6,7-六氫-2H-吲唑-3-酮。

(70) 一種醫藥組合物，其包括如上文(1)至(69)中任一項之化合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

(71) 如上文(70)之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適於經口投與。

(72) 如上文(70)或(71)之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配用於以固體形式投與。

(73) 如上文(70)至(72)中任一項之醫藥組合物，其中該至少一種醫藥上可接受之賦形劑係選自乳糖、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素或其任一混合物。

(74) 一種治療心血管疾病之方法，其包括向有需要之患者投與有效量之如上文(1)至(69)中任一項之化合物或如上文(70)至(73)中任一項之醫藥組合物。

(75) 如上文(74)之方法，其中該心血管疾病係心臟衰竭。

(76) 如上文(74)之方法，其中該心血管疾病係急性失代償性心臟衰竭。

(77) 如上文(74)至(76)中任一項之方法，其中該化合物或該醫藥組合物係經口投與。

(78) 一種如上文(1)至(69)中任一項之化合物或如上文(70)至(73)中任一項之醫藥組合物之用途，其用以製造可用於治療心血管疾病之醫藥。

(79) 一種如上文(1)至(69)中任一項之化合物或如上文(70)至(73)中任一項之醫藥組合物之用途，其用以製造可用於治療心臟衰竭之醫藥。

(80) 一種如上文(1)至(69)中任一項之化合物或如上文(70)至(73)中任一項之醫藥組合物之用途，其用以製造可用於治療急性失代償性心臟衰竭之醫藥。

(81) 如上文(78)至(80)中任一項之用途，其中該化合物或該醫藥組合物係經口投與。

(82) 如上文(1)至(69)中任一項之化合物或如上文(70)至(73)中任一項之醫藥組合物，其用於治療心血管疾病。

(83) 如上文(1)至(69)中任一項之化合物或如上文(70)至(73)中任一項之醫藥組合物，其用於治療心臟衰竭。

(84) 如上文(1)至(69)中任一項之化合物或如上文(70)至(73)中任一項之醫藥組合物，其用於治療急性失代償性心臟衰竭。

3.1 定義

除非另外明確指示，否則本文所用之下列術語具有下文所指示之涵義。

「醫藥上可接受之鹽」係指本文所揭示任一治療劑之鹽，該鹽可包含業內已知之各種有機及無機抗衡離子中之任一者且該鹽在醫藥上可接受。在治療劑含有酸性官能基時，抗衡離子之各種實例性實施例鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨及諸如此類之離子。在治療劑含有鹼性官能基時，醫藥上可接受之鹽可包含(舉例而言)有機或無機酸之抗衡離子，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、草酸鹽及諸如此類。闡釋性鹽包含但不限於硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽(glucaronate)、糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麬胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate)及對甲苯磺酸鹽。因此，鹽可自本文所揭示具有酸性官能基(例如羧酸官能基)之任一式之化合物及醫藥上可接受之無機或有機鹼製得。適宜鹼包含但不限於諸如鈉、鉀及鋰等鹼金屬之氫氧化物；諸如鈣及鎂等鹼土金屬之氫氧化物；諸如鋁及鋅等其他金屬之氫氧化物；氨及有機胺，例如未經取代或經羥基取代之單-、二-或三烷基胺、二環己基胺；三丁基胺；吡啶；*N*-甲基-*N*-乙基胺；二乙胺；三乙胺；單-、雙-或叁-(2-羥基-低碳數烷基胺)，例如單-、雙-或叁-(2-羥乙基)胺、2-羥基-第三丁基胺或叁-(羥甲基)甲基胺、*N*,*N*-二-低碳數烷基-*N*-(羥基-低碳數烷基)-胺，例如*N*,*N*-二甲基-*N*-(2-羥乙基)胺或三-(2-羥乙基)胺；*N*-甲基-D-葡萄糖胺；及胺基酸，例如精胺酸、離胺酸及諸如此類。鹽亦可自本文所揭示具有鹼性官能基(例如胺基官能基)之任一式之化合物及醫藥上可接

受之無機或有機酸製得。適宜酸包含氫硫酸、檸檬酸、乙酸、鹽酸(HCl)、氫溴酸(HBr)、氫碘酸(HI)、硝酸、磷酸、乳酸、水楊酸、酒石酸、抗壞血酸、琥珀酸、馬來酸、苯磺酸(besylic acid)、富馬酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸(glucaronic acid)、甲酸、苯甲酸、麩胺酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸(benzenesulfonic acid)及對甲苯磺酸。

「醫藥上可接受之賦形劑」係指如下任一物質：其本身並非治療劑，用作載劑、稀釋劑、佐劑、黏合劑及/或媒劑，用於將治療劑遞送至患者，或添加至醫藥組合物中以增進其處置或儲存性質或允許或促進化合物或醫藥組合物形成用於投與之單位劑型。醫藥上可接受之賦形劑為醫藥技術所習知且揭示於(例如) Gennaro編輯，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版(Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000)及*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.，(例如分別在1986年、1994年及2000年之第1版、第2版及第3版)中。如彼等熟習此項技術者已知，醫藥上可接受之賦形劑可提供各種功能且可闡述為潤濕劑、緩衝劑、懸浮劑、潤滑劑、乳化劑、崩解劑、吸收劑、防腐劑、表面活性劑、著色劑、矯味劑及甜味劑。醫藥上可接受之賦形劑之實例包含但不限於：(1)糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、乙酸纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、微晶纖維素及交聯羧甲基纖維素(例如交聯羧甲基纖維素鈉)；(4)黃蓍膠粉劑；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石粉；(8)賦形劑，例如可可脂及栓劑蠟；(9)油，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，例如丙二醇；(11)多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，例如氫氧

化鎂及氫氧化鋁；(15)海藻酸；(16)無致熱源水；(17)等滲鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20) pH緩衝溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯及/或聚酐；及(22)其他用於醫藥調配物中之無毒相容物質。

「單位劑型」係指適於作為用於人類或動物之單劑量之物理離散單位。每一單位劑型可含有預定量之經計算產生期望效應之治療劑。

除非另外明確指示，否則「患者」係指動物，例如哺乳動物，包含但不限於人類。因此，本文所揭示之方法可用於人類療法及獸醫應用中。在特定實施例中，患者係哺乳動物。在某些實施例中，患者係人類。

「有效量」係指組合其效能參數及毒性可能以及基於實踐專家之知識，該量之治療劑或其醫藥上可接受之鹽應以給定治療形式有效。如業內所理解，有效量可以一或多個劑量投與。

「治療(treatment、treating)」及諸如此類係獲得有益或期望結果(包含臨床結果)之方式。出於本揭示內容之目的，有益或期望結果包含但不限於抑制及/或阻抑病狀之發作及/或發生或減小該病狀之嚴重程度(例如減小與該病狀有關之症狀之數量及/或嚴重程度)，增加彼等患有該病狀者之生活品質，降低治療該病狀所需之其他藥劑之劑量，增強患者所服用另一藥劑對於該病狀之效應，及/或延長患有該病狀之患者之存活。

「預防(prevent、preventing)」及諸如此類係指減小並未患有病狀但處於發生病狀之風險下之患者發生病狀之概率。「處於風險下」之患者可或可不患有可檢測病狀，且在本文所揭示之治療方法之前可或可不顯示可檢測病狀。「處於風險下」表示患者具有一或多個所謂的風險因素，其係與發生病狀相關之可量測參數且為業內所習知。具

有一或多個該等風險因素之患者發生病狀之概率高於並無一或多個該風險因素之患者。

「正性收縮影響劑」係指使得心肌收縮功能有所增加之藥劑。實例性正性收縮影響劑係β-腎上腺素能受體激動劑、磷酸二酯酶活性抑制劑及鈣敏化劑。β-腎上腺素能受體激動劑尤其包含多巴胺(dopamine)、多巴酚丁胺(dobutamine)、特布他林(terbutaline)及異丙腎上腺素(isoproterenol)。該等化合物之類似物及衍生物亦包含於正性收縮影響劑內。舉例而言，美國專利第4,663,351號揭示可經口投與多巴酚丁胺前藥。

「對硝醯基療法具有反應」之病狀包含如下任一病狀：其中投與在生理學條件下供予有效量之硝醯基之化合物會治療及/或預防該病狀，彼等術語定義於本文中。在投與硝醯基予體後症狀得以阻抑或減弱之病狀係對硝醯基療法具有反應之病狀。

「肺高血壓」或「PH」係指肺動脈壓升高之病狀。PH之當前血液動力學定義係在大於或等於25 mmHg之安靜狀態下之平均肺動脈壓(「MPAP」)。Badesch等人，*J. Amer. Coll. Cardiol.* 54 (增刊):S55-S66 (2009)。

「N/A」意指未評價。

「(C_1-C_6)烷基」係指具有1、2、3、4、5或6個碳原子之飽和直鏈及具支鏈烴結構。在命名具有具體碳數之烷基時，意欲涵蓋所有具有該碳數之幾何異構體；因此，舉例而言，「丙基」包含正丙基及異丙基且「丁基」包含正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基。(C_1-C_6)烷基之實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、正己基及諸如此類。

「(C_2-C_6)烷基」係指具有2、3、4、5或6個碳原子之飽和直鏈及具支鏈烴結構。在命名具有具體碳數之烷基時，意欲涵蓋所有具有該

碳數之幾何異構體；因此，舉例而言，「丙基」包含正丙基及異丙基且「丁基」包含正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基。(C_2-C_6)烷基之實例包含乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、正己基及諸如此類。

「(C_1-C_4)烷基」係指具有1、2、3或4個碳原子之飽和直鏈及具支鏈烴結構。在命名具有具體碳數之烷基時，意欲涵蓋所有具有該碳數之幾何異構體；因此，舉例而言，「丙基」包含正丙基及異丙基且「丁基」包含正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基。(C_1-C_4)烷基之實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基及諸如此類。

「(C_2-C_4)烯基」係指具有2、3或4個碳原子及雙鍵(在任一位置)之直鏈或具支鏈不飽和烴基團，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基乙烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基及諸如此類。

「(C_3-C_6)環烷基」係指含有3、4、5或6個環碳原子之飽和環狀烴。(C_3-C_6)環烷基之實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基及諸如此類。

「(C_1-C_4)全鹵烷基」係指每一氫原子皆由鹵基(每一鹵基係獨立選擇)代替之(C_1-C_4)烷基。(C_1-C_4)全鹵烷基之實例包含$-CF_3$、$-CCl_3$、$-CF_2CF_3$、$-CCl_2CF_3$、$-CClFCClF_2$、$-CF(CF_3)_2$、$-CBr(CF_3)(CFCl_2)$及諸如此類。

「(C_1-C_4)鹵烷基」係指至少一個氫原子由鹵基代替之(C_1-C_4)烷基，但其中(C_1-C_4)鹵烷基含有少於與(C_1-C_4)鹵烷基具有相同碳原子數量之(C_1-C_4)全鹵烷基之鹵基。(C_1-C_4)鹵烷基之每一鹵基係獨立選擇。(C_1-C_4)鹵烷基之實例包含$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CHFCl$、$-CH_2CF_3$、$-$

$CHClCHF_2$、-$CHFCHClF$、-$CH(CF_3)_2$、-$CH(CF_3)(CH_3)$、-$CBr(CHF_2)(CHCl_2)$及諸如此類。

「$(C_1$-$C_6)$烷氧基」係指-O-$(C_1$-$C_6)$烷基。$(C_1$-$C_6)$烷氧基之實例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丙氧基、異丙氧基、丁氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基及諸如此類。

「$(C_1$-$C_4)$烷氧基」係指-O-$(C_1$-$C_4)$烷基。$(C_1$-$C_4)$烷氧基之實例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丙氧基、異丙氧基、丁氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基及諸如此類。

「$(C_1$-$C_4)$鹵烷氧基」係指-O-$(C_1$-$C_4)$鹵烷基。$(C_1$-$C_4)$鹵烷氧基之實例包含-$OCHF_2$、-OCH_2F、-OCHFCl、-OCH_2CF_3、-$OCHClCHF_2$、-OCHFCHClF、-$OCH(CF_3)_2$、-$OCH(CF_3)(CH_3)$、-$OCBr(CHF_2)(CHCl_2)$及諸如此類。

「$(C_1$-$C_4)$全鹵烷氧基」係指-O-$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基。$(C_1$-$C_4)$全鹵烷氧基之實例包含-OCF_3、-$OCCl_3$、-OCF_2CF_3、-$OCCl_2CF_3$、-$OCClFCClF_2$、-$OCF(CF_3)_2$、-$OCBr(CF_3)(CFCl_2)$及諸如此類。

「$(C_1$-$C_6)$烷基硫基」係指-S-$(C_1$-$C_6)$烷基。$(C_1$-$C_6)$烷基硫基之實例包含甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、正丙基硫基、異丙基硫基、丁基硫基、正丁基硫基、第二丁基硫基、第三丁基硫基、戊基硫基、己基硫基及諸如此類。

「$(C_1$-$C_4)$鹵烷基硫基」係指-S-$(C_1$-$C_4)$鹵烷基。$(C_1$-$C_4)$鹵烷基硫基之實例包含-$SCHF_2$、-SCH_2F、-SCHFCl、-SCH_2CF_3、-$SCHClCHF_2$、-SCHFCHClF、-$SCH(CF_3)_2$、-$SCH(CF_3)(CH_3)$、-$SCBr(CHF_2)(CHCl_2)$及諸如此類。

「$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基硫基」係指-S-$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基。$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基硫基之實例包含-SCF_3、-$SCCl_3$、-SCF_2CF_3、-$SCCl_2CF_3$、-$SCClFCClF_2$、-$SCF(CF_3)_2$、-$SCBr(CF_3)(CFCl_2)$及諸如此類。

「$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基」係指-S(O)-$(C_1$-$C_6)$烷基。$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基之實例包含甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、丙基亞磺醯基、正丙基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基、丁基亞磺醯基、正丁基亞磺醯基、第二丁基亞磺醯基、第三丁基亞磺醯基、戊基亞磺醯基、己基亞磺醯基及諸如此類。

「$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基」係指-$S(O)_2$-$(C_1$-$C_6)$烷基。$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基之實例包含甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、正丙基磺醯基、異丙基磺醯基、丁基磺醯基、正丁基磺醯基、第二丁基磺醯基、第三丁基磺醯基、戊基磺醯基、己基磺醯基及諸如此類。

「$(C_3$-$C_6)$環烷基磺醯基」係指-$S(O)_2$-$(C_3$-$C_6)$環烷基。$(C_3$-$C_6)$環烷基磺醯基之實例包含-$S(O)_2$-環丙基、-$S(O)_2$-環丁基、-$S(O)_2$-環戊基、-$S(O)_2$-環庚基及諸如此類。

「$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基亞磺醯基」係指-S(O)-$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基。$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基亞磺醯基之實例包含-S(O)-CF_3、-S(O)-CCl_3、-S(O)-CF_2CF_3、-S(O)-CCl_2CF_3、-S(O)-$CClFCClF_2$、-S(O)-$CClFCClF_2$、-S(O)-$CClFCClF_2$、-S(O)-$CF(CF_3)_2$、-S(O)-$CBr(CF_3)(CFCl_2)$及諸如此類。

「$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基磺醯基」係指-$S(O)_2$-$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基。$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基磺醯基之實例包含-$S(O)_2$-CF_3、-$S(O)_2$-CCl_3、-$S(O)_2$-CF_2CF_3、-$S(O)_2$-CCl_2CF_3、-$S(O)_2$-$CClFCClF_2$、-$S(O)_2$-$CClFCClF_2$、-$S(O)_2$-$CClFCClF_2$、-$S(O)_2$-$CF(CF_3)_2$、-$S(O)_2$-$CBr(CF_3)(CFCl_2)$及諸如此類。

「$(C_1$-$C_4)$鹵烷基亞磺醯基」係指-S(O)-$(C_1$-$C_4)$鹵烷基。$(C_1$-$C_4)$鹵烷基亞磺醯基之實例包含-S(O)-CHF_2、-S(O)-CH_2F、-S(O)-CHFCl、-S(O)-CH_2CF_3、-S(O)-$CHClCHF_2$、-S(O)-CHFCHClF、-S(O)-$CH(CF_3)_2$、-S(O)-$CH(CF_3)(CH_3)$、-S(O)-$CBr(CHF_2)(CHCl_2)$及諸如此

類。

「$(C_1$-$C_4)$鹵烷基磺醯基」係指$-S(O)_2-(C_1$-$C_4)$鹵烷基。$(C_1$-$C_4)$鹵烷基磺醯基之實例包含$-S(O)_2-CHF_2$、$-S(O)_2-CH_2F$、$-S(O)_2-CHFCl$、$-S(O)_2-CH_2CF_3$、$-S(O)_2-CHClCHF_2$、$-S(O)_2-CHFCHClF$、$-S(O)_2-CH(CF_3)_2$、$-S(O)_2-CH(CF_3)(CH_3)$、$-S(O)_2-CBr(CHF_2)(CHCl_2)$及諸如此類。

「*N*-$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基」係指$-S(O)_2-NH-(C_1$-$C_6)$烷基。*N*-$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基之實例包含$-S(O)_2-NH-$甲基、$-S(O)_2-NH-$乙基、$-S(O)_2-NH-$正丙基、$-S(O)_2-NH-$異丙基、$-S(O)_2-NH-$正丁基、$-S(O)_2-NH-$第二丁基、$-S(O)_2-NH-$異丁基、$-S(O)_2-NH-$第三丁基、$-S(O)_2-NH-$正己基及諸如此類。

「*N*,*N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基」係指$-S(O)_2-N-((C_1$-$C_6)$烷基$)_2$，其中每一$(C_1$-$C_6)$烷基係獨立選擇。*N*,*N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基之實例包含$-S(O)_2-N($甲基$)_2$、$-S(O)_2-N($甲基$)($乙基$)$、$-S(O)_2-N($乙基$)_2$、$-S(O)_2-N($甲基$)($正丙基$)$、$-S(O)_2-N($乙基$)($異丙基$)$、$-S(O)_2-N($甲基$)($正丁基$)$、$-S(O)_2-N($乙基$)($第二丁基$)$、$-S(O)_2-N($異丙基$)($異丁基$)$、$-S(O)_2-N($第三丁基$)_2$、$-S(O)_2-N($甲基$)($正己基$)$及諸如此類。

「$(C_5$-$C_7)$雜環烷基」係指含有1、2、3或4個各自獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子之5-、6-或7員飽和或部分不飽和、單環雜環，其中該等氮及硫雜原子可視情況經氧化且該氮雜原子可視情況經四級銨化。雜環烷基可經由碳或雜原子連接至母體結構。$(C_5$-$C_7)$雜環烷基之實例包含吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、四氫噁嗪基、四氫呋喃基、硫𠰌基、二硫𠰌基、吡咯啉基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、四氫呋喃酮、γ-丁內酯、2*H*-吡喃基、4*H*-吡喃基、二氧戊環基、四氫吡喃基、二噁烷基、二氫噻吩基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噁嗪基、四氫噁嗪基、1,2,3-三嗪烷基及諸如此類。

「(5或6員)雜芳基」係指5或6個成員之單環芳族雜環，亦即包括至少一個環雜原子(例如1、2、3或4個環雜原子，其各自獨立地選自氮、氧及硫)之單環芳族環。在(5或6員)雜芳基包括氮或硫原子時，氮原子或硫原子視情況發生氧化以形成N-氧化物或S-氧化物。(5或6員)雜芳基可經由碳或雜原子連接至母體結構。(5或6員)雜芳基之實例包含吡啶基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、異噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3-三唑基、吡唑基、異噻唑基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,5-三嗪基、噻吩基及諸如此類。

「(C_6-C_{10})芳基」係指可為單環、雙環或三環之單價芳族烴基團，其中該系統中之至少一個環係芳族且其中該系統中之每一環含有3、4、5、6或7環成員。(C_6-C_{10})芳基之實例包含但不限於苯基、萘基、二氫茚基、茚基及四氫化萘基。在一些實施例中，芳基係苯基。

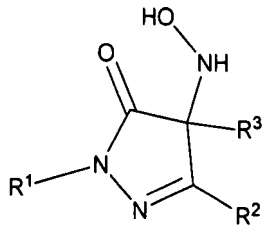
除非另外明確指示，否則「經取代苯基」、「經1、2或3個獨立選擇之取代基取代之苯基」、「單取代苯基」、「二取代苯基」、「三取代苯基」及諸如此類之每一取代基獨立地選自鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、C(=O)OH、C(=O)O(C_1-C_6)烷基、C(=O)NR^4R^5、C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-S($O)_2$-NH_2、S($O)_2$-NR^6R^7、S($O)_2$-苯基、S($O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、S(=O)(=NR^8) (C_1-C_6)烷基、NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代。

「鹵基」或「鹵素」係指氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)及碘(-I)。

本揭示內容化合物可含有一個、兩個或多個不對稱中心且由此可產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構體形式。除非另外具體指示，否則本揭示內容涵蓋具有所有該等可能形式之化合物以及其外消旋及拆分形式或其任一混合物。除非另外具體指示，否則在本揭示內容化合物含有烯系雙鍵、C=N雙鍵或幾何不對稱性之任一其他中心時，其意欲包含所有「幾何異構體」，例如Z及E幾何異構體。除非另外具體指示，否則本揭示內容亦意欲涵蓋「互變異構體」，例如胺-亞胺、烯胺-烯亞胺、烯胺-亞胺、脲-異脲、酮-烯醇、醯胺-亞胺基酸、內醯胺-內醯亞胺。

3.2 本揭示內容化合物

本揭示內容之一態樣提供式(Ia)化合物：



(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係(C_1-C_6)烷基、未經取代之(5或6員)雜芳基或未經取代之苯基，其中該烷基未經取代或經C(=O)OH取代；

R^2係苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、

$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2-NH_2$、$-S(O)_2-NR^6R^7$、$-S(O)_2-$苯基、$-S(O)_2-(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1$-$C_6)$烷基、$-NR^4R^5$、*N*-$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基及*N,N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基，其中該$(C_5$-$C_7)$雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或$(C_1$-$C_6)$烷基之取代基取代；

R^4及R^6獨立地係H或$(C_1$-$C_6)$烷基；

R^5係H、$(C_1$-$C_6)$烷基或$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基，其中該烷基未經取代或經C(=O)OH取代或其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^7係H或$(C_1$-$C_6)$烷基，其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^8係H、$-(C=O)(C_1$-$C_6)$烷基或$-(C=O)(C_1$-$C_4)$全鹵烷基；且

R^3係$(C_1$-$C_6)$烷基或$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}獨立地選自$(C_1$-$C_6)$烷基。

在一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、甲基、乙基、異丙基、第三丁基或甲基甲酸。在一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、甲基、乙基或第三丁基。在一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、甲基、乙基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、甲基、異丙基或第三丁基。在一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、甲基、異丙基或甲基甲酸。在一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、甲基、第三丁基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、乙基、異丙基或第三

丁基。在一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、乙基、異丙基或甲基甲酸。在一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、乙基、第三丁基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、甲基或異丙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、甲基或第三丁基。在一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、甲基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、乙基或第三丁基。在一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、乙基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、異丙基或第三丁基。在一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、異丙基或甲基甲酸。在一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基、第三丁基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基或甲基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基或乙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基或異丙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基或第三丁基。在一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基、未經取代之苯基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基。

在另一實施例中，R^1係甲基、乙基、異丙基、第三丁基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，

R^1係甲基、乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係甲基、乙基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係甲基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係甲基、異丙基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係甲基、第三丁基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係乙基、異丙基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係乙基、第三丁基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係甲基或異丙基。在另一實施例中，R^1係甲基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係甲基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係乙基或異丙基。在另一實施例中，R^1係乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係乙基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係異丙基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係第三丁基或甲基甲酸。在另一實施例中，R^1係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基。在另一實施例中，R^1係丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基。在另一實施例中，R^1係丁基。在另一實施例中，R^1係第三丁基。在一實施例中，R^1係甲基甲酸。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係鹵基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係氯)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係氟)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)鹵烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係全

氟甲基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷氧基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲氧基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷氧基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全氟烷氧基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)OH)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_1-C_6)烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)OCH_3)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)NR^4R^5)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)N(CH_3)$_2$)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)NH_2)取代之苯基。。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)NH(C_1-C_6)烷基)取代之苯基，其中該烷基經COOH取代。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)NH-(C_1-C_6)烷基磺醯基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-嗎啉基、-C(=O)-六氫吡啶基或-C(=O)-六氫吡嗪基取代)之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-嗎啉基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立

選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-六氫吡啶基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-六氫吡嗪基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_5-C_7)雜環烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係嗎啉基、六氫吡啶基或六氫吡嗪基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係嗎啉基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係六氫吡啶基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係六氫吡嗪基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基硫基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基硫基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷基硫基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係三氟甲基硫基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_3-C_6)環烷基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係環丙基磺

醯基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係全鹵甲基亞磺醯基取代)之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係全氟甲基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係全鹵甲基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係全氟甲基磺醯基取代)之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-NR^6R^7)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-$N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、-$S(O)_2$-$NH(CH_2CH_2OCH_3)$、-$S(O)_2$-$N(CH_3)_2$或-$S(O)_2$-$NH(CH_3)$)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-苯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-嗎啉基、-$S(O)_2$-六氫吡啶基或-$S(O)_2$-六氫吡嗪基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-嗎啉基)取代之苯基。在另一實施例中，

R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-六氫吡啶基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-六氫吡嗪基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(=O)(=NR^8)(C_1$-$C_6)$烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(=O)(=NR^8)(CH_3)$)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(=O)(=NH)(C_1$-$C_6)$烷基或-$S(=O)(=NC(=O)CF_3)(C_1$-$C_6)$烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(=O)(=NH)(CH_3)$或-$S(=O)(=NC(=O)CF_3)(CH_3)$)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係*N,N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係*N,N*-二甲基胺基磺醯基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷氧基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷氧基、-$C(=O)OH$、-$C(=O)O(C_1$-$C_6)$烷基、-$C(=O)NR^4R^5$、-$C(=O)$-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_1$-$C_6)$烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、-$S(=O)(=NR^8)(C_1$-$C_6)$烷基、-NR^4R^5、*N*-$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基及*N*、*N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取

代：鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O$(C_1\text{-}C_6)$烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基硫基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基磺醯基、-S$(O)_2$-NR^6R^7、-S$(O)_2$-苯基、-S$(O)_2$-$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)$(C_1\text{-}C_6)$烷基、-NR^4R^5及*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：氯、氟、溴、三氟甲基、甲基、丁基、甲基硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、苯基磺醯基、甲基磺醯基胺甲醯基、甲氧基、羧基、甲基磺醯基胺甲醯基、甲醯胺基丙酸、甲醯胺基乙酸、甲氧基羰基、嗎啉基羰基、4,4-二氟六氫吡啶基羰基、三氟甲氧基、三氟甲基亞磺醯基、三氟甲基磺醯基、三氟甲基硫基、嗎啉基磺醯基、4,4-二氟六氫吡啶基磺醯基、N,N-二甲基胺甲醯基、(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、甲基磺亞胺醯基、異丙基磺亞胺醯基、(甲氧基乙基)甲基胺基、(甲氧基乙基)-N-甲基-胺基磺醯基、二甲基胺甲醯基、胺甲醯基及*N,N*-二甲基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：2-氯、3-氯、4-氯、5-氯、2-氟、3-氟、4-氟、5-氟、2-溴、3-溴、4-溴、5-溴、2-三氟甲基、3-三氟甲基、4-三氟甲基、2-甲基、3-甲基、4-甲基、5-甲基、2-丁基、3-丁基、4-丁基、5-丁基、4-甲基硫基、2-甲基亞磺醯基、4-甲基亞磺醯基、3-甲基磺醯基、4-甲基磺醯基、4-乙基磺醯基、4-丙基磺醯基、2-甲氧基、4-甲氧基、2-三氟甲氧基、4-三氟甲氧基、4-羧基、4-甲基磺醯基胺甲醯基、4-甲醯胺基丙酸、4-甲醯胺基乙酸、4-甲氧基羰基、4-嗎啉基羰基、4-

(4,4-二氟六氫吡啶基羰基)、4-異丙基磺醯基、4-三氟甲基硫基、4-三氟甲基亞磺醯基、4-三氟甲基磺醯基、4-苯基磺醯基、4-嗎啉基磺醯基、4-(4,4-二氟六氫吡啶基)磺醯基、4-二甲基胺甲醯基、4-(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、4-甲基磺亞胺醯基、4-異丙基磺亞胺醯基、4-(甲氧基乙基)-N-甲基-胺基磺醯基、4-胺甲醯基及4-*N,N*-二甲基胺基磺醯基。

在另一實施例中，R^2係經以下基團取代之單取代苯基：鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷氧基、-C(=O)OH、$-C(=O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-C(=O)NR^4R^5$、$-C(=O)\text{-}(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基硫基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2\text{-}NH_2$、$-S(O)_2\text{-}NR^6R^7$、$-S(O)_2$-苯基、$-S(O)_2\text{-}(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1\text{-}C_6)$烷基、*N*-$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基或*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，$R^2$係經以下基團取代之單取代苯基：鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷氧基、-C(=O)OH、$-C(=O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-C(=O)NR^4R^5$、$-C(=O)\text{-}(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基硫基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2\text{-}NR^6R^7$、$-S(O)_2$-苯基、$-S(O)_2\text{-}(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-NR^4R^5$或*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，$R^2$係經以下基團取代之單取代苯基：氯、氟、溴、甲基、丁基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、嗎啉基、六氫吡嗪基、甲基六氫吡嗪基、羧基、甲基磺醯基胺甲醯基、甲醯胺基丙酸、

甲醯胺基乙酸、甲氧基羰基、嗎啉基羰基、4,4-二氟六氫吡啶基羰基、甲基硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺醯基、三氟甲基磺醯基、苯基磺醯基、嗎啉基磺醯基、4,4-二氟六氫吡啶基磺醯基、二甲基胺甲醯基、(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、甲基磺亞胺醯基、異丙基磺亞胺醯基、(甲氧基乙基)-N-甲基-胺基磺醯基、胺甲醯基、甲氧基乙基(甲基)胺基及二甲基胺基或*N*,*N*-二甲基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係經以下基團取代之單取代苯基：2-氯、3-氯、4-氯、5-氯、2-氟、3-氟、4-氟、5-氟、4-溴、2-甲基、3-甲基、4-甲基、5-甲基、4-丁基、4-第三丁基、2-三氟甲基、3-三氟甲基、4-三氟甲基、5-三氟甲基、2-甲氧基、3-甲氧基、4-甲氧基、2-三氟甲氧基、4-三氟甲氧基、3-嗎啉-4-基、3-(六氫吡嗪-1-基)、3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)、4-羧基、4-甲基磺醯基胺甲醯基、4-甲醯胺基丙酸、4-甲醯胺基乙酸、4-甲氧基羰基、4-嗎啉基羰基、4-(4,4-二氟六氫吡啶基羰基)、4-甲基硫基、2-甲基亞磺醯基、4-甲基亞磺醯基、3-甲基磺醯基、4-甲基磺醯基、4-乙基磺醯基、4-丙基磺醯基、4-異丙基磺醯基、4-三氟甲基硫基、4-三氟甲基亞磺醯基、4-三氟甲基磺醯基、4-苯基磺醯基、4-嗎啉基磺醯基、4-(4,4-二氟六氫吡啶基)磺醯基、4-二甲基胺甲醯基、4-(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、4-甲基磺亞胺醯基、4-異丙基磺亞胺醯基、4-(甲氧基乙基)-N-甲基-胺基磺醯基、4-胺甲醯基、4-甲氧基乙基(甲基)胺基、3-二甲基胺基或4-*N*,*N*-二甲基胺基磺醯基。

在另一實施例中，R^2係二取代苯基，每一取代基獨立地選自鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷

基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2-NH_2$、$-S(O)_2-NR^6R^7$、$-S(O)_2$-苯基、$-S(O)_2-(C_5-C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)$烷基、$-NR^4R^5$、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係二取代苯基，每一取代基獨立地選自鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基及$-NR^4R^5$。在另一實施例中，R^2係二取代苯基，每一取代基獨立地選自氯、氟、甲基、三氟甲基、甲氧基、嗎啉基、六氫吡嗪基、甲基六氫吡嗪基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、甲氧基乙基(甲基)胺基及二甲基胺基。在另一實施例中，R^2係二取代苯基，每一取代基獨立地選自2-氯、3-氯、4-氯、5-氯、3-氟、4-氟、5-氟、3-甲基、5-甲基、3-三氟甲基、5-三氟甲基、2-甲氧基、3-甲氧基、4-甲氧基、3-嗎啉-4-基、3-(六氫吡嗪-1-基)、3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)、4-甲基亞磺醯基、3-甲基磺醯基、4-甲基磺醯基、4-甲氧基乙基(甲基)胺基及3-二甲基胺基。

在另一實施例中，R^2係三取代苯基，每一取代基獨立地選自鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)O(C_1-C_6)$烷基、$-C(=O)NR^4R^5$、$-C(=O)-(C_5-C_7)$雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2-NH_2$、$-S(O)_2-NR^6R^7$、$-S(O)_2$-苯基、$-S(O)_2-(C_5-C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)$烷基、$-NR^4R^5$、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係三取代苯基，每一取代基獨立地選自鹵

基、(C_1-C_6)烷基及(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^2係三取代苯基，每一取代基獨立地選自氟、甲基及甲基磺醯基。

在另一實施例中，R^2係選自未經取代之苯基、4-氯苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-氟苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、2-氯-4-氟苯基、2-甲基苯基、4-丁基苯基、4-第三丁基苯基、3,5-二甲基苯基、4-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-甲氧基羰基苯基、4-羧基、4-胺甲醯基苯基、4-苯基(甲醯胺基)丙酸、4-苯基(甲醯胺基)乙酸、4-*N*,*N*-二甲基胺甲醯基苯基、4-環丙基磺醯基苯基、4-苯基磺醯基、4-(4-4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基苯基、4-(異丙基磺亞胺醯基)苯基、4-嗎啉-4-磺醯基苯基、4-嗎啉-4-羰基苯基、4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基、3-嗎啉基-4-甲基磺醯基苯基、3-(甲氧基乙基)甲基胺基-4-甲基磺醯基苯基、3,5-二氟-4-甲基磺醯基苯基、2-乙氧基-4-氟苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-雙(三氟甲基)苯基、3-甲基磺醯基苯基、4-甲基硫基苯基、4-三氟甲基硫基苯基、2-甲基亞磺醯基苯基、4-甲基亞磺醯基苯基、3-氟-4-甲基亞磺醯基苯基、3-甲基-4-甲基亞磺醯基苯基、4-甲基磺醯基苯基、4-乙基磺醯基苯基、4-異丙基磺醯基苯基、4-嗎啉-4-甲基磺醯基苯基、3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-4-甲基磺醯基苯基、3-六氫吡嗪-1-基-4-甲基磺醯基苯基、3-甲氧基-4-甲基磺醯基苯基、3-三氟甲基-4-甲基磺醯基苯基、3-氟-4-甲基磺醯基苯基、3-氯-4-甲基磺醯基苯基、3-甲基-4-甲基磺醯基苯基、3,4-二甲基磺醯基苯基、3,5-二甲基-4-甲基磺醯基苯基、3-(二甲基胺基)-4-甲基磺醯基苯基、4-三氟甲基亞磺醯基苯基、4-三氟甲基磺醯基苯基、4-苯基(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、4-甲基磺亞胺醯基苯基、4-異丙基磺亞胺醯基苯基及4-*N*,*N*-二甲基胺基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係未

經取代之苯基。在另一實施例中，R^2係4-氯苯基。在另一實施例中，R^2係2-氯苯基。在另一實施例中，R^2係3-氯苯基。在另一實施例中，R^2係2,3-二氯苯基。在另一實施例中，R^2係2,4-二氯苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二氯苯基。在另一實施例中，R^2係2-氟苯基。在另一實施例中，R^2係4-氟苯基。在另一實施例中，R^2係4-溴苯基。在另一實施例中，R^2係2-氯-4-氟苯基。在另一實施例中，R^2係2-甲基苯基。在另一實施例中，R^2係4-丁基苯基。在另一實施例中，R^2係4-第三丁基苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二甲基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係2-甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係2-三氟甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲氧基羰基苯基。在另一實施例中，R^2係4-羧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-胺甲醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-苯基(甲醯胺基)丙酸。在另一實施例中，R^2係4-苯基(甲醯胺基)乙酸。在另一實施例中，R^2係4-N,N-二甲基胺甲醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-環丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-苯基磺醯基。在另一實施例中，R^2係4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-(異丙基磺亞胺醯基)苯基。在另一實施例中，R^2係4-嗎啉-4-磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-嗎啉-4-羰基苯基。在另一實施例中，R^2係4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基。在另一實施例中，R^2係3-嗎啉基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-(甲氧基乙基)甲基胺基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二氟-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二氟-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係2-乙氧基-4-氟苯基。在另一實施例中，R^2係3-氟-4-甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係2-三氟甲基苯基。在另一實施例中，R^2係3-三氟甲基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲基苯基。在另一實施例中，R^2係

3,5-雙(三氟甲基)苯基。在另一實施例中，R^2係3-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲基硫基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲基硫基苯基。在另一實施例中，R^2係2-甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-氟-4-甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-甲基-4-甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-乙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-異丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-嗎啉-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-六氫吡嗪-1-基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-甲氧基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-三氟甲基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-氟-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-氯-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-甲基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二甲基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-(二甲基胺基)-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-苯基(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺。在另一實施例中，R^2係4-甲基磺亞胺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-異丙基磺亞胺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-*N,N*-二甲基胺基磺醯基苯基。

在另一實施例中，R^3係(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}。在另一實施例中，R^3係甲基、乙基或-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^3係甲基、乙基或-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^3係甲基、乙基或-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^3係甲基。在另一實施例中，R^3

係乙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。

在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係未經取代之苯基。在一實施例中，R^1係甲基甲酸且R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基且R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基。在一實施例中，R^1係甲基甲酸且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二

取代R^2苯基之二取代苯基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基。在一實施例中，R^1係甲基甲酸且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基。在一實施例中，R^1係甲基甲酸且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基且R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基。

在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係異丙基。在一實施例中，R^1係甲基甲酸且R^3係甲基。在一實施例中，R^1係甲基甲酸且R^3係乙基。在一

實施例中，R^1係甲基甲酸且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳

基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^1係未經取代之(5或6員)雜芳基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。

在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係第三丁基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。

在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基，且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基，且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基，且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基，且R^3係第三丁基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取

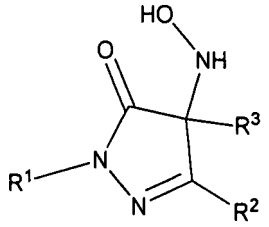
代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。

在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基，且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基，且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基，且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基，且R^3係第三丁基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。

在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基，且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基，且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基，且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2

苯基之三取代苯基，且R^3係第三丁基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(Ia)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。

本揭示內容之另一態樣提供式(Ib)化合物：



(Ib)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係(C_1-C_6)烷基或未經取代之苯基；

R^2係(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基或(C_1-C_4)全鹵烷基；

R^3係(5或6員)雜芳基或苯基，其中該等雜芳基及苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、苯基、-C(=O)NR^{4}R^5、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基；且

R^{4}及R^{5}獨立地係H或(C_1-C_6)烷基。

在一實施例中，R^1係未經取代之苯基、甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基、甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基、甲基、乙基或第三丁

基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基、甲基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基、甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基、甲基或異丙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基、甲基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基、乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基或甲基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基或乙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基或異丙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基。

在另一實施例中，R^1係甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^1係甲基、乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係甲基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係甲基或異丙基。在另一實施例中，R^1係甲基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係乙基或異丙基。在另一實施例中，R^1係乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基。在另一實施例中，R^1係丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基。在另一實施例中，R^1係丁基。在另一實施例中，R^1係第三丁基。

在一實施例中，R^2係甲基、三氟甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基、三氟甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^2係甲基、三氟甲基、乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基、三氟甲基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係三氟甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲

基、三氟甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲基、三氟甲基或異丙基。在另一實施例中，R^2係甲基、三氟甲基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係三氟甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^2係三氟甲基、乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係異丙基或第三丁基。

在另一實施例中，R^2係甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^2係甲基、乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲基或異丙基。在另一實施例中，R^2係甲基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係乙基或異丙基。在另一實施例中，R^2係乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係異丙基或第三丁基。在一實施例中，R^2係三氟甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係三氟甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^2係三氟甲基、乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係三氟甲基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係三氟甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係三氟甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係三氟甲基或異丙基。在另一實施例中，R^2係三氟甲基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基。在另一實施例中，R^2係三氟甲基。在另一實施例中，R^2係乙基。在另一實施例中，R^2係丙基。在另一實施例中，R^2係異丙基。在另一實施例中，R^2係丁基。在另一實施例中，R^2係第三丁基。

在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、苯基、$-C(=O)NR^4R^5$、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基及*N*,*N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取

代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷氧基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基或苯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基或-C(=O)NR^4R^5。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基亞磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基或*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或苯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或-C(=O)NR^4R^5。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或(C_1-C_6)烷基亞磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或(C_1-C_6)烷基磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷氧基、苯基或-C(=O)NR^4R^5。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經

取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷氧基、苯基或(C_1-C_6)烷基亞磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷氧基、苯基或(C_1-C_6)烷基磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷氧基、苯基或*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基、-C(=O)NR^4R^5或(C_1-C_6)烷基亞磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基、-C(=O)NR^4R^5或(C_1-C_6)烷基磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基、-C(=O)NR^4R^5或*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：-C(=O)NR^4R^5、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基或(C_1-C_6)烷基磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：-C(=O)NR^4R^5、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基或(*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基或*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。

在另一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：氟、溴、甲氧基、苯基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、二甲基胺基磺醯基及二甲基胺甲醯基。在另一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：氟、苯基、甲基亞磺醯

基及甲基磺醯基。

在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基經選自以下之取代基單取代：氟、溴、甲氧基、苯基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、二甲基胺基磺醯基及二甲基胺甲醯基。在另一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基經選自以下之取代基單取代：氟、苯基、甲基亞磺醯基及甲基磺醯基。

在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基經獨立地選自以下之取代基二取代：氟、溴、甲氧基、苯基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、二甲基胺基磺醯基及二甲基胺甲醯基。在另一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基經獨立地選自以下之取代基二取代：氟、苯基、甲基亞磺醯基及甲基磺醯基。

在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基經獨立地選自以下之取代基三取代：氟、溴、甲氧基、苯基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、二甲基胺基磺醯基及二甲基胺甲醯基。在另一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中雜芳基經獨立地選自以下之取代基三取代：選自氟、苯基、甲基亞磺醯基及甲基磺醯基之取代基。

在一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$-C(=O)NR^4R^5$、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基及*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基。在一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基及$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基。在一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基及$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基。在一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經

取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基及-C(=O)NR^4R^5。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基及*N,N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：$(C_1$-$C_6)$烷氧基、-C(=O)NR^4R^5及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：$(C_1$-$C_6)$烷氧基、-C(=O)NR^4R^5及*N,N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：-C(=O)NR^4R^5、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：-C(=O)NR^4R^5、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基及*N,N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基及*N,N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基。

在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基及$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基。在一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基。在一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基及-C(=O)NR^4R^5。在一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經

取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷基亞磺醯基及(C_1-C_6)烷基磺醯基。在一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷基亞磺醯基及-C(=O)NR^4R^5。在一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷基亞磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷基磺醯基及-C(=O)NR^4R^5。在一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：-C(=O)NR^4R^5及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。

在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：氟、溴、甲氧基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、二甲基胺基磺醯基及二甲基胺甲醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：氟、甲基亞磺醯基及甲基磺醯基。

在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基及(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基及(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基、(C_1-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其

中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基及$-C(=O)NR^4R^5$。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基及$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基及*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$-C(=O)NR^4R^5$及$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$-C(=O)NR^4R^5$及$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$-C(=O)NR^4R^5$及*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自$-C(=O)NR^4R^5$、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自$-C(=O)NR^4R^5$、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基及*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基及*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基。

在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自氟、溴、甲氧基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、二甲基胺基磺醯基及二甲基胺甲醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨

立地選自氟、甲基亞磺醯基及甲基磺醯基。

在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)NR^4R^5、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基或(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基或(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基或(C_1-C_6)烷基亞磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基或(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基及-C(=O)NR^4R^5。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)NR^4R^5及(C_1-C_6)烷基亞磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)NR^4R^5及(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)NR^4R^5及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：-C(=O)NR^4R^5、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基及(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：-C(=O)NR^4R^5、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^3

係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。

在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：氟、溴、甲氧基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、二甲基胺基磺醯基或二甲基胺甲醯基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：氟、甲基亞磺醯基或甲基磺醯基。在另一實施例中，R^3係未經取代之苯基、氟苯基、溴苯基、甲氧基苯基、甲基亞磺醯基苯基、甲基磺醯基苯基、二甲基胺基磺醯基苯基或二甲基胺甲醯基苯基。在另一實施例中，R^3係未經取代之苯基、氟苯基、甲基亞磺醯基苯基或甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係未經取代之苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基亞磺醯基苯基、4-甲基磺醯基苯基、4-二甲基胺基磺醯基苯基或4-二甲基胺甲醯基苯基。在另一實施例中，R^3係未經取代之苯基、4-氟苯基、4-甲基亞磺醯基苯基或4-甲基磺醯基苯基。

在另一實施例中，R^3係未經取代之苯基。

在另一實施例中，R^3係經(C_1-C_6)烷基磺醯基單取代之苯基。在另一實施例中，R^3係異丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係乙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係4-(C_1-C_6)烷基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係4-異丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係4-乙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係4-甲基磺醯基苯基。

在另一實施例中，R^3係經(C_1-C_6)烷基亞磺醯基單取代之苯基。在另一實施例中，R^3係異丙基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係乙基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係4-(C_1-C_6)烷基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係4-異丙基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係4-乙基亞磺醯基苯

基。在另一實施例中，R^3係4-甲基亞磺醯基苯基。

在另一實施例中，R^3係經(C_1-C_6)烷氧基單取代之苯基。在另一實施例中，R^3係經(C_1-C_4)烷氧基單取代之苯基。在另一實施例中，R^3係異丙氧基苯基。在另一實施例中，R^3係乙氧基苯基。在另一實施例中，R^3係甲氧基苯基。在另一實施例中，R^3係4-(C_1-C_6)烷氧基苯基。在另一實施例中，R^3係4-異丙氧基苯基。在另一實施例中，R^3係4-乙氧基苯基。在另一實施例中，R^3係4-甲氧基苯基。

在另一實施例中，R^3係經-C(=O)NR^4R^5單取代之苯基。在另一實施例中，R^3係經-C(=O)NR^4R^5單取代之苯基且R^4及R^5中之至少一者係(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^3係經-C(=O)NR^4R^5單取代之苯基且R^4及R^5二者皆係(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^3係經-C(=O)NR^4R^5單取代之苯基且R^4及R^5中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^3係經-C(=O)NR^4R^5單取代之苯基且R^4及R^5二者皆係甲基。在另一實施例中，R^3係經-C(=O)NR^4R^5單取代之苯基且R^4及R^5中之至少一者係H。在另一實施例中，R^3係經-C(=O)NR^4R^5單取代之苯基且R^4及R^5二者皆係H。在另一實施例中，R^3係二甲基胺甲醯基苯基。在另一實施例中，R^3係甲基胺甲醯基苯基。在另一實施例中，R^3係胺甲醯基苯基。在另一實施例中，R^3係4-C(=O)NR^4R^5苯基。在另一實施例中，R^3係4-二甲基胺甲醯基苯基。在另一實施例中，R^3係4-甲基胺甲醯基苯基。在另一實施例中，R^3係4-胺甲醯基苯基。

在另一實施例中，R^3係經*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基單取代之苯基。在另一實施例中，R^3係經*N,N*-二(C_1-C_4)烷基胺基磺醯基單取代之苯基。在另一實施例中，R^3係二甲基胺基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係二乙基胺基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係二丙基胺基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係4-二甲基胺基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3係4-二乙基胺基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^3

係二丙基胺基磺醯基苯基。

在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基及(C_1-C_6)烷氧基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基係鹵基單取代且亦經(C_1-C_6)烷氧基單取代。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基及(C_1-C_4)烷氧基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基經二取代-經鹵基單取代且亦經(C_1-C_4)烷氧基單取代。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基經各自獨立地選自氟、氯、溴、甲氧基及乙氧基之取代基二取代。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基經選自以下之取代基單取代：氟、氯、溴、甲氧基及乙氧基。

在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經鹵基單取代或二取代。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經氟單取代或二取代。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經氯單取代或二取代。在另一實施例中，R^3係苯基，其中苯基未經取代或經溴單取代或二取代。在另一實施例中，R^3係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^3係經鹵基單取代之苯基。在另一實施例中，R^3係氟苯基。在另一實施例中，R^3係4-氟苯基。在另一實施例中，R^3係2-氟苯基。在另一實施例中，R^3係氯苯基。在另一實施例中，R^3係4-氯苯基。在另一實施例中，R^3係2-氯苯基。在另一實施例中，R^3係溴苯基。在另一實施例中，R^3係4-溴苯基。在另一實施例中，R^3係2-溴苯基。在另一實施例中，R^3係經(C_1-C_6)烷氧基單取代之苯基。在另一實施例中，R^3係經(C_1-C_4)烷氧基單取代之苯基。在另一實施例中，R^3係異丙氧基苯基。在另一實施例中，R^3係乙氧基苯基。在另一實施例中，R^3係甲氧基苯基。在另一實

施例中，R^3係4-(C_1-C_6)烷氧基苯基。在另一實施例中，R^3係4-(C_1-C4)烷氧基苯基。在另一實施例中，R^3係4-異丙氧基苯基。在另一實施例中，R^3係4-乙氧基苯基。在另一實施例中，R^3係4-甲氧基苯基。

在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係甲基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係異丙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係異丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係異丙基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係甲基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係第三丁基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係第三丁基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係第三丁基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係甲基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係異丙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係第三丁基。

在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3苯基之單取代苯基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3苯基之單取代苯基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3苯基之單取代苯基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3苯基之單取代苯基。

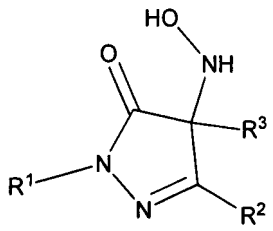
在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係未經取代之(5或6員)雜芳基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係未經取代之(5或6員)雜芳基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係未經取代之(5或6員)雜芳基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係未經取代之(5或6員)雜芳基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3雜芳基之單取代(5或6員)雜芳基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3雜芳基之單取代(5或6員)雜芳基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3雜芳基之單取代(5或6員)雜芳基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3雜芳基之單取代(5或6員)雜芳基。

在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3苯基之單取代苯基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3苯基之單取代苯基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3苯基之單取代苯基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3苯基之單取代苯基。

在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係未經取代之(5或6員)雜芳基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係未經取代之(5或6員)雜芳基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係未經取代之(5或6員)雜芳基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係未經取代之(5或6員)雜芳基。在另一

實施例中，R^2係甲基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3雜芳基之單取代(5或6員)雜芳基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3雜芳基之單取代(5或6員)雜芳基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3雜芳基之單取代(5或6員)雜芳基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係(例如)選自上文結合式(Ib)化合物所揭示之單取代R^3雜芳基之單取代(5或6員)雜芳基。

本揭示內容之另一態樣提供式(Ic)化合物：



(Ic)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係(C_1-C_6)烷基或苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自鹵基之取代基取代；

R^2係(C_2-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、苯基硫基、苯基磺醯基、苯基亞磺醯基或(C_3-C_6)環烷基；且

R^3係(C_1-C_6)烷基、-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}獨立地選自(C_1-C_6)烷基。

在一實施例中，R^1係(C_1-C_6)烷基或苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自鹵基之取代基取代。在另一實施例中，R^1係(C_1-C_6)烷基或苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基。在另一實施例中，R^1係(C_1-C_6)烷基或苯基，其中苯基未經取代或經鹵基單取代或二取代。在另一實施例中，R^1係(C_1-C_6)烷基或苯基，其中苯基未經取代或經單氟取代或二取代。在另

一實施例中，R^1係(C_1-C_6)烷基或苯基，其中苯基未經取代或經氯單取代或二取代。在另一實施例中，R^1係(C_1-C_6)烷基或苯基，其中苯基未經取代或經溴單取代或二取代。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1係經鹵基單取代之苯基。在另一實施例中，R^1係氟苯基。在另一實施例中，R^1係4-氟苯基。在另一實施例中，R^1係2-氟苯基。在另一實施例中，R^1係氯苯基。在另一實施例中，R^1係4-氯苯基。在另一實施例中，R^1係2-氯苯基。在另一實施例中，R^1係溴苯基。在另一實施例中，R^1係4-溴苯基。在另一實施例中，R^1係2-溴苯基。在另一實施例中，R^1係(C_1-C_6)烷基。在一實施例中，R^1係甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^1係甲基、乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係甲基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係甲基或異丙基。在另一實施例中，R^1係甲基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係乙基或異丙基。在另一實施例中，R^1係乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^1係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基。在另一實施例中，R^1係第三丁基。

在一實施例中，R^2係(C_2-C_6)烷基。在另一實施例中，R^2係乙基、丙基或丁基。在另一實施例中，R^2係丙基或丁基。在另一實施例中，R^2係異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係丙基。在另一實施例中，R^2係異丙基。在另一實施例中，R^2係丁基。在另一實施例中，R^2係第三丁基。在另一實施例中，R^2係(C_3-C_6)環烷基。在另一實施例中，R^2係環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在另一實施例中，R^2係環丙基或環丁基。在另一實施例中，R^2係環丙基或環戊基。在另一實施例中，R^2係環丙基或環己基。在另一實施例中，R^2係環丁基或

環戊基。在另一實施例中，R^2係環丁基或環己基。在另一實施例中，R^2係環戊基或環己基。在另一實施例中，R^2係環丙基。在另一實施例中，R^2係環丁基。在另一實施例中，R^2係環戊基。在另一實施例中，R^2係環己基。在另一實施例中，R^2係丙基、丁基或環丙基。在另一實施例中，R^2係異丙基、第三丁基或環丙基。在一實施例中，R^2係(C_1-C_6)烷氧基。在另一實施例中，R^2係甲氧基、乙氧基或丙氧基。在另一實施例中，R^2係甲氧基或乙氧基。在另一實施例中，R^2係甲氧基。在另一實施例中，R^2係乙氧基。在一實施例中，R^2係苯基硫基、苯基磺醯基或苯基亞磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基硫基。在另一實施例中，R^2係苯基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基亞磺醯基。在另一實施例中，R^2係丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、環丙基、苯基硫基、苯基磺醯基或苯基亞磺醯基。

在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。

在另一實施例中，R^3係(C_1-C_6)烷基。在一實施例中，R^3係甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^3係甲基、乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係甲基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係甲基或異丙基。在另一實施例中，R^3係甲基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係乙基或異丙基。在另一實施例中，R^3係乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係甲基。在另一實施例中，R^3係乙基。在另一實施例中，R^3係

異丙基。在另一實施例中，R^3係第三丁基。

在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係異丙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係異丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係異丙基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係第三丁基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係第三丁基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係第三丁基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係異丙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係第三丁基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ic)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ic)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^2係異丙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ic)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^2係第三丁基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係$(C_3\text{-}C_6)$環烷基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係$(C_3\text{-}C_6)$環烷基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係$(C_3\text{-}C_6)$環烷基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係$(C_3\text{-}C_6)$環烷基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係$(C_3\text{-}C_6)$環烷基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ic)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^2係$(C_3\text{-}C_6)$環烷基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係甲氧基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係甲氧基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係甲氧基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係甲氧基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係甲氧基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係乙氧基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係乙氧基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係甲氧基。在另一

實施例中，R^1係第三丁基且R^2係乙氧基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係乙氧基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係丙氧基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係丙氧基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係丙氧基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係丙氧基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係丙氧基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係第三丁氧基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係第三丁氧基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係第三丁氧基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係第三丁氧基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^2係第三丁氧基。

在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ic)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9

及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ic)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ic)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ic)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。

在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ic)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係甲基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ic)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係乙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^1係

異丙基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ic)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係丙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^1係未經取代之苯基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ic)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係丁基。

在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係(C_3-C_6)環烷基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係環丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係環丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係環戊基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係環己基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。在

另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。

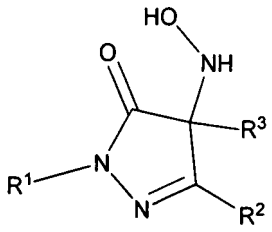
在另一實施例中，R^2係(C_3-C_6)環烷基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係(C_3-C_6)環烷基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係(C_3-C_6)環烷基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。在另一實施例中，R^2係環丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係環丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係環丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。在另一實施例中，R^2係環丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係環丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係環丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。在另一實施例中，R^2係環戊基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係環戊基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係環戊基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之

一者係甲基且另一者係第三丁基。在另一實施例中，R^2係環己基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係環己基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係環己基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係第三丁基。

在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係(C_3-C_6)環烷基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係環丙基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係環丁基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係環戊基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係環己基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係甲基。在另一實施例中，

R^2係甲基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係$(C_3$-$C_6)$環烷基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係環丙基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係環丁基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係環戊基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係環己基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^2係$(C_3$-$C_6)$環烷基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^2係環丙基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^2係環丁基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^2係環戊基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^2係環己基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係丙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^2係$(C_3$-$C_6)$環烷基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^2係環丙基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^2係環丁基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^2係環戊基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^2係環己基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係丁基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係丁基。

在另一實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係式(Id)化合物：



(Id)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

R^2係$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基；且

R^3係$\text{-}C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基、經苯基取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_2\text{-}C_6)$烷基且其中該苯基未經取代或獨立地經1或2個鹵基取代；且R^{10}係$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

在一實施例中，R^1係甲基、乙基、丙基或丁基。在另一實施例中，R^1係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係甲基、乙基或丁基。在另一實施例中，R^1係甲基、丙基或丁基。在另一實施例中，R^1係乙基、丙基或丁基。在另一實施例中，R^1係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係甲基或丙基。在另一實施例中，R^1係甲基或丁基。在另一實施例中，R^1係乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係乙基或丁基。在另一實施例中，R^1係丙基或丁基。在另一實施例中，R^1係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基。在另一實施例中，R^1係丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基。在另一實施例中，R^1係丁基。在另一實施例中，R^1係第三丁基。

在一實施例中，R^2係$(C_1\text{-}C_6)$烷基。在另一實施例中，R^2係甲基、乙基、丙基或丁基。在另一實施例中，R^2係甲基、丙基或丁基。在另一實施例中，R^2係甲基、異丙基或第三丁基。在一實施例中，R^2係$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基。在另一實施例中，R^2係甲氧基、乙氧基或丙氧基。在另一實施例中，R^2係甲氧基或乙氧基。在另一實施例中，R^2係甲氧基。在另一實施例中，R^2係乙氧基。

在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係乙基。

在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係乙基。

在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_4)烷基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_4)烷基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_4)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在一實施例中，R^3係-

$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之$(C_1$-$C_4)$烷基且R^{10}係甲基或乙基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之$(C_1$-$C_4)$烷基且R^{10}係甲基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之$(C_1$-$C_4)$烷基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係乙基。

在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係$(C_2$-$C_6)$烷基且R^{10}係$(C_1$-$C_6)$烷基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係$(C_2$-$C_6)$烷基且R^{10}係$(C_1$-$C_4)$烷基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係$(C_2$-$C_6)$烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係$(C_2$-$C_6)$烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係$(C_2$-$C_6)$烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係$(C_2$-$C_6)$烷基且R^{10}係乙基。

在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基、丙基或丁基且R^{10}係$(C_1$-$C_6)$烷基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基、丙基或丁基且R^{10}係$(C_1$-$C_4)$烷基。在另一實施例中，R^3係-

$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基、丙基或丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基、丙基或丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基、丙基或丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基、丙基或丁基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_6)$烷基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_4)$烷基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係丙基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_6)$烷基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係丙基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_4)$烷基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係丙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係丙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係丙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係丙基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係丁基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_6)$烷基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係丁基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_4)$烷基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係丁基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係第三丁基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_6)$烷基。在另一實施例中，R^3係-

$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係第三丁基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_4)$烷基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係第三丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係第三丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係第三丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係第三丁基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係異丁基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_6)$烷基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係異丁基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_4)$烷基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係異丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係異丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係異丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係異丁基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係甲基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係甲基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係異丙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係異丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係異丙基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係第三丁基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係第三丁基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係第三丁基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係甲氧基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係甲氧基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係甲氧基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係甲氧基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係乙氧基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係乙氧

基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係甲氧基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係乙氧基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係丙氧基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係丙氧基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係丙氧基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係丙氧基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^2係第三丁氧基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^2係第三丁氧基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^2係第三丁氧基。在另一實施例中，R^1係第三丁基且R^2係第三丁氧基。

在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係苯基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係苯基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係苯基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係苯基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^1係甲基且R^3係-

C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_2$)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_2$)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_2$)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_2$)烷基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C$_2$-C$_6$)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C$_2$-C$_6$)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C$_2$-C$_6$)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C$_2$-C$_6$)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^{1}係甲基且R^{3}係-

$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係第三丁基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之$(C_1$-$C_6)$烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之$(C_1$-$C_6)$烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之$(C_1$-$C_6)$烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之$(C_1$-$C_6)$烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}

係乙基。

在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，

R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^1係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-

$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係$(C_2\text{-}C_6)$烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係$(C_2\text{-}C_6)$烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係$(C_2\text{-}C_6)$烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係$(C_2\text{-}C_6)$烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係乙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-

C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^{2}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^{2}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^{2}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^{2}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^{2}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^{2}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^{2}係甲基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^{2}係乙基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^{2}係乙基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^{2}係乙基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^{2}係乙基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^{2}係乙基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_1$-C$_6$)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^{2}係乙基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_1$-C$_6$)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^{2}係乙基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_1$-C$_6$)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^{2}係乙基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_1$-C$_6$)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^{2}係乙基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_1$)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^{2}係乙基且R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_1$)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^{2}係乙基

且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一

實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係

異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係

苯基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係苯基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係苯基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係苯基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係第三

丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基、乙基

或丙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之$(C_1$-$C_6)$烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之$(C_1$-$C_6)$烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之$(C_1$-$C_6)$烷基且R^{10}係甲基。在另

一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲

基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係乙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係乙基。

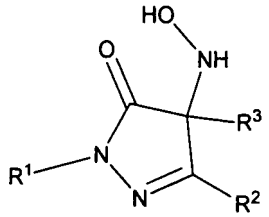
在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係丙

氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9

係第三丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係第三丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係第三丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係丙氧基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係第三丁基且R^{10}係乙基。

本揭示內容之另一態樣提供式(Ie)化合物：



(Ie)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係經1、2或3個獨立地選自(C_1-C_6)烷基磺醯基之取代基取代之苯基；

R^2係(C_1-C_6)烷基；且

R^3係(C_1-C_6)烷基。

在一實施例中，R^1係經1、2或3個獨立地選自(C_1-C_6)烷基磺醯基之取代基取代之苯基。在另一實施例中，R^1係經1或2個取代基取代之苯基，每一取代基獨立地選自(C_1-C_6)烷基磺醯基。

在另一實施例中，R^1係經(C_1-C_6)烷基磺醯基二取代之苯基。在另一實施例中，R^1係二(異丙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係二(乙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係二(甲基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係3,4-二((C_1-C_6)烷基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係3,4-二(異丙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係3,4-二(乙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係3,4-二(甲基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,4-二((C_1-C_6)烷基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,4-二(異丙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,4-二

(乙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,4-二(甲基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,5-二($(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,5-二(異丙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,5-二(乙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,5-二(甲基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,3-二($(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,3-二(異丙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,3-二(乙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,3-二(甲基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,6-二($(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,6-二(異丙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,6-二(乙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係2,6-二(甲基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係3,5-二($(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係3,5-二(異丙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係3,5-二(乙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係3,5-二(甲基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係3,6-二($(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係3,6-二(異丙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係3,6-二(乙基磺醯基)苯基。在另一實施例中，R^1係3,6-二(甲基磺醯基)苯基。

在另一實施例中，R^1係經$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基單取代之苯基。在另一實施例中，R^1係異丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係乙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係4-$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係4-異丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係4-乙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係3-$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係3-異丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係3-乙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係3-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係2-$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係2-異丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係2-乙基磺

醯基苯基。在另一實施例中，R^1係2-甲基磺醯基苯基。

在一實施例中，R^2係甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^2係甲基、乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲基或異丙基。在另一實施例中，R^2係甲基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係乙基或異丙基。在另一實施例中，R^2係乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基。

在一實施例中，R^3係甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^3係甲基、乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係甲基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係甲基或異丙基。在另一實施例中，R^3係甲基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係乙基或異丙基。在另一實施例中，R^3係乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係甲基。在另一實施例中，R^3係乙基。在另一實施例中，R^3係異丙基。在另一實施例中，R^3係第三丁基。

在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^2係甲基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^2係異丙基。在另一

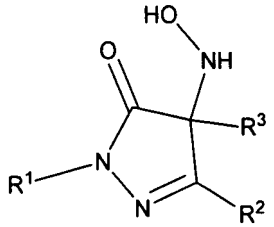
實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^2係第三丁基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之二取代R^1苯基之二取代苯基，且R^2係甲基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之二取代R^1苯基之二取代苯基，且R^2係乙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之二取代R^1苯基之二取代苯基，且R^2係異丙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之二取代R^1苯基之二取代苯基，且R^2係第三丁基。

在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係甲基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係乙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係第三丁基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之二取代R^1苯基之二取代苯基，且R^3係甲基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之二取代R^1苯基之二取代苯基，且R^3係乙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之二取代R^1苯基之二取代苯基，且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(Ie)化合物所揭示之二取代R^1苯基之二取代苯基，且R^3係第三丁基。

在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係

甲基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係第三丁基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係第三丁基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係第三丁基。

本揭示內容之另一態樣提供式(If)化合物：



(If)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：鹵基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基；

R^2係苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基；且

R^3係$(C_1$-$C_6)$烷基或$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}獨立地選自$(C_1$-$C_6)$烷基。

在一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基及$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基。在一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基。在一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基。在另一

實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基及$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基。在一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基及$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基。在一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：氟、溴、甲氧基、甲基亞磺醯基及甲基磺醯基。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：溴、甲基亞磺醯基及甲基磺醯基。

在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基及$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自氟、溴、甲氧基、甲基亞磺醯基及甲基磺醯基。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自溴、甲基亞磺醯基及甲基磺醯基。

在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基或$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基單取代。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基或$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基單取代。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基或$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基單取代。在另一實施例中，

R^1係苯基，其中苯基經鹵基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基或(C_1-C_6)烷基亞磺醯基單取代。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經鹵基、(C_1-C_6)烷氧基或(C_1-C_6)烷基磺醯基單取代。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經氟、溴、甲氧基、甲基亞磺醯基或甲基磺醯基單取代。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經溴、甲基亞磺醯基或甲基磺醯基單取代。在另一實施例中，R^1係氟苯基、溴苯基、甲氧基苯基、甲基亞磺醯基苯基或甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係氟苯基、溴苯基、甲基亞磺醯基苯基或甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係4-氟苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基亞磺醯基苯基或4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係4-溴苯基、4-甲基亞磺醯基苯基或4-甲基磺醯基苯基。

在另一實施例中，R^1係經(C_1-C_6)烷基磺醯基單取代之苯基。在另一實施例中，R^1係異丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係乙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係4-(C_1-C_6)烷基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係4-異丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係4-乙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係4-甲基磺醯基苯基。

在另一實施例中，R^1係經(C_1-C_6)烷基亞磺醯基單取代之苯基。在另一實施例中，R^1係異丙基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係乙基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係4-(C_1-C_6)烷基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係4-異丙基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係4-乙基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^1係4-甲基亞磺醯基苯基。

在另一實施例中，R^1係經(C_1-C_6)烷氧基單取代之苯基。在另一實施例中，R^1係經(C_1-C_4)烷氧基單取代之苯基。在另一實施例中，R^1係異丙氧基苯基。在另一實施例中，R^1係乙氧基苯基。在另一實施例

中，R^1係甲氧基苯基。在另一實施例中，R^1係4-(C_1-C_6)烷氧基苯基。在另一實施例中，R^1係4-異丙氧基苯基。在另一實施例中，R^1係4-乙氧基苯基。在另一實施例中，R^1係4-甲氧基苯基。

在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基及(C_1-C_6)烷氧基。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經鹵基單取代且亦經(C_1-C_6)烷氧基單取代。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基及(C_1-C_4)烷氧基。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經二取代-經鹵基單取代且亦經(C_1-C_4)烷氧基單取代。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經各自獨立地選自氟、氯、溴、甲氧基及乙氧基之取代基二取代。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經選自以下之取代基單取代：氟、氯、溴、甲氧基及乙氧基。

在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經鹵基單取代或二取代。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經氟單取代或二取代。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經氯單取代或二取代。在另一實施例中，R^1係苯基，其中苯基經溴單取代或二取代。在另一實施例中，R^1係經鹵基單取代之苯基。在另一實施例中，R^1係氟苯基。在另一實施例中，R^1係4-氟苯基。在另一實施例中，R^1係2-氟苯基。在另一實施例中，R^1係氯苯基。在另一實施例中，R^1係4-氯苯基。在另一實施例中，R^1係2-氯苯基。在另一實施例中，R^1係溴苯基。在另一實施例中，R^1係4-溴苯基。在另一實施例中，R^1係2-溴苯基。在另一實施例中，R^1係經(C_1-C_6)烷氧基單取代之苯基。在另一實施例中，R^1係經(C_1-C_4)烷氧基單取代之苯基。在另一實施例中，R^1係異丙氧基苯基。在另一實施例中，R^1係乙氧基苯基。在另一實施例中，R^1係甲氧基苯基。在另一實施例中，R^1係4-(C_1-C_6)烷氧基苯基。在另一實施例中，R^1係4-(C_1-C_4)烷氧基苯基。在另一實施例中，R^1係4-異丙氧基苯基。

在另一實施例中，R^1係4-乙氧基苯基。在另一實施例中，R^1係4-甲氧基苯基。

在一實施例中，R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基及$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基。在一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基。在一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基及$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基。在一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：苯基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基。在一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：氟、溴、甲氧基、甲基亞磺醯基及甲基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：氟、甲基亞磺醯基及甲基磺醯基。

在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其

中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基及(C_1-C_6)烷氧基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自氟、溴、甲氧基、甲基亞磺醯基及甲基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自氟、甲基亞磺醯基及甲基磺醯基。

在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基或(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基或(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基或(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基或(C_1-C_6)烷基亞磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基或(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：氟、溴、甲氧基、甲基亞磺醯基或甲基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經以下基團單取代：氯、甲基亞磺醯基或甲基磺醯基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基、氯苯基、溴苯基、甲氧基苯基、甲基亞磺醯基苯基或甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基、氯苯基、甲基亞磺醯基苯基或甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基亞磺醯基苯基或4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基、4-氯苯基、4-甲基亞磺醯基苯基或4-甲基磺醯基苯基。

在另一實施例中，R^2係經(C_1-C_6)烷基磺醯基單取代之苯基。在

另一實施例中，R^2係異丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係乙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-(C_1-C_6)烷基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-異丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-乙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲基磺醯基苯基。

在另一實施例中，R^2係經(C_1-C_6)烷基亞磺醯基單取代之苯基。在另一實施例中，R^2係異丙基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係乙基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-(C_1-C_6)烷基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-異丙基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-乙基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲基亞磺醯基苯基。

在另一實施例中，R^2係經(C_1-C_6)烷氧基單取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經(C_1-C_4)烷氧基單取代之苯基。在另一實施例中，R^2係異丙氧基苯基。在另一實施例中，R^2係乙氧基苯基。在另一實施例中，R^2係甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-(C_1-C_6)烷氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-異丙氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-乙氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲氧基苯基。

在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基及(C_1-C_6)烷氧基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基經鹵基單取代且亦經(C_1-C_6)烷氧基單取代。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1或2個取代基取代，每一取代基獨立地選自鹵基及(C_1-C_4)烷氧基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基經二取代-經鹵基單取代且亦經(C_1-C_4)烷氧基單取代。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基經各自獨立地選自氟、氯、溴、甲氧基及乙氧基之取代基二取代。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基經選自以下之取代基單取代：氟、氯、溴、甲氧基及乙

氧基。

在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經鹵基單取代或二取代。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經氟單取代或二取代。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經氯單取代或二取代。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經溴單取代或二取代。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經鹵基單取代之苯基。在另一實施例中，R^2係氟苯基。在另一實施例中，R^2係4-氟苯基。在另一實施例中，R^2係2-氟苯基。在另一實施例中，R^2係氯苯基。在另一實施例中，R^2係4-氯苯基。在另一實施例中，R^2係2-氯苯基。在另一實施例中，R^2係溴苯基。在另一實施例中，R^2係4-溴苯基。在另一實施例中，R^2係2-溴苯基。在另一實施例中，R^2係經$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基單取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基單取代之苯基。在另一實施例中，R^2係異丙氧基苯基。在另一實施例中，R^2係乙氧基苯基。在另一實施例中，R^2係甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-異丙氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-乙氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲氧基苯基。

在另一實施例中，R^3係$(C_1\text{-}C_6)$烷基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$。在另一實施例中，R^3係甲基或-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^3係甲基或-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^3係甲基或-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^3係甲基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^3係-$C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例

中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。

在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1及R^2各自係之單取代苯基，例如各自獨立地選自上文結合式(If)化合物所揭示之單取代R^1苯基及單取代R^2苯基。在另一實施例中，R^1係經鹵基單取代之苯基且R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1及R^2各自獨立地選自經鹵基單取代之苯基。在另一實施例中，R^1係經溴單取代之苯基且R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^1及R^2各自係經鹵基單取代之苯基，其中每一鹵基獨立地選自氟、氯及溴。在另一實施例中，R^1及R^2各自係經鹵基單取代之苯基，其中每一鹵基獨立地選自氟及氯。在另一實施例中，R^1及R^2各自係經鹵基單取代之苯基，其中每一鹵基獨立地選自氟及溴。在另一實施例中，R^1及R^2各自係經鹵基單取代之苯基，其中每一鹵基獨立地選自氯及溴。在另一實施例中，R^1及R^2各自係經鹵基單取代之苯基，其中一種鹵基係氟且另一鹵基係氯。在另一實施例中，R^1及R^2各自係經鹵基單取代之苯基，其中一種鹵基係氟且另一鹵基係溴。在另一實施例中，R^1及R^2各自係經鹵基單取代之苯基，其中一種鹵基係氯且另一鹵基係溴。

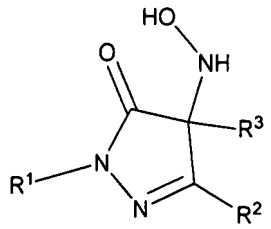
在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係甲基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係乙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係第三丁基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之二取代R^1苯基之二取代苯基，且R^3係

甲基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之二取代R^1苯基之二取代苯基，且R^3係乙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之二取代R^1苯基之二取代苯基，且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之二取代R^1苯基之二取代苯基，且R^3係第三丁基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^1係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之單取代R^1苯基之單取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。

在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基，且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基，且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基，且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係第三丁基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基，且R^3係第三丁基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基，且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基，且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基，且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基，且R^3係第三

丁基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係(例如)選自上文結合式(If)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基，且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。

本揭示內容之另一態樣提供式(Ig)化合物：



(Ig)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係H；

R^2係(C_1-C_6)烷基、苯基或(5或6員)雜芳基，其中該苯基及該雜芳基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^{4}R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-S(O)$_2$-NH$_2$、-S(O)$_2$NHOH、-S(O)$_2$-NR^{6}R^7、-S(O)$_2$-苯基、-S(O)$_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^{4}R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-

二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代；

R^4及R^6獨立地係H或(C_1-C_6)烷基；

R^5係H、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基磺醯基，其中該烷基未經取代或經C(=O)OH取代或其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^7係H或(C_1-C_6)烷基，其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^8係H、-(C=O)(C_1-C_6)烷基或-(C=O)(C_1-C_4)全鹵烷基；

R^3係(5或6員)雜芳基、(C_6-C_{10})芳基、苯基或-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係(C_1-C_6)烷基、苯基或經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基，其中該等雜芳基、芳基及苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^{4}R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-S(O)$_2$-NH$_2$、-S(O)$_2$NHOH、-S(O)$_2$-NR^{6}R^7、-S(O)$_2$-苯基、-S(O)$_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^{4}R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代；或

R^2及R^3與其所連接之碳原子一起形成(C_3-C_6)環烷基。

在一實施例中，R^2係甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^2係甲基、乙

基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲基或異丙基。在另一實施例中，R^2係甲基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係乙基或異丙基。在另一實施例中，R^2係乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係鹵基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係氯)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係氟)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)鹵烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係全氟甲基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷氧基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲氧基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷氧基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全氟烷氧基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)OH)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_1-C_6)烷基)取代之苯基.在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)OCH_3)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)NR^4R^5)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)N(CH_3)$_2$)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)NH_2)取代之苯基。。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)NH(C_1-C_6)烷基)取代之苯基，其中該烷基經COOH取代。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)NH-(C_1-C_6)烷基磺醯基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-嗎啉基、-C(=O)-六氫吡啶基或-C(=O)-六氫吡嗪基取代)之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-嗎啉基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-六氫吡啶基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-六氫吡嗪基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_5-C_7)雜環烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係嗎啉基、六氫吡啶基或六氫吡嗪基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選

擇之取代基(其中之至少一者係嗎啉基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係六氫吡啶基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係六氫吡嗪基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基硫基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基硫基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷基硫基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係三氟甲基硫基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_3-C_6)環烷基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係環丙基磺醯基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係

全鹵甲基亞磺醯基取代)之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係全氟甲基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係全鹵甲基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係全氟甲基磺醯基取代)之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-NR^6R^7)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-$N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、-$S(O)_2$-$NH(CH_2CH_2OCH_3)$、-$S(O)_2$-$N(CH_3)_2$或-$S(O)_2$-$NH(CH_3)$)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-苯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-嗎啉基、-$S(O)_2$-六氫吡啶基或-$S(O)_2$-六氫吡嗪基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-嗎啉基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-六氫吡啶基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-六氫吡嗪基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(=O)(=NR^8)$(C_1-C_6)烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(=O)(=NR^8)(CH_3)$)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個

獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-S(=O)(=NH)(C_1-C_6)烷基或-S(=O)(=NC(=O)CF_3)(C_1-C_6)烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-S(=O)(=NH)(CH_3)或-S(=O)(=NC(=O)CF_3)(CH_3))取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係*N,N*-二甲基胺基磺醯基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N*、*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5及

N,N-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：氯、氟、溴、三氟甲基、甲基、丁基、甲基硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、苯基磺醯基、甲基磺醯基胺甲醯基、甲氧基、羧基、甲基磺醯基胺甲醯基、甲醯胺基丙酸、甲醯胺基乙酸、甲氧基羰基、嗎啉基羰基、4,4-二氟六氫吡啶基羰基、三氟甲氧基、三氟甲基亞磺醯基、三氟甲基磺醯基、三氟甲基硫基、嗎啉基磺醯基、4,4-二氟六氫吡啶基磺醯基、N,N-二甲基胺甲醯基、(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、甲基磺亞胺醯基、異丙基磺亞胺醯基、(甲氧基乙基)甲基胺基、(甲氧基乙基)-N-甲基-胺基磺醯基、二甲基胺甲醯基、胺甲醯基及*N,N*-二甲基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：2-氯、3-氯、4-氯、5-氯、2-氟、3-氟、4-氟、5-氟、2-溴、3-溴、4-溴、5-溴、2-三氟甲基、3-三氟甲基、4-三氟甲基、2-甲基、3-甲基、4-甲基、5-甲基、2-丁基、3-丁基、4-丁基、5-丁基、4-甲基硫基、2-甲基亞磺醯基、4-甲基亞磺醯基、3-甲基磺醯基、4-甲基磺醯基、4-乙基磺醯基、4-丙基磺醯基、2-甲氧基、4-甲氧基、2-三氟甲氧基、4-三氟甲氧基、4-羧基、4-甲基磺醯基胺甲醯基、4-甲醯胺基丙酸、4-甲醯胺基乙酸、4-甲氧基羰基、4-嗎啉基羰基、4-(4,4-二氟六氫吡啶基羰基)、4-異丙基磺醯基、4-三氟甲基硫基、4-三氟甲基亞磺醯基、4-三氟甲基磺醯基、4-苯基磺醯基、4-嗎啉基磺醯基、4-(4,4-二氟六氫吡啶基)磺醯基、4-二甲基胺甲醯基、4-(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、4-甲基磺亞胺醯基、4-異丙基磺亞胺醯基、4-(甲氧基乙基)-N-甲基-胺基磺醯基、4-胺甲醯基及4-*N,N*-二甲基胺基磺醯基。

在另一實施例中，R^2係經以下基團取代之單取代苯基：鹵基、

$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O$(C_1\text{-}C_6)$烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基硫基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)$(C_1\text{-}C_6)$烷基、*N*-$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基或*N*,*N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係經以下基團取代之單取代苯基：鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O$(C_1\text{-}C_6)$烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基硫基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)$(C_1\text{-}C_6)$烷基、-NR^4R^5或*N*,*N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係經以下基團取代之單取代苯基：氯、氟、溴、甲基、丁基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、嗎啉基、六氫吡嗪基、甲基六氫吡嗪基、羧基、甲基磺醯基胺甲醯基、甲醯胺基丙酸、甲醯胺基乙酸、甲氧基羰基、嗎啉基羰基、4,4-二氟六氫吡啶基羰基、甲基硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺醯基、三氟甲基磺醯基、苯基磺醯基、嗎啉基磺醯基、4,4-二氟六氫吡啶基磺醯基、二甲基胺甲醯基、(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、甲基磺亞胺醯基、異丙基磺亞胺醯基、(甲氧基乙基)-N-甲基-胺基磺醯基、胺甲醯基、甲氧基乙基(甲基)胺基及二甲基胺基或*N*,*N*-二甲基胺基磺醯基。在另一實施

例中，R^2係經以下基團取代之單取代苯基：2-氯、3-氯、4-氯、5-氯、2-氟、3-氟、4-氟、5-氟、4-溴、2-甲基、3-甲基、4-甲基、5-甲基、4-丁基、4-第三丁基、2-三氟甲基、3-三氟甲基、4-三氟甲基、5-三氟甲基、2-甲氧基、3-甲氧基、4-甲氧基、2-三氟甲氧基、4-三氟甲氧基、3-嗎啉-4-基、3-(六氫吡嗪-1-基)、3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)、4-羧基、4-甲基磺醯基胺甲醯基、4-甲醯胺基丙酸、4-甲醯胺基乙酸、4-甲氧基羰基、4-嗎啉基羰基、4-(4,4-二氟六氫吡啶基羰基)、4-甲基硫基、2-甲基亞磺醯基、4-甲基亞磺醯基、3-甲基磺醯基、4-甲基磺醯基、4-乙基磺醯基、4-丙基磺醯基、4-異丙基磺醯基、4-三氟甲基硫基、4-三氟甲基亞磺醯基、4-三氟甲基磺醯基、4-苯基磺醯基、4-嗎啉基磺醯基、4-(4,4-二氟六氫吡啶基)磺醯基、4-二甲基胺甲醯基、4-(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、4-甲基磺亞胺醯基、4-異丙基磺亞胺醯基、4-(甲氧基乙基)-N-甲基-胺基磺醯基、4-胺甲醯基、4-甲氧基乙基(甲基)胺基、3-二甲基胺基或4-*N*,*N*-二甲基胺基磺醯基。

在另一實施例中，R^2係二取代苯基，每一取代基獨立地選自鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-S(O)$_2$-NH_2、-S(O)$_2$-NR^6R^7、-S(O)$_2$-苯基、-S(O)$_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係二取代苯基，每一取代基獨立地選自鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_5-C_7)雜環烷

基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基及-NR^4R^5。在另一實施例中，R^2係二取代苯基，每一取代基獨立地選自氯、氟、甲基、三氟甲基、甲氧基、嗎啉基、六氫吡嗪基、甲基六氫吡嗪基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、甲氧基乙基(甲基)胺基及二甲基胺基。在另一實施例中，R^2係二取代苯基，每一取代基獨立地選自2-氯、3-氯、4-氯、5-氯、3-氟、4-氟、5-氟、3-甲基、5-甲基、3-三氟甲基、5-三氟甲基、2-甲氧基、3-甲氧基、4-甲氧基、3-嗎啉-4-基、3-(六氫吡嗪-1-基)、3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)、4-甲基亞磺醯基、3-甲基磺醯基、4-甲基磺醯基、4-甲氧基乙基(甲基)胺基及3-二甲基胺基。

在另一實施例中，R^2係三取代苯基，每一取代基獨立地選自鹵基、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷氧基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O$(C_1$-$C_6)$烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_1$-$C_6)$烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)$(C_1$-$C_6)$烷基、-NR^4R^5、*N*-$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基及*N*,*N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係三取代苯基，每一取代基獨立地選自鹵基、$(C_1$-$C_6)$烷基及$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基。在另一實施例中，R^2係三取代苯基，每一取代基獨立地選自氟、甲基及甲基磺醯基。

在另一實施例中，R^2係選自未經取代之苯基、4-氯苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-氟苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、2-氯-4-氟苯基、2-甲基苯基、4-丁基苯基、4-第三丁基苯基、3,5-二甲基苯基、4-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-甲氧基羰基苯基、4-

羧基苯基、4-胺甲醯基苯基、4-苯基(甲醯胺基)丙酸、4-苯基(甲醯胺基)乙酸、4-*N*,*N*-二甲基胺甲醯基苯基、4-環丙基磺醯基苯基、4-苯基磺醯基、4-(4-4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基苯基、4-(異丙基磺亞胺醯基)苯基、4-嗎啉-4-磺醯基苯基、4-嗎啉-4-羰基苯基、4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基、3-嗎啉基-4-甲基磺醯基苯基、3-(甲氧基乙基)甲基胺基-4-甲基磺醯基苯基、3,5-二氟-4-甲基磺醯基苯基、2-乙氧基-4-氟苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-雙(三氟甲基)苯基、3-甲基磺醯基苯基、4-甲基硫基苯基、4-三氟甲基硫基苯基、2-甲基亞磺醯基苯基、4-甲基亞磺醯基苯基、3-氟-4-甲基亞磺醯基苯基、3-甲基-4-甲基亞磺醯基苯基、4-甲基磺醯基苯基、4-乙基磺醯基苯基、4-異丙基磺醯基苯基、4-嗎啉-4-甲基磺醯基苯基、3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-4-甲基磺醯基苯基、3-六氫吡嗪-1-基-4-甲基磺醯基苯基、3-甲氧基-4-甲基磺醯基苯基、3-三氟甲基-4-甲基磺醯基苯基、3-氟-4-甲基磺醯基苯基、3-氯-4-甲基磺醯基苯基、3-甲基-4-甲基磺醯基苯基、3,4-二甲基磺醯基苯基、3,5-二甲基-4-甲基磺醯基苯基、3-(二甲基胺基)-4-甲基磺醯基苯基、4-三氟甲基亞磺醯基苯基、4-三氟甲基磺醯基苯基、4-苯基(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、4-甲基磺亞胺醯基苯基、4-異丙基磺亞胺醯基苯基及4-*N*,*N*-二甲基胺基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^2係4-氯苯基。在另一實施例中，R^2係2-氯苯基。在另一實施例中，R^2係3-氯苯基。在另一實施例中，R^2係2,3-二氯苯基。在另一實施例中，R^2係2,4-二氯苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二氯苯基。在另一實施例中，R^2係2-氟苯基。在另一實施例中，R^2係4-氟苯基。在另一實施例中，R^2係4-溴苯基。在另一實施例中，R^2係2-氯-4-氟苯基。在另一實施例中，R^2係2-甲基苯基。在另一實施例中，R^2係4-丁基苯基。在另一實施例

中，R^2係4-第三丁基苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二甲基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係2-甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係2-三氟甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲氧基羰基苯基。在另一實施例中，R^2係4-羧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-胺甲醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-苯基(甲醯胺基)丙酸。在另一實施例中，R^2係4-苯基(甲醯胺基)乙酸。在另一實施例中，R^2係4-N,N-二甲基胺甲醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-環丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-苯基磺醯基。在另一實施例中，R^2係4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-(異丙基磺亞胺醯基)苯基。在另一實施例中，R^2係4-嗎啉-4-磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-嗎啉-4-羰基苯基。在另一實施例中，R^2係4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基。在另一實施例中，R^2係3-嗎啉基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-(甲氧基乙基)甲基胺基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二氟-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二氟-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係2-乙氧基-4-氟苯基。在另一實施例中，R^2係3-氟-4-甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係2-三氟甲基苯基。在另一實施例中，R^2係3-三氟甲基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲基苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-雙(三氟甲基)苯基。在另一實施例中，R^2係3-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲基硫基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲基硫基苯基。在另一實施例中，R^2係2-甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-氟-4-甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-甲基,4-甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-乙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-

異丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-嗎啉-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-六氫吡嗪-1-基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-甲氧基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-三氟甲基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-氟-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-氯-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-甲基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二甲基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-(二甲基胺基)-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-苯基(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺。在另一實施例中，R^2係4-甲基磺亞胺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-異丙基磺亞胺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-*N,N*-二甲基胺基磺醯基苯基。

在另一實施例中，R^2係(5或6員)雜芳基，其中該雜芳基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷氧基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O$(C_1$-$C_6)$烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_6$-$C_{10})$芳基、$(C_1$-$C_6)$烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基、$(C_3$-$C_6)$環烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2$-NH_2、$-S(O)_2NHOH$、$-S(O)_2$-NR^6R^7、$-S(O)_2$-苯基、$-S(O)_2$-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)$(C_1$-$C_6)$烷基、-NR^4R^5、*N*-$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基及*N,N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基，其中該$(C_5$-$C_7)$雜環烷基未經取代或經1或2

個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代。在一實施例中，R^2係未經取代之(5或6員)雜芳基。在一實施例中，R^2係噻吩基。在另一實施例中，R^2係吡啶基。在另一實施例中，R^2係吡啶基-N-氧化物。在另一實施例中，R^2係呋喃基。

在一實施例中，R^3係(5或6員)雜芳基，其中該雜芳基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$NHOH、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代。在一實施例中，R^3係未經取代之(5或6員)雜芳基。在一實施例中，R^2係噻吩基。在另一實施例中，R^2係吡啶基。在另一實施例中，R^2係吡啶基-N-氧化物。在另一實施例中，R^2係呋喃基。

在另一實施例中，R^3係(C_6-C_{10})芳基，其中該芳基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、

$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基、$(C_3\text{-}C_6)$環烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2\text{-}NH_2$、$-S(O)_2\text{-}NR^6R^7$、$-S(O)_2$-苯基、$-S(O)_2\text{-}(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-NR^4R^5$、*N*-$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基及*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基，其中該$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或$(C_1\text{-}C_6)$烷基之取代基取代。在另一實施例中，$R^3$係苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷氧基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-C(=O)NR^4R^5$、$-C(=O)\text{-}(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基硫基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基硫基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基、$(C_3\text{-}C_6)$環烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2\text{-}NH_2$、$-S(O)_2\text{-}NR^6R^7$、$-S(O)_2$-苯基、$-S(O)_2\text{-}(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-NR^4R^5$、*N*-$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基及*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基，其中該$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或$(C_1\text{-}C_6)$烷基之取代基取代。在一實施例中，$R^3$係未經取代之苯基。

在一實施例中，R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_6)$烷基。在另一實施例中，R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_4)$烷基。在另一實施例中，R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係乙基。

在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基且R^{10}係乙基。

在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_4)烷基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_4)烷基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_4)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1-C_4)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在一實施例中，R^3係

-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_1$-C$_4$)烷基且R^{10}係甲基。在一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_1$)烷基且R^{10}係甲基。在一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_2$)烷基且R^{10}係甲基。在一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_1$-C$_4$)烷基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_1$)烷基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係經苯基取代之(C$_2$)烷基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C$_1$-C$_6$)烷基且R^{10}係(C$_1$-C$_6$)烷基。在另一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C$_1$-C$_6$)烷基且R^{10}係(C$_1$-C$_4$)烷基。在另一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C$_1$-C$_6$)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C$_1$-C$_6$)烷基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C$_1$-C$_6$)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係(C$_1$-C$_6$)烷基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係甲基、乙基、丙基或丁基且R^{10}係(C$_1$-C$_6$)烷基。在另一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係甲基、乙基、丙基或丁基且R^{10}係(C$_1$-C$_4$)烷基。在另一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係甲基、乙基、丙基或丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係甲基、乙基、丙基或丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係甲基、乙基、丙基或丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係甲基、乙基、丙基或丁基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^{3}係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係甲基且R^{10}係(C$_1$-C$_6$)烷基。在另一實施例中，

R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係甲基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係甲基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係甲基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係甲基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係甲基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係乙基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丙基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丁基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丁基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係丁基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。在另一實

施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係第三丁基且R^{10}係乙基。在一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係異丁基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係異丁基且R^{10}係(C_1-C_4)烷基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係異丁基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係異丁基且R^{10}係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係異丁基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係異丁基且R^{10}係乙基。

在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。

在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係(5或6員)雜芳基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之至少一者係甲基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}

中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係異丙基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係第三丁基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在另一實施例中，R^2係(5或6員)雜芳基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之每一者係甲基。在另一實施例中，R^2係(5或6員)雜芳基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}及R^{10}中之一者係甲基且另一者係乙基。在R^2係(5或6員)雜芳基之各種實施例中，該(5或6員)雜芳基在一實施例中未經取代且在其他實施例中經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^{4}R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-S(O)$_2$-NH$_2$、-S(O)$_2$NHOH、-S(O)$_2$-NR^{6}R^7、-S(O)$_2$-苯基、-S(O)$_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^{4}R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代。

在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係(5或6員)雜芳基，其中該雜芳

基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷氧基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O$(C_1$-$C_6)$烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_6$-$C_{10})$芳基、$(C_1$-$C_6)$烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基、$(C_3$-$C_6)$環烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)$(C_1$-$C_6)$烷基、-NR^4R^5、*N*-$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基及*N,N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基，其中該$(C_5$-$C_7)$雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或$(C_1$-$C_6)$烷基之取代基取代。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係(5或6員)雜芳基，其中該雜芳基未經取代。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係(5或6員)雜芳基，其中該雜芳基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷氧基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O$(C_1$-$C_6)$烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_6$-$C_{10})$芳基、$(C_1$-$C_6)$烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基、$(C_3$-$C_6)$環烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)$(C_1$-$C_6)$烷基、-NR^4R^5、*N*-$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基及*N,N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基，其中該$(C_5$-$C_7)$雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或$(C_1$-$C_6)$烷基之取代基取代。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係(5或6員)雜芳基，其中該雜

芳基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基或(C_6)芳基。

在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係(C_6-C_{10})芳基，其中該芳基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係(C_6-C_{10})芳基，其中該芳基未經取代。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係(C_6-C_{10})芳基，其中該芳基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-

C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係(C_6-C_{10})芳基，其中該芳基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基。

在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係苯基，其中該苯基未經取代。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係苯基，其中該苯基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、

$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基、$(C_3\text{-}C_6)$環烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2\text{-}NH_2$、$-S(O)_2\text{-}NR^6R^7$、$-S(O)_2$-苯基、$-S(O)_2\text{-}(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-NR^4R^5$、*N*-$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基及*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基，其中該$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或$(C_1\text{-}C_6)$烷基之取代基取代。在另一實施例中，$R^2$係甲基且$R^3$係苯基，其中該苯基經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷氧基。

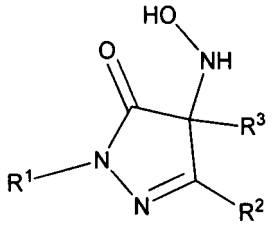
在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_6)$烷基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係丙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係苯基且R^{10}係丁基。

在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_6)$烷基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之$(C_1\text{-}C_4)$烷基且R^{10}係$(C_1\text{-}C_4)$烷基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係甲基、乙基或丙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9係經苯基取代之

(C_2)烷基且R^{10}係甲基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係乙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_1)烷基且R^{10}係丙基。在另一實施例中，R^2係甲基且R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係經苯基取代之(C_2)烷基且R^{10}係丙基。

在另一實施例中，R^2及R^3與其所連接之碳原子一起形成(C_3-C_6)環烷基。在一實施例中，R^2及R^3與其所連接之碳原子一起形成環丙基環。在一實施例中，R^2及R^3與其所連接之碳原子一起形成環丁基環。在一實施例中，R^2及R^3與其所連接之碳原子一起形成環戊基環。在一實施例中，R^2及R^3與其所連接之碳原子一起形成環己基環。

在另一實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係式(Ih)化合物：



(Ih)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係H；

R^2係(C_1-C_6)烷基、苯基或(5或6員)雜芳基，其中該烷基經1、2或3個獨立地選自(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)OH或-C(=O)O(C_1-C_6)烷基之取代基取代且該苯基及該雜芳基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、-S(O)$_2$-NH$_2$、-S(O)$_2$N((C_1-C_6)烷基)(O(C_1-C_6)烷基))、-S(O)$_2$NHOH或*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基；且

R^3係(C_1-C_6)烷基。

在一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代之(C_1-C_6)烷基：(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)OH,或-C(=O)O(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷氧基)取代之(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個取代基(其中之至少一者係-C(=O)OH)取代之(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_1-C_6)烷基)取代之(C_1-C_6)烷基。

在一實施例中，R^2係經1或2個獨立地選自以下之取代基取代之(C_1-C_4)烷基：(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)OH或-C(=O)O(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷氧基)取代之(C_1-C_4)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)OH)取代之(C_1-C_4)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_1-C_6)烷基)取代之(C_1-C_4)烷基。

在一實施例中，R^2係經1或2個獨立地選自以下之取代基取代之(C_1)烷基：(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)OH或-C(=O)O(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷氧基)取代之(C_1)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係甲氧基)取代之(C_1)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係乙氧基)取代之(C_1)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)OH)取代之(C_1)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_1-C_6)烷基)取代之(C_1)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_1)烷基)取代之(C_1)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_2)烷基)取代之(C_1)

烷基。

在一實施例中，R^2係經1或2個獨立地選自以下之取代基取代之(C_2)烷基：(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)OH或-C(=O)O(C_1-C_6)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷氧基)取代之(C_2)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係甲氧基)取代之(C_2)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係乙氧基)取代之(C_2)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)OH)取代之(C_2)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_1-C_6)烷基)取代之(C_2)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_1)烷基)取代之(C_2)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_2)烷基)取代之(C_2)烷基。

在一實施例中，R^2係經(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)OH或-C(=O)O(C_1-C_6)烷基單取代之(C_1)烷基。在另一實施例中，R^2係經(C_1-C_6)烷氧基單取代之(C_1)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個經甲氧基單取代之取代基取代之(C_1)烷基。在另一實施例中，R^2係經乙氧基單取代之(C_1)烷基。在另一實施例中，R^2係經-C(=O)OH單取代之(C_1)烷基。在另一實施例中，R^2係經-C(=O)O(C_1-C_6)烷基單取代之(C_1)烷基。在另一實施例中，R^2係經-C(=O)O(C_1)烷基單取代之(C_1)烷基。在另一實施例中，R^2係經-C(=O)O(C_2)烷基單取代之(C_1)烷基。

在一實施例中，R^2係經(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)OH或-C(=O)O(C_1-C_6)烷基單取代之(C_2)烷基。在另一實施例中，R^2係經(C_1-C_6)烷氧基單取代之(C_2)烷基。在另一實施例中，R^2係經1或2個經甲氧基單取代之取代基取代之(C_2)烷基。在另一實施例中，R^2係經乙氧基單取代之(C_2)烷基。在另一實施例中，R^2係經-C(=O)OH單取代之(C_2)烷基。在

另一實施例中，R^2係經-C(=O)O(C_2-C_6)烷基單取代之(C_2)烷基。在另一實施例中，R^2係經-C(=O)O(C_1)烷基單取代之(C_2)烷基。在另一實施例中，R^2係經-C(=O)O(C_2)烷基單取代之(C_2)烷基。

在一實施例中，R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基硫基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基硫基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2N$((C_1-C_6)烷基)(O(C_1-C_6)烷基)))取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係N-甲氧基-N-甲基胺基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係*N,N*-二甲基胺基磺醯基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、$S(O)_2N$((C_1-C_6)烷基)(O(C_1-C_6)烷基))或*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基取代之單取代苯基。在一實施例中，R^2係經(C_1-C_6)烷基磺醯基、$S(O)_2N$((C_1-C_6)烷基)(O(C_1-C_6)烷基))或*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基取代之單取代苯基。在一實施例中，R^2係經(C_1-C_6)烷基磺醯基取代之單取代苯基。在一實施例中，R^2

係經-$S(O)_2N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)(O(C_1\text{-}C_6)$烷基$)$取代之單取代苯基。在一實施例中，R^2係經*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基取代之單取代苯基。在一實施例中，R^2係經甲基磺醯基取代之單取代苯基。在一實施例中，R^2係經N-甲氧基-N-甲基胺基磺醯基取代之單取代苯基。在一實施例中，R^2係經*N,N*-二甲基胺基磺醯基取代之單取代苯基。在一實施例中，R^2係4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-*N,N*-二甲基胺基磺醯基苯基。在一實施例中，R^2係4-N-甲氧基-N-甲基胺基磺醯基苯基。

在另一實施例中，R^2係(5或6員)雜芳基。雜芳基在一實施例中未經取代、在另一實施例中經單取代、在其他實施例經二取代或在另一實施例中經三取代，其中該等取代基係選自上文結合式(Ih)化合物所揭示之取代基。在一實施例中，R^2係噻吩基。在另一實施例中，R^2係經-$S(O)_2NHOH$取代之噻吩基。在另一實施例中，R^2係吡啶基。在另一實施例中，R^2係吡啶基-N-氧化物。在另一實施例中，R^2係呋喃基。在另一實施例中，R^2係經-$S(O)_2NHOH$取代之呋喃基。

在一實施例中，R^3係甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^3係甲基、乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係甲基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係甲基或乙基。在另一實施例中，R^3係甲基或異丙基。在另一實施例中，R^3係甲基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係乙基或異丙基。在另一實施例中，R^3係乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^3係甲基。在另一實施例中，R^3係乙基。在另一實施例中，R^3係異丙基。在另一實施例中，R^3係第三丁基。

在一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立地選自$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、-

C(=O)OH或-C(=O)O(C_1-C_6)烷基之取代基取代之(C_1-C_6)烷基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷氧基)取代之(C_1-C_6)烷基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個取代基(其中之至少一者係甲氧基)取代之(C_1-C_6)烷基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個取代基(其中之至少一者係乙氧基)取代之(C_1-C_6)烷基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係甲氧基)取代之(C_1-C_4)烷基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係乙氧基)取代之(C_1-C_4)烷基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)OH)取代之(C_1-C_6)烷基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)OH)取代之(C_1-C_4)烷基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_1-C_6)烷基)取代之(C_1-C_6)烷基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_1)烷基)取代之(C_1-C_6)烷基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_2)烷基)取代之(C_1-C_6)烷基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_1-C_6)烷基)取代之(C_1-C_4)烷基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_1)烷基)取代之(C_1-C_4)烷基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經1或2個取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_2)烷基)取代之(C_1-C_4)烷基且R^3係甲基。

在一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係乙基。在一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係異丙基。在一實施例中，R^2係未經取代之苯基且R^3係第三丁基。在一實施例中，R^2係經(C_1-C_6)烷基磺醯基取代之單取代苯基

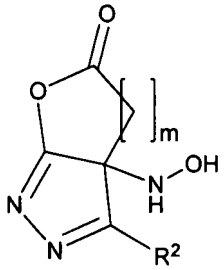
且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基取代之單取代苯基且R^3係乙基。在一實施例中，R^2係經$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基取代之單取代苯基且R^3係異丙基。在一實施例中，R^2係經$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基取代之單取代苯基且R^3係第三丁基。在一實施例中，R^2係經$\text{-}S(O)_2N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)(O(C_1\text{-}C_6)$烷基$))$取代之單取代苯基且$R^3$係甲基。在一實施例中，$R^2$係經$\text{-}S(O)_2N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)(O(C_1\text{-}C_6)$烷基$))$取代之單取代苯基且$R^3$係乙基。在一實施例中，$R^2$係經$\text{-}S(O)_2N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)(O(C_1\text{-}C_6)$烷基$))$取代之單取代苯基且$R^3$係異丙基。在一實施例中，$R^2$係經$\text{-}S(O)_2N((C_1\text{-}C_6)$烷基$)(O(C_1\text{-}C_6)$烷基$))$取代之單取代苯基且$R^3$係第三丁基。在一實施例中，$R^2$係經*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基取代之單取代苯基且$R^3$係甲基。在另一實施例中，$R^2$係經*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基取代之單取代苯基且$R^3$係乙基。在一實施例中，$R^2$係經*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基取代之單取代苯基且$R^3$係異丙基。在一實施例中，$R^2$係經*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基取代之單取代苯基且$R^3$係第三丁基。

在一實施例中，R^2係經甲基磺醯基取代之單取代苯基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經甲基磺醯基取代之單取代苯基且R^3係乙基。在一實施例中，R^2係經甲基磺醯基取代之單取代苯基且R^3係異丙基。在一實施例中，R^2係經甲基磺醯基取代之單取代苯基且R^3係第三丁基。在一實施例中，R^2係經N-甲氧基-N-甲基胺基磺醯基取代之單取代苯基且R^3係甲基。在一實施例中，R^2係經N-甲氧基-N-甲基胺基磺醯基取代之單取代苯基且R^3係乙基。在一實施例中，R^2係經N-甲氧基-N-甲基胺基磺醯基取代之單取代苯基且R^3係異丙基。在一實施例中，R^2係經N-甲氧基-N-甲基胺基磺醯基取代之單取代苯基且R^3係第三丁基。在一實施例中，R^2係經*N,N*-二甲基胺基磺醯基取代之單取代苯基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係經*N,N*-二甲基胺基磺醯基取

代之單取代苯基且R^3係乙基。在一實施例中，R^2係經*N,N*-二甲基胺基磺醯基取代之單取代苯基且R^3係異丙基。在一實施例中，R^2係經*N,N*-二甲基胺基磺醯基取代之單取代苯基且R^3係第三丁基。

在另一實施例中，R^2係(5或6員)雜芳基且R^3係甲基。在另一實施例中，R^2係(5或6員)雜芳基且R^3係乙基。在另一實施例中，R^2係(5或6員)雜芳基且R^3係異丙基。在另一實施例中，R^2係(5或6員)雜芳基且R^3係第三丁基。在此段落中之每一實施例中，雜芳基在一實施例中未經取代、在另一實施例中經單取代、在其他實施例中經二取代或在另一實施例中經三取代，其中該等取代基係選上文結合式(Ih)化合物自所揭示之取代基。在一實施例中，R^2係噻吩基。在另一實施例中，R^2係經$-S(O)_2NHOH$取代之噻吩基。在另一實施例中，R^2係吡啶基。在另一實施例中，R^2係吡啶基-N-氧化物。在另一實施例中，R^2係呋喃基。在另一實施例中，R^2係經$-S(O)_2NHOH$取代之呋喃基。

在另一實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係式(Ii)化合物：



(Ii)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^2係(C_1-C_6)烷基或苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)O(C_1-C_6)$烷基、$-C(=O)NR^4R^5$、$-C(=O)-(C_5-C_7)$雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳

基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2-NH_2$、$-S(O)_2-NR^6R^7$、$-S(O)_2-$苯基、$-S(O)_2-(C_5-C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)$烷基、$-NR^4R^5$、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代；且

m為1、2或3。

在一實施例中，m為1。在另一實施例中，m為2。在另一實施例中，m為3。

在另一實施例中，R^2係甲基、乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中，R^2係甲基、乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係乙基、異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基或乙基。在另一實施例中，R^2係甲基或異丙基。在另一實施例中，R^2係甲基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係乙基或異丙基。在另一實施例中，R^2係乙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係異丙基或第三丁基。在另一實施例中，R^2係甲基。在另一實施例中，R^2係乙基。在另一實施例中，R^2係丙基。在另一實施例中，R^2係異丙基。在另一實施例中，R^2係丁基。在另一實施例中，R^2係第三丁基。

在一實施例中，R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係鹵基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係氯)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係氟)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經

1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)鹵烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係全氟甲基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷氧基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲氧基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷氧基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全氟烷氧基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)OH)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)O(C_1-C_6)烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)OCH_3)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)NR^4R^5)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)N(CH_3)$_2$)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)NH_2)取代之苯基。。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)NH(C_1-C_6)烷基)取代之苯基，其中該烷基經COOH取代。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)NH-(C_1-C_6)烷基磺醯基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-嗎啉基、-C(=O)-六氫吡啶基或-C(=O)-六氫吡嗪基取代)之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-嗎啉基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-六氫吡啶基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-C(=O)-六氫吡嗪基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_5-C_7)雜環烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係嗎啉基、六氫吡啶基或六氫吡嗪基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係嗎啉基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係六氫吡啶基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係六氫吡嗪基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基硫基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基硫基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷基硫基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係三氟甲基硫基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基亞磺醯基)取

代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_6)烷基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係甲基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_3-C_6)環烷基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係環丙基磺醯基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係全鹵甲基亞磺醯基取代)之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係全氟甲基亞磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係全鹵甲基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係全氟甲基磺醯基取代)之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-NR^6R^7)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-$N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、-$S(O)_2$-$NH(CH_2CH_2OCH_3)$、-$S(O)_2$-$N(CH_3)_2$或-$S(O)_2$-$NH(CH_3)$)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至

少一者係-$S(O)_2$-苯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-嗎啉基、-$S(O)_2$-六氫吡啶基或-$S(O)_2$-六氫吡嗪基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-嗎啉基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-六氫吡啶基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(O)_2$-六氫吡嗪基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(=O)(=NR^8)(C_1$-$C_6)$烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(=O)(=NR^8)(CH_3)$)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(=O)(=NH)(C_1$-$C_6)$烷基或-$S(=O)(=NC(=O)CF_3)(C_1$-$C_6)$烷基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係-$S(=O)(=NH)(CH_3)$或-$S(=O)(=NC(=O)CF_3)(CH_3)$)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基)取代之苯基。在另一實施例中，R^2係經1、2或3個獨立選擇之取代基(其中之至少一者係*N,N*-二甲基胺基磺醯基)取代之苯基。

在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-$C(=O)OH$、-$C(=O)O(C_1$-$C_6)$烷基、-$C(=O)NR^4R^5$、-$C(=O)$-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、

$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2\text{-}NH_2$、$-S(O)_2\text{-}NR^6R^7$、$-S(O)_2$-苯基、$-S(O)_2\text{-}(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-NR^4R^5$、*N*-$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基及*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，$R^2$係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷氧基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷氧基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)O(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-C(=O)NR^4R^5$、$-C(=O)\text{-}(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基硫基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1\text{-}C_4)$全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2\text{-}NR^6R^7$、$-S(O)_2$-苯基、$-S(O)_2\text{-}(C_5\text{-}C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-NR^4R^5$及*N,N*-二$(C_1\text{-}C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，$R^2$係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：氯、氟、溴、三氟甲基、甲基、丁基、甲基硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、苯基磺醯基、甲基磺醯基胺甲醯基、甲氧基、羧基、甲基磺醯基胺甲醯基、甲醯胺基丙酸、甲醯胺基乙酸、甲氧基羰基、嗎啉基羰基、4,4-二氟六氫吡啶基羰基、三氟甲氧基、三氟甲基亞磺醯基、三氟甲基磺醯基、三氟甲基硫基、嗎啉基磺醯基、4,4-二氟六氫吡啶基磺醯基、N,N-二甲基胺甲醯基、(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、甲基磺亞胺醯基、異丙基磺亞胺醯基、(甲氧基乙基)甲基胺基、(甲氧基乙基)-N-甲基-胺基磺醯基、二甲基胺甲醯基、胺甲醯基及*N,N*-二甲基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係苯基，其中苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自以下之取代基取代：2-氯、3-氯、4-氯、5-氯、2-氟、3-氟、4-氟、5-氟、2-

溴、3-溴、4-溴、5-溴、2-三氟甲基、3-三氟甲基、4-三氟甲基、2-甲基、3-甲基、4-甲基、5-甲基、2-丁基、3-丁基、4-丁基、5-丁基、4-甲基硫基、2-甲基亞磺醯基、4-甲基亞磺醯基、3-甲基磺醯基、4-甲基磺醯基、4-乙基磺醯基、4-丙基磺醯基、2-甲氧基、4-甲氧基、2-三氟甲氧基、4-三氟甲氧基、4-羧基、4-甲基磺醯基胺甲醯基、4-甲醯胺基丙酸、4-甲醯胺基乙酸、4-甲氧基羰基、4-嗎啉基羰基、4-(4,4-二氟六氫吡啶基羰基)、4-異丙基磺醯基、4-三氟甲基硫基、4-三氟甲基亞磺醯基、4-三氟甲基磺醯基、4-苯基磺醯基、4-嗎啉基磺醯基、4-(4,4-二氟六氫吡啶基)磺醯基、4-二甲基胺甲醯基、4-(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、4-甲基磺亞胺醯基、4-異丙基磺亞胺醯基、4-(甲氧基乙基)-N-甲基-胺基磺醯基、4-胺甲醯基及4-*N*,*N*-二甲基胺基磺醯基。

在另一實施例中，R^2係經以下基團取代之單取代苯基：鹵基、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷氧基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O$(C_1$-$C_6)$烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_1$-$C_6)$烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)$(C_1$-$C_6)$烷基、*N*-$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基或*N*,*N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係經以下基團取代之單取代苯基：鹵基、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O$(C_1$-$C_6)$烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_1$-$C_6)$烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵

烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、-$S(=O)(=NR^8)(C_1$-$C_6)$烷基、-NR^4R^5或*N,N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係經以下基團取代之單取代苯基：氯、氟、溴、甲基、丁基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、嗎啉基、六氫吡嗪基、甲基六氫吡嗪基、羧基、甲基磺醯基胺甲醯基、甲醯胺基丙酸、甲醯胺基乙酸、甲氧基羰基、嗎啉基羰基、4,4-二氟六氫吡啶基羰基、甲基硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、三氟甲基硫基、三氟甲基亞磺醯基、三氟甲基磺醯基、苯基磺醯基、嗎啉基磺醯基、4,4-二氟六氫吡啶基磺醯基、二甲基胺甲醯基、(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、甲基磺亞胺醯基、異丙基磺亞胺醯基、(甲氧基乙基)-N-甲基-胺基磺醯基、胺甲醯基、甲氧基乙基(甲基)胺基及二甲基胺基或*N,N*-二甲基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係經以下基團取代之單取代苯基：2-氯、3-氯、4-氯、5-氯、2-氟、3-氟、4-氟、5-氟、4-溴、2-甲基、3-甲基、4-甲基、5-甲基、4-丁基、4-第三丁基、2-三氟甲基、3-三氟甲基、4-三氟甲基、5-三氟甲基、2-甲氧基、3-甲氧基、4-甲氧基、2-三氟甲氧基、4-三氟甲氧基、3-嗎啉-4-基、3-(六氫吡嗪-1-基)、3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)、4-羧基、4-甲基磺醯基胺甲醯基、4-甲醯胺基丙酸、4-甲醯胺基乙酸、4-甲氧基羰基、4-嗎啉基羰基、4-(4,4-二氟六氫吡啶基羰基)、4-甲基硫基、2-甲基亞磺醯基、4-甲基亞磺醯基、3-甲基磺醯基、4-甲基磺醯基、4-乙基磺醯基、4-丙基磺醯基、4-異丙基磺醯基、4-三氟甲基硫基、4-三氟甲基亞磺醯基、4-三氟甲基磺醯基、4-苯基磺醯基、4-嗎啉基磺醯基、4-(4,4-二氟六氫吡啶基)磺醯基、4-二甲基胺甲醯基、4-(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、4-甲基磺亞胺醯基、4-異丙基磺亞胺醯基、4-(甲氧基乙基)-N-甲基-胺基磺醯基、4-胺

甲醯基、4-甲氧基乙基(甲基)胺基、3-二甲基胺基或4-*N*,*N*-二甲基胺基磺醯基。

在另一實施例中，R^2係二取代苯基，每一取代基獨立地選自鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-S(O)$_2$-NH_2、-S(O)$_2$-NR^6R^7、-S(O)$_2$-苯基、-S(O)$_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係二取代苯基，每一取代基獨立地選自鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基及-NR^4R^5。在另一實施例中，R^2係二取代苯基，每一取代基獨立地選自氯、氟、甲基、三氟甲基、甲氧基、嗎啉基、六氫吡嗪基、甲基六氫吡嗪基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、甲氧基乙基(甲基)胺基及二甲基胺基。在另一實施例中，R^2係二取代苯基，每一取代基獨立地選自2-氯、3-氯、4-氯、5-氯、3-氟、4-氟、5-氟、3-甲基、5-甲基、3-三氟甲基、5-三氟甲基、2-甲氧基、3-甲氧基、4-甲氧基、3-嗎啉-4-基、3-(六氫吡嗪-1-基)、3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)、4-甲基亞磺醯基、3-甲基磺醯基、4-甲基磺醯基、4-甲氧基乙基(甲基)胺基及3-二甲基胺基。

在另一實施例中，R^2係三取代苯基，每一取代基獨立地選自鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷

基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2-NH_2$、$-S(O)_2-NR^6R^7$、$-S(O)_2$-苯基、$-S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)$(C_1-C_6)烷基、$-NR^4R^5$、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。在另一實施例中，R^2係三取代苯基，每一取代基獨立地選自鹵基、(C_1-C_6)烷基及(C_1-C_6)烷基磺醯基。在另一實施例中，R^2係三取代苯基，每一取代基獨立地選自氟、甲基及甲基磺醯基。

在另一實施例中，R^2係選自未經取代之苯基、4-氯苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-氟苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、2-氯-4-氟苯基、2-甲基苯基、4-丁基苯基、4-第三丁基苯基、3,5-二甲基苯基、4-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-甲氧基羰基苯基、4-羧基、4-胺甲醯基苯基、4-苯基(甲醯胺基)丙酸、4-苯基(甲醯胺基)乙酸、4-*N*,*N*-二甲基胺甲醯基苯基、4-環丙基磺醯基苯基、4-苯基磺醯基、4-(4-4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基苯基、4-(異丙基磺亞胺醯基)苯基、4-嗎啉-4-磺醯基苯基、4-嗎啉-4-羰基苯基、4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基、3-嗎啉基-4-甲基磺醯基苯基、3-(甲氧基乙基)甲基胺基-4-甲基磺醯基苯基、3,5-二氟-4-甲基磺醯基苯基、2-乙氧基-4-氟苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3,5-雙(三氟甲基)苯基、3-甲基磺醯基苯基、4-甲基硫基苯基、4-三氟甲基硫基苯基、2-甲基亞磺醯基苯基、4-甲基亞磺醯基苯基、3-氟-4-甲基亞磺醯基苯基、3-甲基-4-甲基亞磺醯基苯基、4-甲基磺醯基苯基、4-乙基磺醯基苯基、4-異丙基磺醯基苯基、4-嗎啉-4-甲基磺醯基苯基、3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-4-甲基磺醯基苯基、3-六氫吡嗪-1-基-4-甲基磺醯基苯基、3-甲氧基-4-甲基磺醯基苯基、3-三氟

甲基-4-甲基磺醯基苯基、3-氟-4-甲基磺醯基苯基、3-氯-4-甲基磺醯基苯基、3-甲基-4-甲基磺醯基苯基、3,4-二甲基磺醯基苯基、3,5-二甲基-4-甲基磺醯基苯基、3-(二甲基胺基)-4-甲基磺醯基苯基、4-三氟甲基亞磺醯基苯基、4-三氟甲基磺醯基苯基、4-苯基(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺、4-甲基磺亞胺醯基苯基、4-異丙基磺亞胺醯基苯基及4-*N,N*-二甲基胺基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，R^2係4-氯苯基。在另一實施例中，R^2係2-氯苯基。在另一實施例中，R^2係3-氯苯基。在另一實施例中，R^2係2,3-二氯苯基。在另一實施例中，R^2係2,4-二氯苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二氯苯基。在另一實施例中，R^2係2-氟苯基。在另一實施例中，R^2係4-氟苯基。在另一實施例中，R^2係4-溴苯基。在另一實施例中，R^2係2-氯-4-氟苯基。在另一實施例中，R^2係2-甲基苯基。在另一實施例中，R^2係4-丁基苯基。在另一實施例中，R^2係4-第三丁基苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二甲基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係2-甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係2-三氟甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲氧基羰基苯基。在另一實施例中，R^2係4-羧基苯基。在另一實施例中，R^2係4-胺甲醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-苯基(甲醯胺基)丙酸。在另一實施例中，R^2係4-苯基(甲醯胺基)乙酸。在另一實施例中，R^2係4-N,N-二甲基胺甲醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-環丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-苯基磺醯基。在另一實施例中，R^2係4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-(異丙基磺亞胺醯基)苯基。在另一實施例中，R^2係4-嗎啉-4-磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-嗎啉-4-羰基苯基。在另一實施例中，R^2係4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基。在另一實施例中，R^2係3-嗎啉基-4-甲基磺醯基苯基。

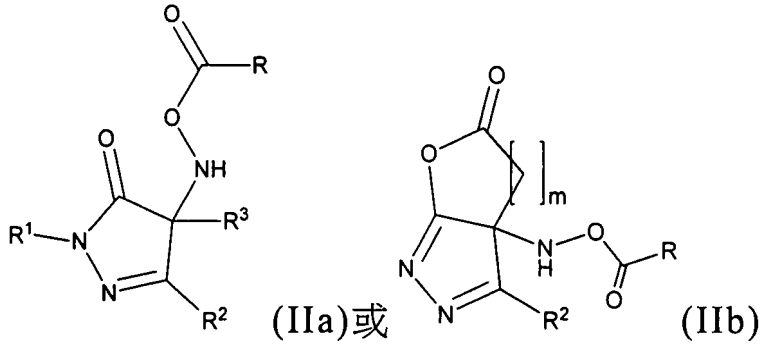
在另一實施例中，R^2係3-(甲氧基乙基)甲基胺基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二氟-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二氟-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係2-乙氧基-4-氟苯基。在另一實施例中，R^2係3-氟-4-甲氧基苯基。在另一實施例中，R^2係2-三氟甲基苯基。在另一實施例中，R^2係3-三氟甲基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲基苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-雙(三氟甲基)苯基。在另一實施例中，R^2係3-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲基硫基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲基硫基苯基。在另一實施例中，R^2係2-甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-氟-4-甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-甲基-4-甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-乙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-異丙基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-嗎啉-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-六氫吡嗪-1-基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-甲氧基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-三氟甲基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-氟-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-氯-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-甲基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3,5-二甲基-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係3-(二甲基胺基)-4-甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲基亞磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-三氟甲基磺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-苯基(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基-2,2,2-三氟乙醯胺。在另一實施例中，R^2係4-甲基磺亞胺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-異丙基磺亞胺醯基苯基。在另一實施例中，R^2係4-*N*,*N*-二甲基胺基磺醯基苯基。

在另一實施例中，m為1且R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，m為2且R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，m為3且R^2係未經取代之苯基。在另一實施例中，m為1且R^2係(例如)選自上文結合式(Ii)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基。在另一實施例中，m為2且R^2係(例如)選自上文結合式(Ii)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基。在另一實施例中，m為3且R^2係(例如)選自上文結合式(Ii)化合物所揭示之單取代R^2苯基之單取代苯基。在另一實施例中，m為1且R^2係(例如)選自上文結合式(Ii)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基。在另一實施例中，m為2且R^2係(例如)選自上文結合式(Ii)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基。在另一實施例中，m為3且R^2係(例如)選自上文結合式(Ii)化合物所揭示之二取代R^2苯基之二取代苯基。在另一實施例中，m為1且R^2係(例如)選自上文結合式(Ii)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基。在另一實施例中，m為2(例如)且係(例如)選自上文結合式(Ii)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基。在另一實施例中，R^1係m為3(例如)選自上文結合式(Ii)化合物所揭示之三取代R^2苯基之三取代苯基。

在另一實施例中，m為1且R^2係甲基。在另一實施例中，m為1且R^2係乙基。在另一實施例中，m為1且R^2係丙基。在另一實施例中，m為1且R^2係異丙基。在另一實施例中，m為1且R^2係丁基。在另一實施例中，m為1且R^2係第三丁基。在另一實施例中，m為2且R^2係甲基。在另一實施例中，m為2且R^2係乙基。在另一實施例中，m為2且R^2係丙基。在另一實施例中，m為2且R^2係異丙基。在另一實施例中，m為2且R^2係丁基。在另一實施例中，m為2且R^2係第三丁基。在另一實施例中，m為3且R^2係甲基。在另一實施例中，m為3且R^2係乙基。在另一實施例中，m為3且R^2係丙基。在另一實施例中，m為3且R^2係異丙基。在另一實施例中，m為3且R^2係丁基。在另一實施例中，m為3且

R^2係第三丁基。

除式(Ia)-(Ii)之化合物外，本揭示內容提供其前藥。特定而言，本揭示內容提供式(IIa)或式(IIb)之化合物：



(IIa)或 (IIb)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1、R^2、R^3及m皆如本文針對式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)及(Ii)之每一化合物所定義；且

R係氫、-(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_4)烯基、苯基、苄基、環戊基、環己基、-(C_5-C_7)雜環烷基、苄基氧基、-O-(C_1-C_6)烷基、-NH_2、-NH-(C_1-C_4)烷基或-N((C_1-C_4)烷基)$_2$，其中該-(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_4)烯基、苯基、苄基、環戊基、環己基、-(C_5-C_7)雜環烷基、苄基氧基、-O-(C_1-C_6)烷基、-NH-(C_1-C_4)烷基或-N((C_1-C_4)烷基)$_2$可未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵基、-(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_4)烯基、-(C_2-C_3)炔基、-(5或6員)雜芳基、-O-(C_1-C_6)烷基、-S-(C_1-C_6)烷基、-C(鹵基)$_3$、-CH(鹵基)$_2$、-CH_2(鹵基)、-CN、-NO_2、-NH_2、-NH-(C_1-C_4)烷基、-N(-(C_1-C_4)烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4)烷基、-C(O)O(C_1-C_4)烷基、-OC(O)(C_1-C_4)烷基、-OC(O)NH_2、-S(O)(C_1-C_4)烷基或-$S(O)_2$(C_1-C_4)烷基。

在特定實施例中，R係甲基、乙基、苄基或苯基。在特定實施例中，R係甲基或乙基。在特定實施例中，R係甲基。在特定實施例中，R係乙基。在特定實施例中，R係苄基或苯基。在特定實施例中，R係苄基。在特定實施例中，R係苯基。在其他實施例中，R係-

NH_2。在此段落中之每一上述實施例中，R在一實施例中未經取代，在另一實施例中經單取代，在其他實施例中經兩個獨立選擇之取代基二取代，或在另一實施例中經三個獨立選擇之取代基三取代。在此段落中之每一上述實施例之各種實施例中，取代基係-鹵基、-NH_2、-$NHCH_3$、-CF_3或-OCH_3或取代基獨立地選自-鹵基、-NH_2、-$NHCH_3$、-CF_3及-OCH_3。

在一實施例中，該化合物係式(IIa)化合物。在此段落中之每一實施例中，該化合物係式(IIa)化合物。在特定實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ia)化合物所定義。在其他實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ib)化合物所定義。在其他實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ic)化合物所定義。在其他實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Id)化合物所定義。在其他實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ie)化合物所定義。在其他實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(If)化合物所定義，在其他實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ig)化合物所定義。在其他實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ih)化合物所定義。

在一實施例中，該化合物係式(IIb)化合物。在另一實施例中，該化合物係式(IIb)化合物且m及R^2皆如本文針對式(Ii)化合物所定義。

在此段落中之每一實施例中，該化合物係式(IIa)化合物。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ia)化合物所定義且R係甲基、乙基、苄基或苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ia)化合物所定義且R係甲基或乙基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ia)化合物所定義且R係甲基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ia)化合物所定義且R係乙基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ia)化合物所定義且R係苄基或苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ia)化合物所定義且R係苄基。

在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ia)化合物所定義且R係苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ia)化合物所定義且R係$-NH_2$。在此段落中之每一上述實施例中，R在一實施例中未經取代，在另一實施例中經單取代，在其他實施例中經兩個獨立選擇之取代基二取代，或在另一實施例中經三個獨立選擇之取代基三取代。在此段落中之每一上述實施例之各種實施例中，取代基係-鹵基、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-CF_3$或$-OCH_3$或取代基獨立地選自-鹵基、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-CF_3$及$-OCH_3$。

在此段落中之每一實施例中，該化合物係式(IIa)化合物。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ib)化合物所定義且R係甲基、乙基、苄基或苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ib)化合物所定義且R係甲基或乙基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ib)化合物所定義且R係甲基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ib)化合物所定義且R係乙基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ib)化合物所定義且R係苄基或苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ib)化合物所定義且R係苄基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ib)化合物所定義且R係苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ib)化合物所定義且R係$-NH_2$。在此段落中之每一上述實施例中，R在一實施例中未經取代，在另一實施例中經單取代，在其他實施例中經兩個獨立選擇之取代基二取代，或在另一實施例中經三個獨立選擇之取代基三取代。在此段落中之每一上述實施例之各種實施例中，取代基係-鹵基、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-CF_3$或$-OCH_3$或取代基獨立地選自-鹵基、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-CF_3$及$-OCH_3$。

在此段落中之每一實施例中，該化合物係式(IIa)化合物。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ic)化合物所定義且R係甲基、

乙基、苄基或苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ic)化合物所定義且R係甲基或乙基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ic)化合物所定義且R係甲基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ic)化合物所定義且R係乙基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ic)化合物所定義且R係苄基或苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ic)化合物所定義且R係苄基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ic)化合物所定義且R係苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ic)化合物所定義且R係$-NH_2$。在此段落中之每一上述實施例中，R在一實施例中未經取代，在另一實施例中經單取代，在其他實施例中經兩個獨立選擇之取代基二取代，或在另一實施例中經三個獨立選擇之取代基三取代。在此段落中之每一上述實施例之各種實施例中，取代基係-鹵基、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-CF_3$或$-OCH_3$或取代基獨立地選自-鹵基、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-CF_3$及$-OCH_3$。

在此段落中之每一實施例中，該化合物係式(IIa)化合物。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Id)化合物所定義且R係甲基、乙基、苄基或苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Id)化合物所定義且R係甲基或乙基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Id)化合物所定義且R係甲基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Id)化合物所定義且R係乙基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Id)化合物所定義且R係苄基或苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Id)化合物所定義且R係苄基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Id)化合物所定義且R係苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Id)化合物所定義且R係$-NH_2$。在此段落中之每一上述實施例中，R在一實施例中未經取代，在另一實施例中經單取代，在其他實施例中經兩個獨立選擇之

取代基二取代，或在另一實施例中經三個獨立選擇之取代基三取代。在此段落中之每一上述實施例之各種實施例中，取代基係-鹵基、-NH_2、-$NHCH_3$、-CF_3或-OCH_3或取代基獨立地選自-鹵基、-NH_2、-$NHCH_3$、-CF_3及-OCH_3。

在此段落中之每一實施例中，該化合物係式(IIa)化合物。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ie)化合物所定義且R係甲基、乙基、苄基或苯基。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ie)化合物所定義且R係甲基或乙基。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ie)化合物所定義且R係甲基。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ie)化合物所定義且R係乙基。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ie)化合物所定義且R係苄基或苯基。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ie)化合物所定義且R係苄基。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ie)化合物所定義且R係苯基。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ie)化合物所定義且R係-NH_2。在此段落中之每一上述實施例中，R在一個實施例中未經取代，在另一實施例中經單取代，在其他實施例中經兩個獨立選擇之取代基二取代，或在另一實施例中經三個獨立選擇之取代基三取代。在此段落中之每一上述實施例之各種實施例中，取代基係-鹵基、-NH_2、-$NHCH_3$、-CF_3或-OCH_3或取代基獨立地選自-鹵基、-NH_2、-$NHCH_3$、-CF_3及-OCH_3。

在此段落中之每一實施例中，該化合物係式(IIa)化合物。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(If)化合物所定義且R係甲基、乙基、苄基或苯基。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(If)化合物所定義且R係甲基或乙基。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(If)化合物所定義且R係甲基。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(If)化合物所定義且R係乙基。在一個實施例中，

R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(If)化合物所定義且R係苄基或苯基。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(If)化合物所定義且R係苄基。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(If)化合物所定義且R係苯基。在一個實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(If)化合物所定義且R係$-NH_2$。在此段落中之每一上述實施例中，R在一個實施例中未經取代，在另一個實施例中經單取代，在其他實施例中經兩個獨立選擇之取代基二取代，或在另一實施例中經三個獨立選擇之取代基三取代。在此段落中之每一上述實施例之各種實施例中，取代基係-鹵基、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-CF_3$或$-OCH_3$或取代基獨立地選自-鹵基、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-CF_3$及$-OCH_3$。

在此段落中之每一實施例中，該化合物係式(IIa)化合物。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ig)化合物所定義且R係甲基、乙基、苄基或苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ig)化合物所定義且R係甲基或乙基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ig)化合物所定義且R係甲基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ig)化合物所定義且R係乙基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ig)化合物所定義且R係苄基或苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ig)化合物所定義且R係苄基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ig)化合物所定義且R係苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ig)化合物所定義且R係$-NH_2$。在此段落中之每一上述實施例中，R在一實施例中未經取代，在另一實施例中經單取代，在其他實施例中經兩個獨立選擇之取代基二取代，或在另一實施例中經三個獨立選擇之取代基三取代。在此段落中之每一上述實施例之各種實施例中，取代基係-鹵基、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-CF_3$或$-OCH_3$或取代基獨立地選自-鹵基、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-CF_3$及$-OCH_3$。

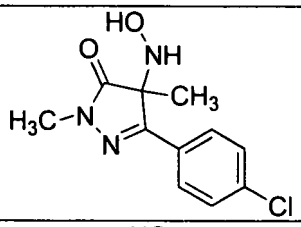
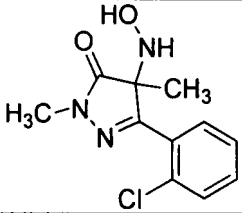
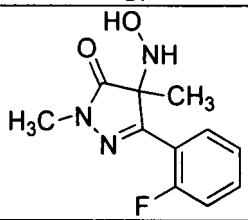
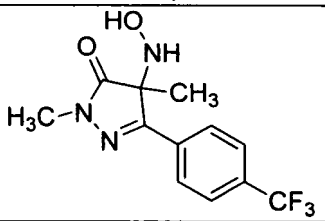
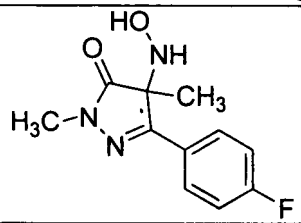
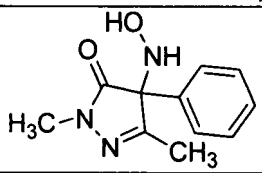
在此段落中之每一實施例中，該化合物係式(IIa)化合物。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ih)化合物所定義且R係甲基、乙基、苄基或苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ih)化合物所定義且R係甲基或乙基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ih)化合物所定義且R係甲基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ih)化合物所定義且R係乙基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ih)化合物所定義且R係苄基或苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ih)化合物所定義且R係苄基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ih)化合物所定義且R係苯基。在一實施例中，R^1、R^2及R^3皆如本文針對式(Ih)化合物所定義且R係$-NH_2$。在此段落中之每一上述實施例中，R在一實施例中未經取代，在另一實施例中經單取代，在其他實施例中經兩個獨立選擇之取代基二取代，或在另一實施例中經三個獨立選擇之取代基三取代。在此段落中之每一上述實施例之各種實施例中，取代基係-鹵基、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-CF_3$或$-OCH_3$或取代基獨立地選自-鹵基、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-CF_3$及$-OCH_3$。

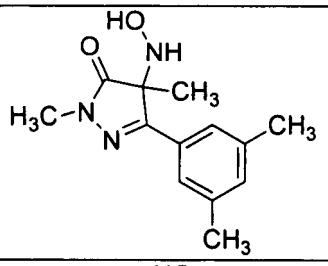
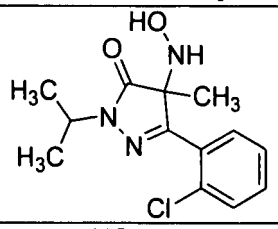
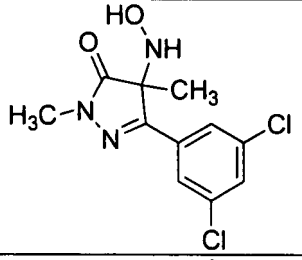
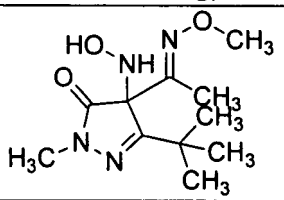
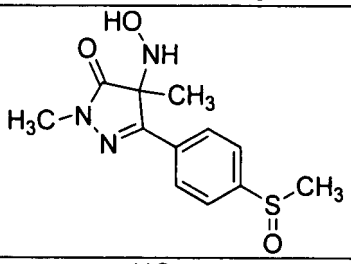
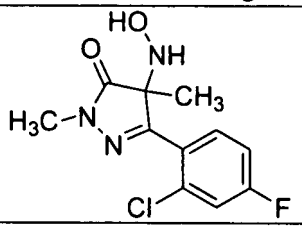
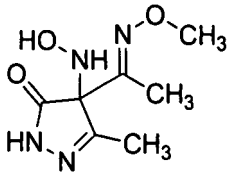
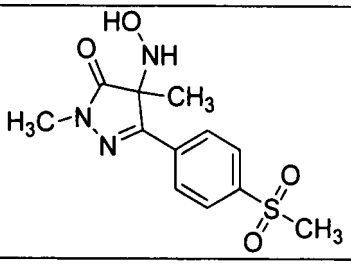
在此段落中之每一實施例中，該化合物係式(IIb)化合物。在一實施例中，m及R^2皆如本文針對式(Ii)化合物所定義且R係甲基、乙基、苄基或苯基。在一實施例中，m及R^2皆如本文針對式(Ii)化合物所定義且R係甲基或乙基。在一實施例中，m及R^2皆如本文針對式(Ii)化合物所定義且R係甲基。在一實施例中，m及R^2皆如本文針對式(Ii)化合物所定義且R係乙基。在一實施例中，m及R^2皆如本文針對式(Ii)化合物所定義且R係苄基或苯基。在一實施例中，m及R^2皆如本文針對式(Ii)化合物所定義且R係苄基。在一實施例中，m及R^2皆如本文針對式(Ii)化合物所定義且R係苯基。在一實施例中，m及R^2皆如本文針對式(Ii)化合物所定義且R係$-NH_2$。在此段落中之每一上述實施例中，R在一

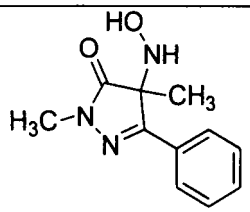
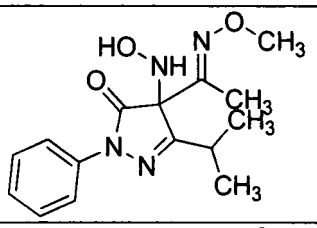
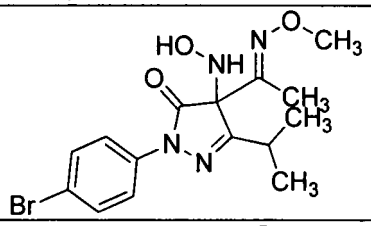
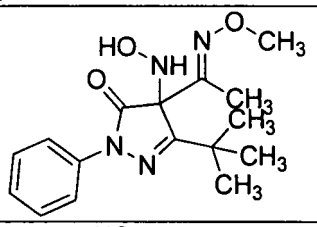
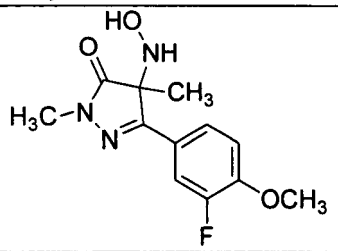
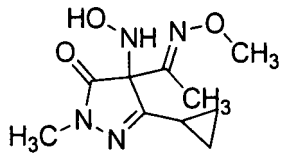
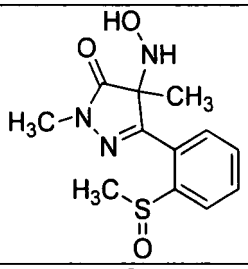
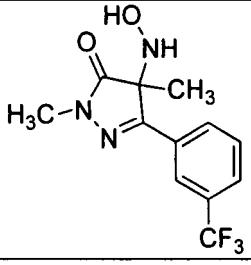
實施例中未經取代，在另一實施例中經單取代，在其他實施例中經兩個獨立選擇之取代基二取代，或在另一實施例中經三個獨立選擇之取代基三取代。在此段落中之每一上述實施例之各種實施例中，取代基係-鹵基、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-CF_3$或$-OCH_3$或取代基獨立地選自-鹵基、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-CF_3$及$-OCH_3$。

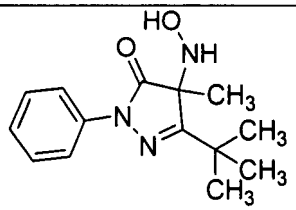
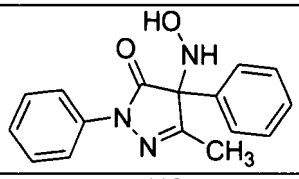
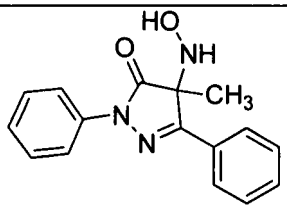
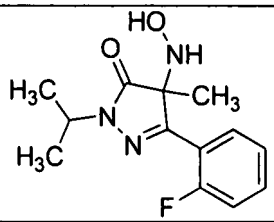
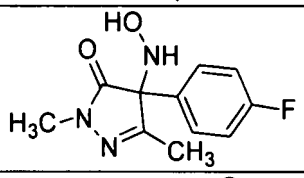
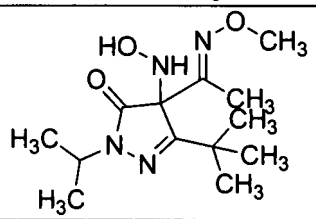
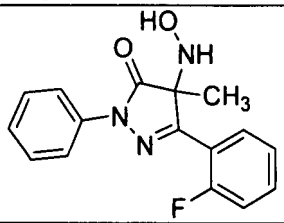
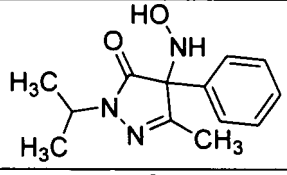
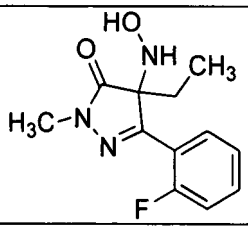
表1提供本揭示內容之代表性化合物。

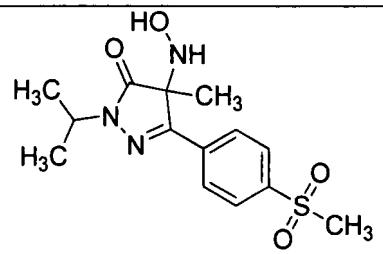
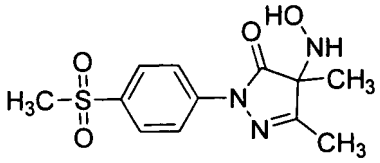
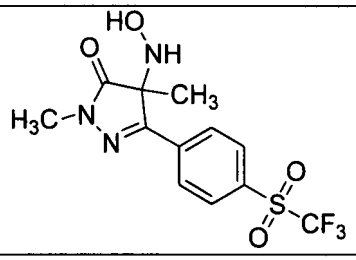
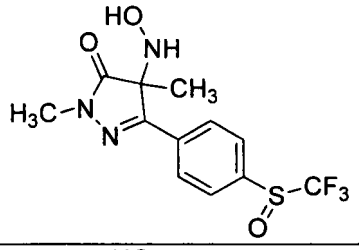
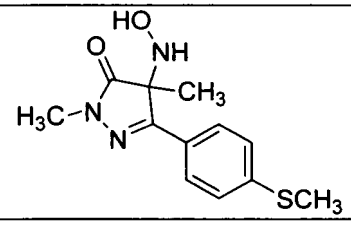
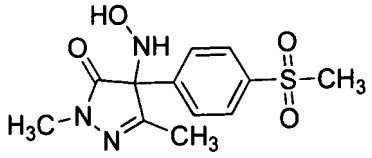
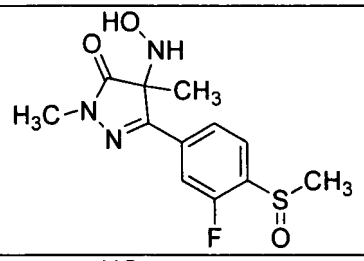
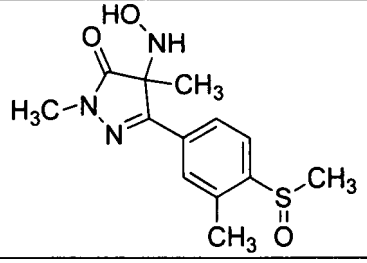
表1：本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物

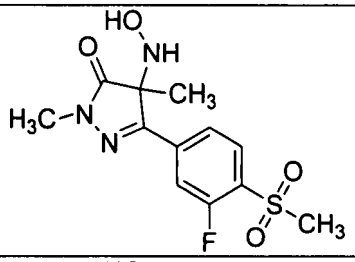
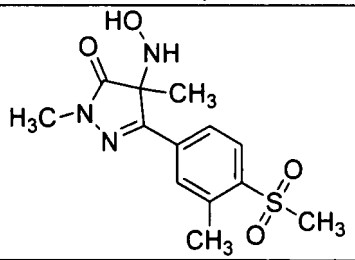
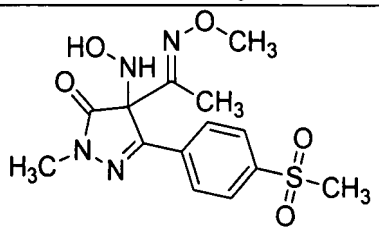
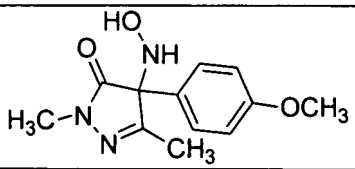
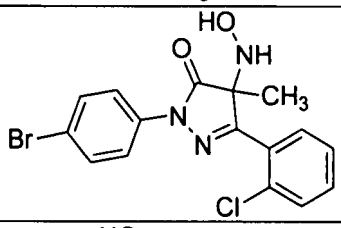
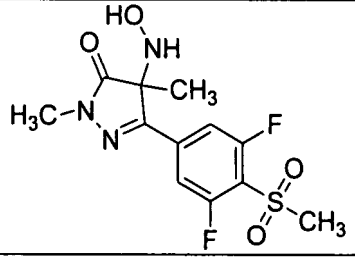
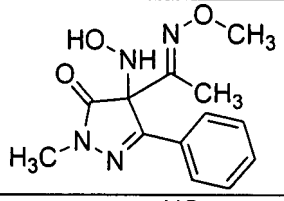
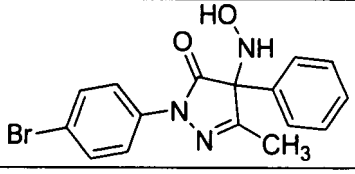
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
1		5-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
2		5-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
3		5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
4		4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
5		5-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
6		4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-4-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮

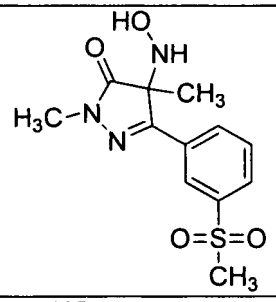
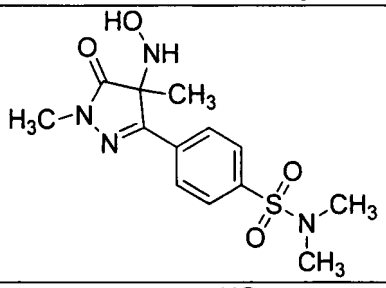
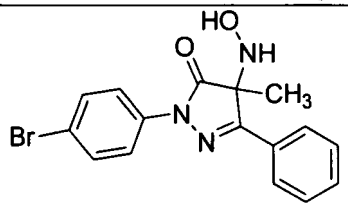
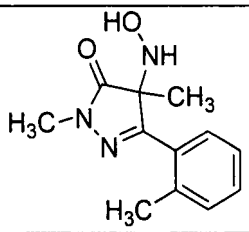
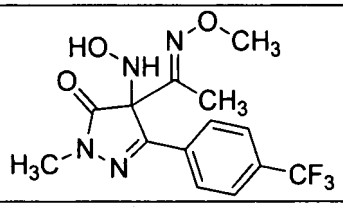
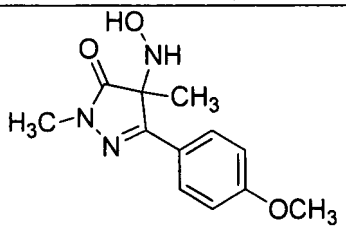
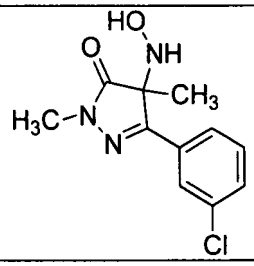
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
7		5-(3,5-二甲基苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
8		5-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
9		5-(3,5-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
10		5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
11		4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
12		5-(2-氯-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
13		4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-5-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
14		4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮

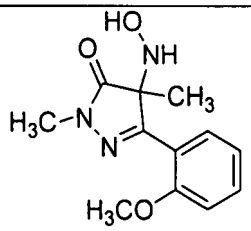
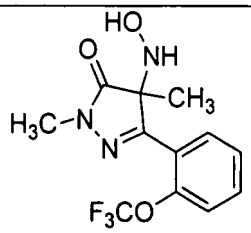
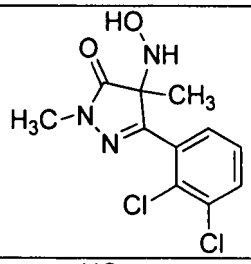
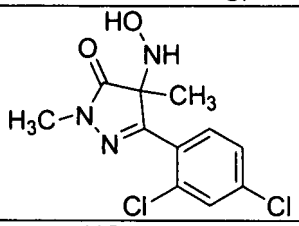
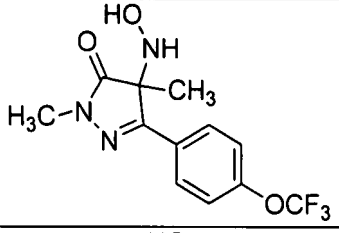
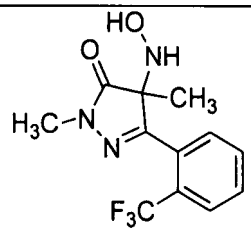
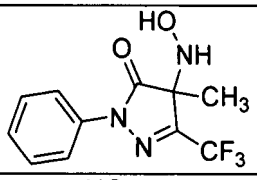
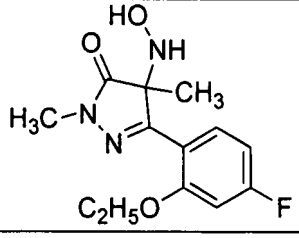
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
15		4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
16		4-(羥基胺基)-5-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
17		2-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-5-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
18		5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
19		5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
20		5-環丙基-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
21		4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(2-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
22		4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮

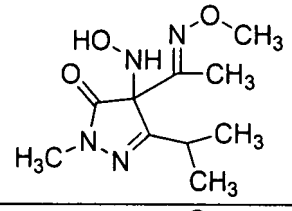
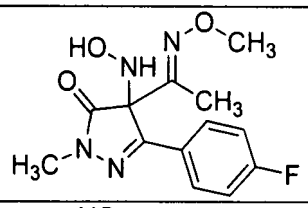
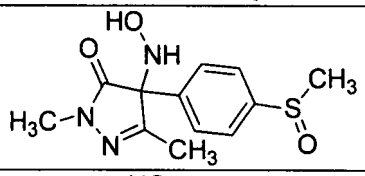
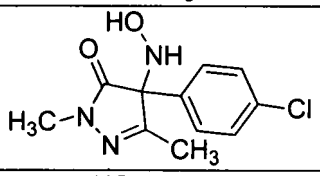
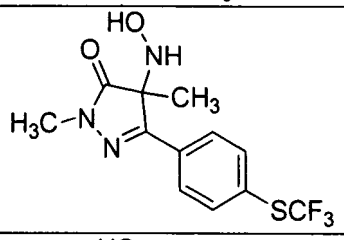
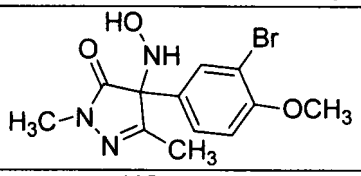
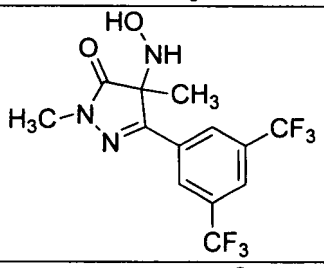
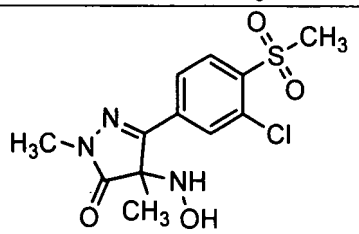
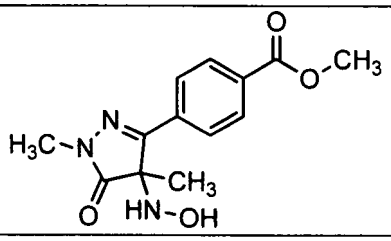
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
23		5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
24		4-(羥基胺基)-5-甲基-2,4-二苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
25		4-(羥基胺基)-4-甲基-2,5-二苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
26		5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
27		4-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
28		5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
29		5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
30		4-(羥基胺基)-1-異丙基-3-甲基-4-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
31		4-乙基-5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮

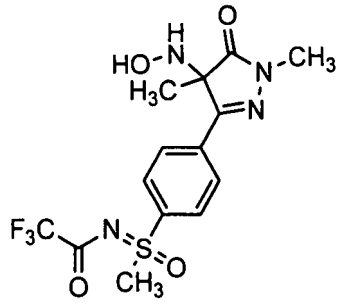
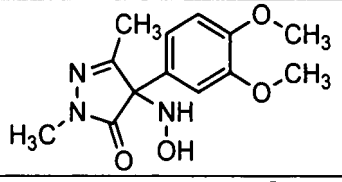
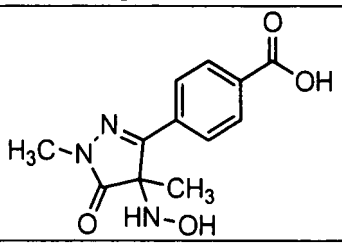
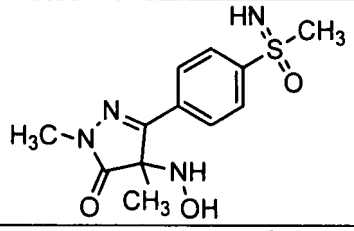
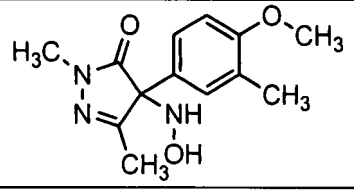
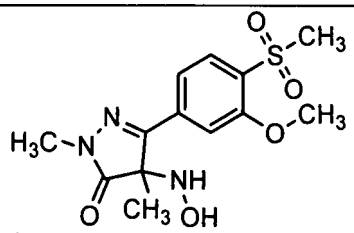
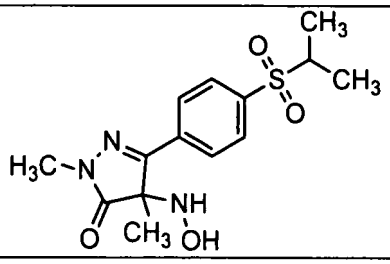
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
32		4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
33		4-(羥基胺基)-4,5-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
34		4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-((三氟甲基)磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
35		4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-((三氟甲基)亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
36		4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲硫基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
37		4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-4-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
38		5-(3-氟-4-(甲基亞磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
39		4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-甲基-4-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮

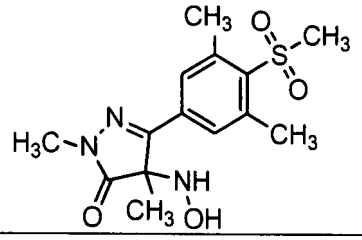
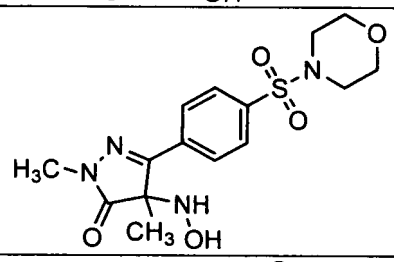
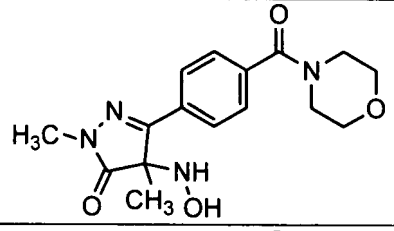
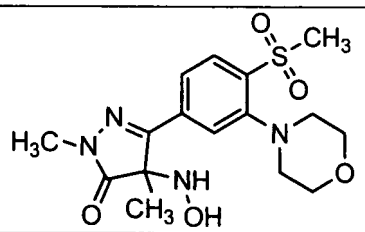
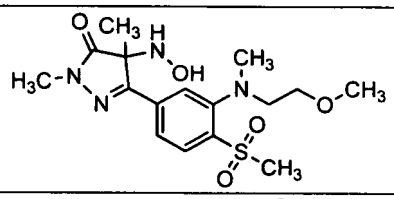
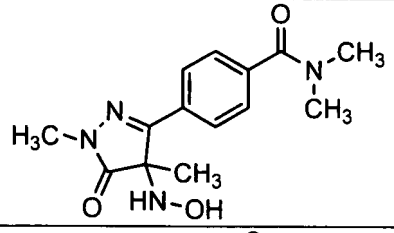
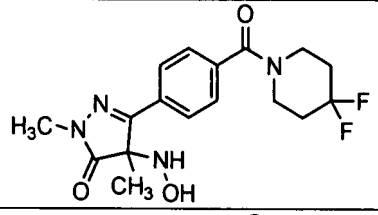
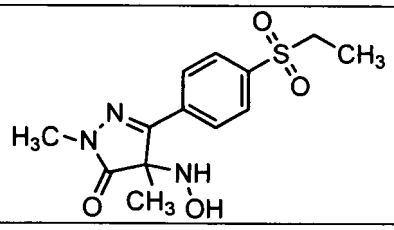
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
40		5-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
41		4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-甲基-4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
42		4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
43		4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
44		1-(4-溴苯基)-3-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
45		5-(3,5-二氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
46		4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-5-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮46
47		1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮

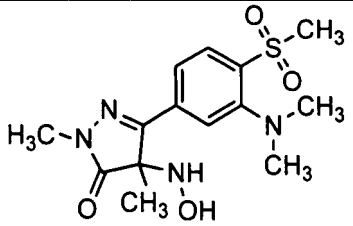
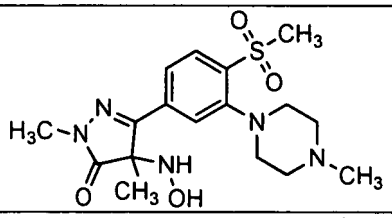
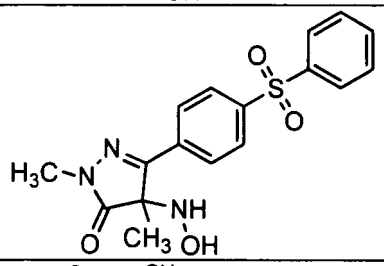
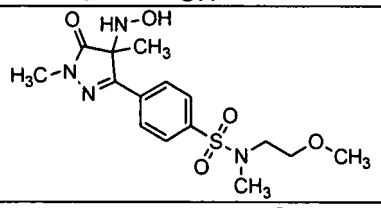
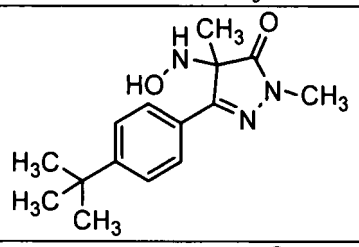
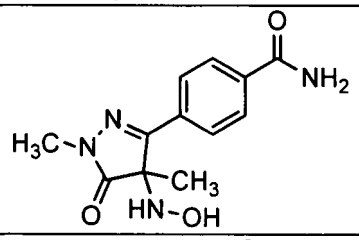
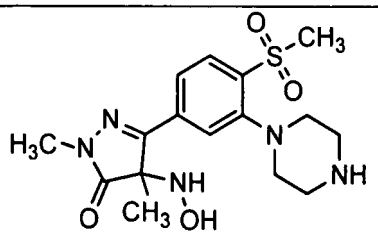
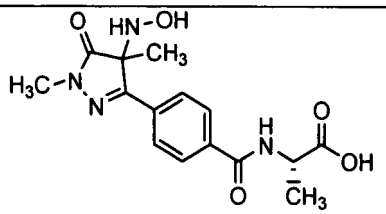
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
48		4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮
49		4-(4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺
50		1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
51		4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(鄰甲苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
52		4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
53		4-(羥基胺基)-3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
54		3-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮

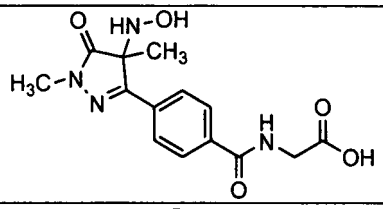
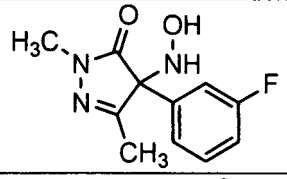
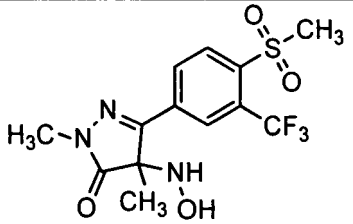
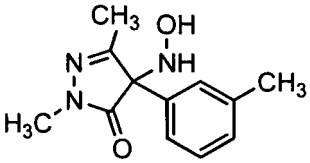
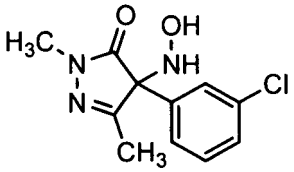
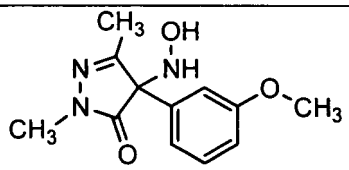
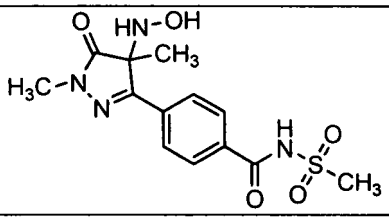
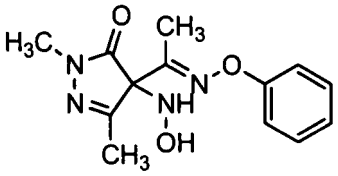
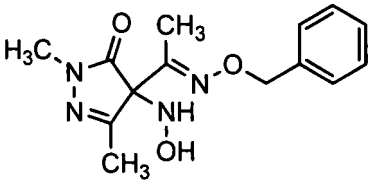
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
55		4-(羥基胺基)-3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
56		4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
57		3-(2,3-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
58		3-(2,4-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
59		4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
60		4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
61		4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
62		3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮

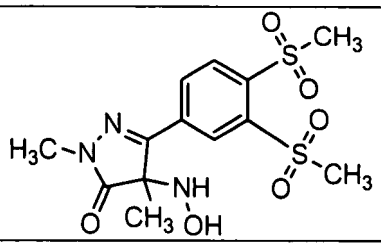
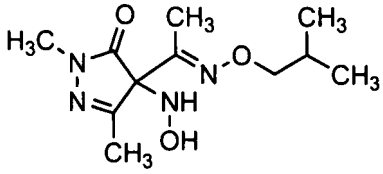
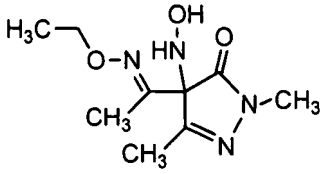
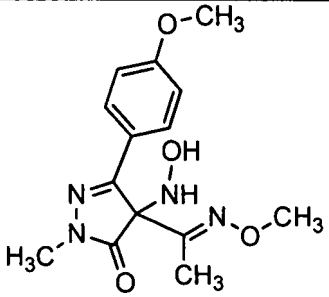
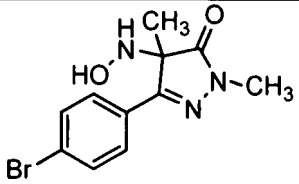
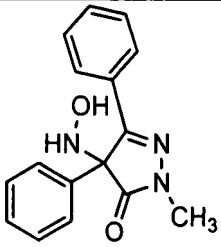
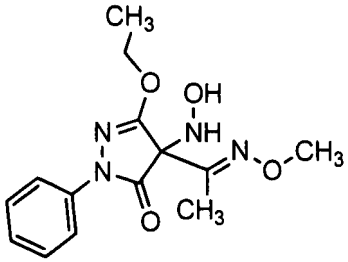
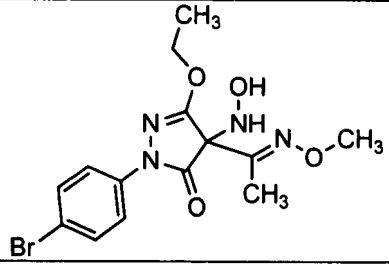
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
63		4-(羥基胺基)-3-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
64		3-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
65		4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
66		4-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
67		4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
68		4-(3-溴-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
69		3-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮
70		3-(3-氯-4-甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
71		4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯

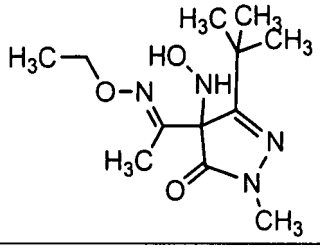
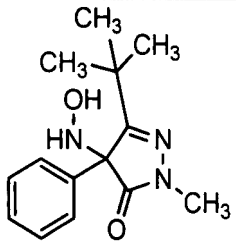
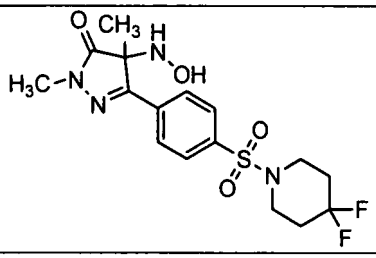
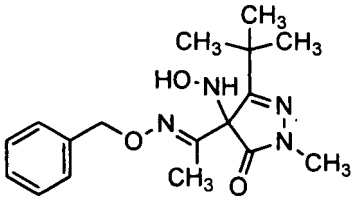
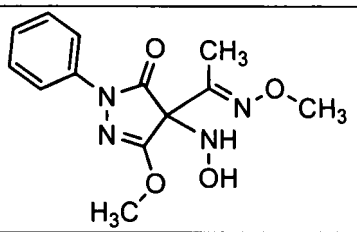
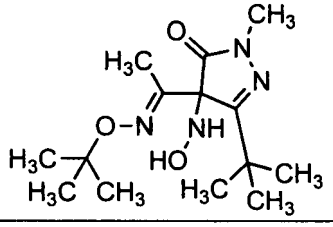
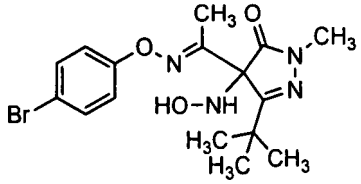
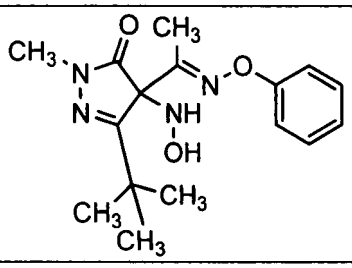
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
72		2,2,2-三氟-N-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}(甲基)側氧基-λ⁶-亞硫基)乙醯胺
73		4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
74		4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲酸
75		4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(甲基)側氧基-λ⁶-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
76		4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
77		4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
78		4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

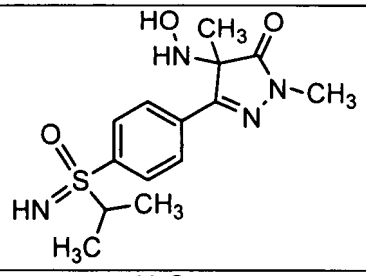
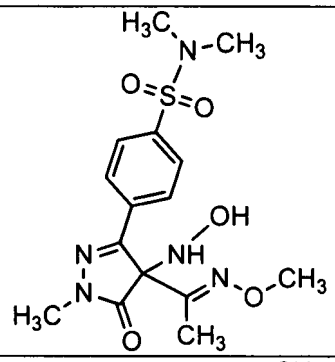
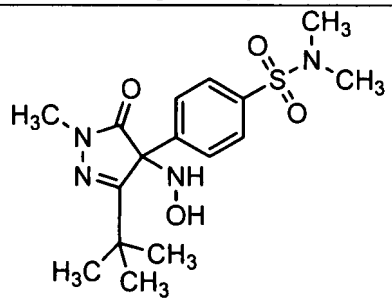
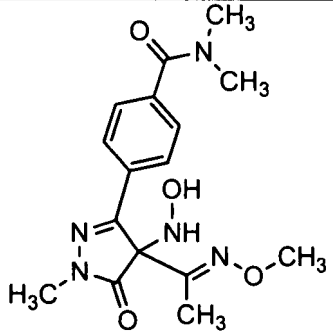
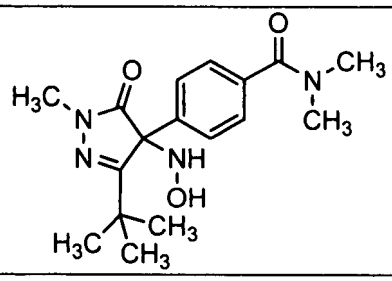
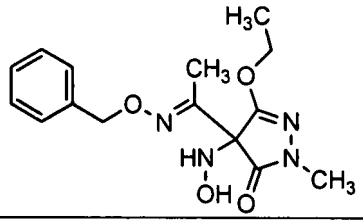
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
79		4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
80		4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
81		4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
82		4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(嗎啉-4-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
83		4-(羥基胺基)-3-{4-甲烷磺醯基-3-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
84		4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺
85		3-[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
86		3-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

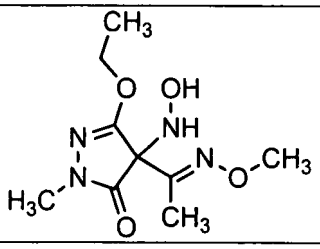
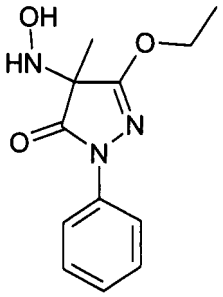
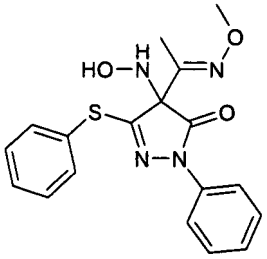
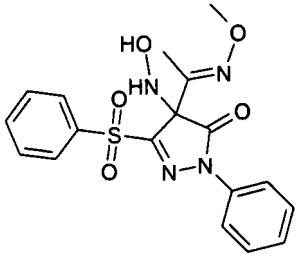
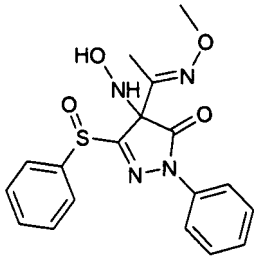
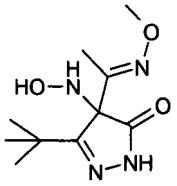
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
87		3-[3-(二甲基胺基)-4-甲烷磺醯基苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
88		4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
89		3-[4-(苯磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
90		4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺
91		3-(4-第三丁基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
92		4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲醯胺
93		4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
94		2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)丙酸

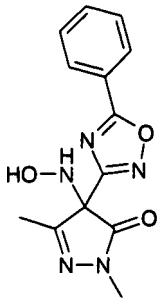
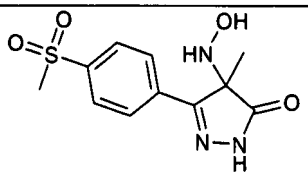
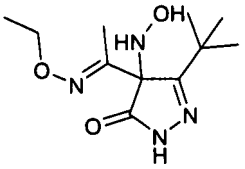
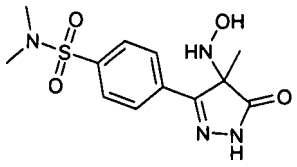
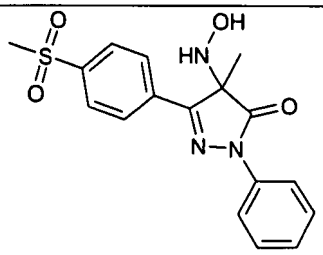
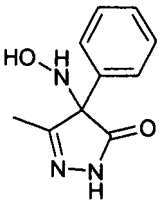
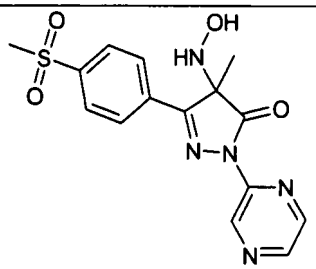
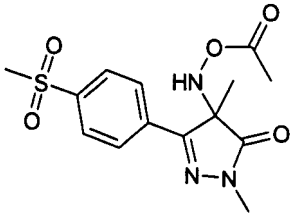
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
95		2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)乙酸
96		4-(3-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
97		4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
98		4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
99		4-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
100		4-(羥基胺基)-4-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
101		4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N-甲烷磺醯基苯甲醯胺
102		4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
103		4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-(苄基氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

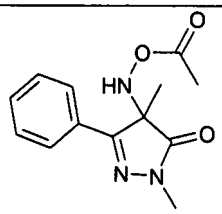
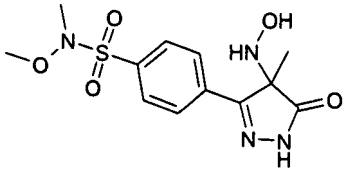
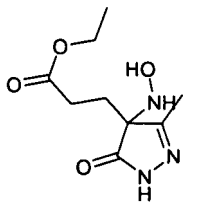
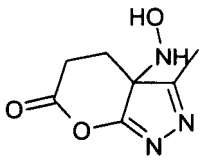
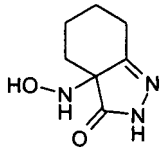
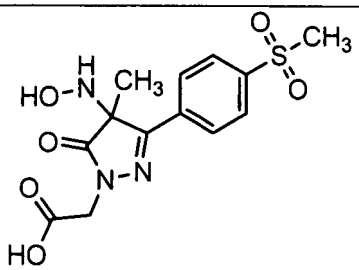
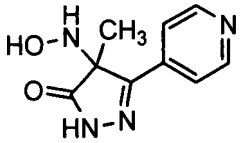
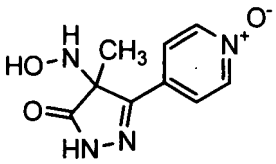
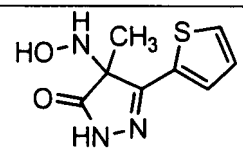
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
104		3-(3,4-二甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
105		4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
106		4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
107		4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
108		3-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
109		4-(羥基胺基)-1-甲基-3,4-二苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
110		3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
111		1-(4-溴苯基)-3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

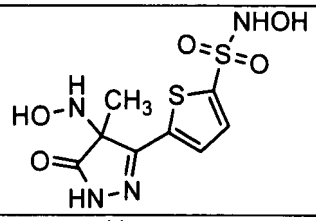
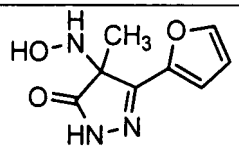
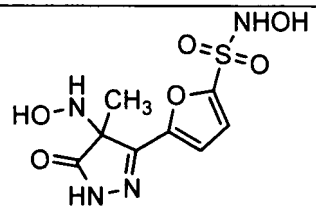
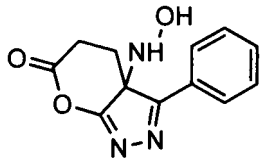
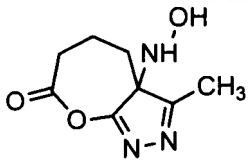
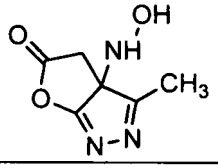
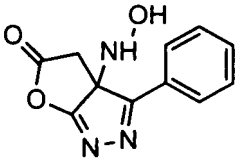
化合物編號	化合物結構	化合物名稱
112		3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
113		3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
114		3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
115		4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
116		4-(羥基胺基)-3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
117		4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
118		4-[1-[(4-溴苯氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
119		3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

化合物編號	化合物結構	化合物名稱
120		4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(側氧基)丙烷-2-基-λ^6-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
121		4-[4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
122		4-[3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
123		4-[4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺
124		4-[3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺
125		4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-乙氧基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

化合物編號	化合物結構	化合物名稱
126		3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
127		3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
128		4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
129		3-(苯磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
130		3-(苯亞磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫1H-吡唑-5-酮
131		3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

化合物編號	化合物結構	化合物名稱
132		4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
133		4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
134		3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
135		4-[4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1GH-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺
136		4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
137		4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
138		4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-(吡嗪-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮
139		乙酸[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]胺基酯

化合物編號	化合物結構	化合物名稱
140		乙酸(1,4-二甲基-5-側氧基-3-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基)胺基酯
141		4-[4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N-甲氧基-N-甲基苯-1-磺醯胺
142		3-[4-(羥基胺基)-3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]丙酸乙酯
143		3a-(羥基胺基)-3-甲基-3aH,4H,5H,6H-吡喃并[2,3-c]吡唑-6-酮
144		3a-(羥基胺基)-3,3a,4,5,6,7-六氫-2H-吲唑-3-酮
145		2-(4-(羥基胺基)-4-甲基-3-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基)乙酸
146		4-(羥基胺基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5(4H)-酮
147		4-(4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)吡啶1-氧化物
148		4-(羥基胺基)-4-甲基-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-5(4H)-酮

化合物編號	化合物結構	化合物名稱
149		N-羥基-5-(4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)噻吩-2-磺醯胺
150		3-(呋喃-2-基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1H-吡唑-5(4H)-酮
151		N-羥基-5-(4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)呋喃-2-磺醯胺
152		3a-(羥基胺基)-3-苯基-4,5-二氫吡喃并[2,3-c]吡唑-6(3aH)-酮
153		3a-(羥基胺基)-3-甲基-5,6-二氫-3aH-氧呼并[2,3-c]吡唑-7(4H)-酮
154		3a-(羥基胺基)-3-甲基-3aH-呋喃并[2,3-c]吡唑-5(4H)-酮
155		3a-(羥基胺基)-3-苯基-3aH-呋喃并[2,3-c]吡唑-5(4H)-酮

在特定實施例中，來自表1之化合物係以其醫藥上可接受之鹽形式利用。

在一實施例中，本揭示內容化合物並非4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮。在另一實施例中，本揭示內容化合物並非4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮。在另一實施例中，本揭示內容化合物並非4-(羥基胺基)-3,4-二甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮。在另一實施例中，本揭示內容化合物並非4-(羥基胺基)-1,3,4-三甲基-1*H*-吡唑-

5(4*H*)-酮。在另一實施例中，本揭示內容化合物並非1-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-3,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮。在另一實施例中，本揭示內容化合物並非1-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-3,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮。在另一實施例中，本揭示內容化合物並非4-(羥基胺基)-3,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮。在另一實施例中，本揭示內容化合物並非4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮、4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮、4-(羥基胺基)-3,4-二甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮、4-(羥基胺基)-1,3,4-三甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮、1-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-3,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮、1-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-3,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮或4-(羥基胺基)-3,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮。

出人意料地，已發現，屬式(Ia)至(Ii)之範圍內之化合物在固態條件下足夠穩定且由此適於經口投與(例如參見實例148)。另外，舉例而言，在根據實例149中所闡述之程序於狗、大鼠及/或人類血漿中在抗凝血劑(例如肝素或檸檬酸鈉)存在下於pH 7.4下量測時，屬式(Ia)至(Ii)之範圍內之特定化合物具有大於約10分鐘之血漿半衰期。已發現，該等化合物具有有益之毒理學特徵。

3.3 量測硝醯基供予能力

藉由常規實驗來容易地測試化合物之硝醯基供予。儘管通常直接量測是否供予硝醯基不切實際，但已採用若干分析方式且適於測定化合物是否供予硝醯基。舉例而言，可將所關注化合物置於密封容器中之溶液中，例如在磷酸鹽緩衝鹽水(「PBS」)中或pH約為7.4之磷酸鹽緩衝溶液中。在足夠解離時間逝去後(例如數分鐘至數小時)，汲取頂部空間氣體並分析以測定其組成(例如藉由氣相層析及/或質譜)。若形成氣體N_2O (其藉由HNO二聚合發生)，則測試對於硝醯基供予而言

係陽性且該化合物可視為硝醯基予體。

另一選擇為，可將所關注化合物置於(例如)存於pH約為7.4之磷酸鹽緩衝溶液中之叁(4,6-二甲基-3-磺酸根基苯基)膦三鈉鹽(TXPTS)之溶液。可藉由使用^{1}H NMR監測TXPTS氮雜-內鎓鹽之形成來檢測自所關注化合物釋放之硝醯基之量。參見Reisz等人，*Org. Lett.* 11:2719-2721 (2009)；Reisz等人，*J. Am. Chem. Soc.* 133:11675-11685 (2011)及Guthrie等人，*J. Org. Chem.* 80:1338-1348 (2015)。因此，若形成TXPTS氮雜-內鎓鹽，則可測試硝醯基供予。

若期望，則亦可藉由將測試化合物暴露於高鐵肌紅蛋白(「Mb^{3+}」)來檢測硝醯基供予。參見Bazylinski等人，*J. Amer. Chem. Soc.* 107(26):7982-7986 (1985)。硝醯基與Mb^{3+}反應形成Mb^{2+}-NO錯合物，其可藉由紫外/可見光譜變化或藉由電子順磁共振(「EPR」)來進行檢測。Mb^{2+}-NO錯合物具有定中心於約2之g值周圍之EPR信號。另一方面，一氧化氮與Mb^{3+}反應形成Mb^{3+}-NO錯合物，其具有可忽略(若存在) EPR信號。因此，若化合物與Mb^{3+}反應形成可藉由常用方法(例如紫外/可見光譜或EPR)檢測之錯合物，則該測試對於硝醯基供予而言係陽性。

可將硝醯基供予能力值表示為化合物之理論化學計量最大值之百分比。在各種實施例中，供予「顯著量硝醯基」之化合物意指供予硝醯基理論最大量之約40%或更高、約50%或更高、約60%或更高、約70%或更高、約80%或更高、約90%或更高或約95%或更高之化合物。在特定實施例中，化合物供予其硝醯基理論最大量之約70%至約90%。在特定實施例中，化合物供予其硝醯基理論最大量之約85%至約95%。在特定實施例中，化合物供予其硝醯基理論最大量之約90%至約95%。供予硝醯基理論最大量之小於約40%或小於約50%之化合物仍係硝醯基予體且可用於所揭示方法中。供予硝醯基理論最大量之

小於約50%之化合物可用於所揭示方法中，但與供予較高硝醯基量之化合物相比可能需要較高投藥量。

可在生理學相關pH下測試硝醯基供予。在特定實施例中，本揭示內容化合物能夠在生理學pH (亦即約7.4之pH)及生理學溫度(亦即約37℃之溫度) (統稱為「生理學條件」)下供予硝醯基。在特定實施例中，本揭示內容化合物可在生理學條件下供予其硝醯基理論最大(亦即100%)量之約40%或更高。在特定實施例中，本揭示內容化合物可在生理學條件下供予其硝醯基理論最大量之約50%或更高。在特定實施例中，本揭示內容化合物可在生理學條件下供予其硝醯基理論最大量之約60%或更高。在特定實施例中，本揭示內容化合物可在生理學條件下供予其硝醯基理論最大量之約70%或更高。在特定實施例中，本揭示內容化合物可在生理學條件下供予其硝醯基理論最大量之約80%或更高。在特定實施例中，本揭示內容化合物可在生理學條件下供予其硝醯基理論最大量之約90%或更高。

應理解，本揭示內容化合物亦可供予限制量之一氧化氮，只要硝醯基供予量超過一氧化氮供予量。在某些實施例中，本揭示內容化合物可在生理學條件下供予約25莫耳%或更少之一氧化氮。在特定實施例中，本揭示內容化合物可在生理學條件下供予約20莫耳%或更少之一氧化氮。在特定實施例中，本揭示內容化合物可在生理學條件下供予約15莫耳%或更少之一氧化氮。在特定實施例中，本揭示內容化合物可在生理學條件下供予約10莫耳%或更少之一氧化氮。在特定實施例中，本揭示內容化合物可在生理學條件下供予約5莫耳%或更少之一氧化氮。在特定實施例中，本揭示內容化合物可在生理學條件下供予約2莫耳%或更少之一氧化氮。在特定實施例中，本揭示內容化合物可在生理學條件下供予極少量(例如約1莫耳%或更少)之一氧化氮。

3.4 醫藥組合物

本揭示內容亦涵蓋包括至少一種式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(IIa)或(IIb)之化合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。醫藥上可接受之賦形劑之實例包含彼等闡述於上文中者，例如載劑、表面活性劑、增稠劑或乳化劑、固體黏合劑、分散或懸浮助劑、增溶劑、著色劑、矯味劑、塗覆劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、防腐劑、等滲劑及其任一組合。醫藥上可接受之賦形劑之選擇及使用教示於(例如) Troy編輯，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版(Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005)中。

在一實施例中，至少一種醫藥上可接受之賦形劑係選自乳糖、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素或其任一混合物。在另一實施例中，至少一種醫藥上可接受之賦形劑係選自乳糖、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉或其任一混合物。乳糖(半乳糖及葡萄糖之天然二糖，其可以各種形式使用，例如粒化、篩分、研磨、噴霧乾燥及無水)係充分接受之用於醫學及醫藥應用之賦形劑。Reilly, 「Pharmaceutical Necessities」第1015-1050頁，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro編輯，第20版，Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000)。已揭示微晶纖維素係最豐富賦形劑，此乃因具有可用於不同需要之各種等級且其具有支持各種功能需求之物理性質(例如作為增積劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、滑動劑及/或穩定性增強劑)。Baboota等人，「Microcrystalline cellulose as a versatile excipient in drug research,」 *J. Young Pharmacists* 1:6-12 (2009)。交聯羧甲基纖維素係內部交聯羧甲基纖維素；交聯羧甲基纖維素鈉係內部交聯、至少部分地*O*-(羧基甲基化)纖維素之鈉鹽。任一形式之此賦形劑具有減小之水溶性，此有助於交聯，由此尤其提供增強之溶解特

性。Boylan等人，第2623-2624頁，*Encyclopedia of Pharmaceut. Technol.* (第1版，Marcel Dekker, New York, 1988)。

醫藥組合物可經調配用於以固體或液體形式進行投與，包含彼等適於下列方式者：(1)經口投與，例如獸用頓服藥(例如水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如彼等目標係用於經頰、舌下及全身吸收者)、囊片、大丸劑、粉劑、粒劑、用於施加至舌之膏糊、硬質明膠膠囊、軟質明膠膠囊、口腔噴霧劑、含片、菱形錠劑、丸劑、糖漿、懸浮液、酏劑、液體、乳液及微乳液；或(2)非經腸投與(例如藉由皮下、肌內、靜脈內或硬膜外注射)，例如無菌溶液或懸浮液。醫藥組合物可用於立即、持續或受控釋放。

在一特定實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內投與。在另一實施例中，醫藥組合物經調配用於藉由連續輸注經靜脈內投與。

在另一實施例中，醫藥組合物經調配用於經口投與。在另一實施例中，醫藥組合物經調配用於以液體劑型經口投與。在另一實施例中，醫藥組合物經調配用於以固體劑型經口投與。在醫藥組合物調配為口服液體或固體劑型之特定實施例中，聚乙二醇(例如聚乙二醇300(「PEG300」)、聚乙二醇400 (「PEG400」)及其混合物)可用作賦形劑。

醫藥組合物可製成任一適當單位劑型，例如膠囊、藥囊、錠劑、粉劑、粒劑、溶液、存於水性液體中之懸浮液、存於非水性液體中之懸浮液、水包油型液體乳液、油包水型液體乳液、脂質體或濃注劑。在一實施例中，將醫藥組合物調配為錠劑。在另一實施例中，將醫藥組合物調配為膠囊。

錠劑可藉由壓製或模製視情況與一或多種輔助成份一起製得。壓製錠劑可藉由在適宜機器中壓製呈自由流動形式(例如粉末或粒子)之一或多種活性劑來製得，活性劑視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀

釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑一起混合。模製錠劑可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製得。可視情況塗覆或刻痕錠劑且可加以調配以提供其中活性成份之緩慢或受控釋放。業內已知調配醫藥活性成份(例如本文之治療劑及業內已知之其他化合物)之該等緩慢或受控釋放組合物之方法且揭示於所頒佈美國專利(其中之一些包含但不限於美國專利第4,369,174號、第4,842,866號)及其中引用之參考文獻。可使用塗覆劑來將化合物遞送至腸中(例如參見美國專利第6,638,534號、第5,217,720號、第6,569,457號及其中引用之參考文獻)。熟習此項技術者將認識到，除錠劑外，可調配其他劑型以提供活性成份之緩慢或受控釋放。該等劑型包含但不限於膠囊、粒劑及凝膠藥丸。

適於局部投與之醫藥組合物包含但不限於菱形錠劑，其包括存於調味基質(例如蔗糖、阿拉伯膠及黃蓍膠)中之成份；及軟錠劑，其包括存於調味基質或惰性基質(例如明膠及甘油)中之活性成份。

適於非經腸投與之各種醫藥組合物實施例包含但不限於水性無菌注射溶液或非水性無菌注射溶液，其各自含有(例如)抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使得調配物與預期接受者之血液等滲之溶質；及水性無菌懸浮液與非水性無菌懸浮液，其各自含有(例如)懸浮劑及增稠劑。該等調配物可以單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿(ampule)或小瓶)呈現，且其可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下且僅需在即將使用前添加無菌液體載劑(例如水)。

可以酸性、中性或鹼性溶液形式投與非經腸投與之醫藥組合物。在一實施例中，將醫藥組合物調配成pH為約4至約5 (舉例而言，pH為約4、約4.5、約4.8或約5，包含其間之值)之酸性溶液。儘管約4之pH通常視為最適於調配供予硝醯基之組合物以達成化合物之合適穩定性，但已發現，在該等酸性條件下進行調配可在非經腸投與後潛

在地引起或加重靜脈刺激。可藉由將醫藥組合物調配成較小酸性或甚至中性溶液來減弱刺激量。因此，在特定實施例中，醫藥組合物經調配用於在約5至約6.2 (例如約5、約5.5、約5.8、約6或約6.2之pH，包含其間之值)之pH下非經腸使用。

3.5 使用方法

在一態樣中，本揭示內容提供增加活體內硝醯基含量之方法，其包括向有需要之患者投與有效量之如本文所揭示之化合物或醫藥組合物。在各種實施例中，患者患有、懷疑患有對硝醯基療法具有反應之病狀，或處於患有或發生該病狀之風險下。

在特定實施例中，本揭示內容提供治療、預防病狀或延遲病狀之發作及/或發生之方法，其包括向患者(包含鑑別為需要該治療、預防或延遲之患者)投與有效量之如本文所揭示之化合物或醫藥組合物。鑑別有需要之患者可由醫師、臨床員工、應急人員或其他健康護理專業人員進行判斷且可為主觀性(例如意見)或客觀性(例如可藉由測試或診斷方法量測)。

由本文所揭示方法涵蓋之特定病狀包含但不限於心血管疾病、缺血/再灌注損傷及肺高血壓。

3.5.1 心血管疾病

在一實施例中，本揭示內容提供治療心血管疾病之方法，其包括向有需要之患者投與有效量之如本文所揭示之化合物或醫藥組合物。

可有用地使用本文所揭示之化合物及組合物進行治療之心血管疾病及症狀之實例包含對硝醯基療法具有反應之心血管疾病、冠狀動脈阻塞、冠狀動脈疾病(「CAD」)、心絞痛、心臟病發作、心肌梗塞、高血壓、缺血性心肌病及梗塞、肺充血、肺水腫、心臟纖維變性、心臟瓣膜病、心包疾病、循環充血狀態、周邊水腫、腹水、查加

斯病(Chagas' disease)、心室肥大、心臟瓣膜病、心臟衰竭、舒張性心臟衰竭、收縮性心臟衰竭、充血性心臟衰竭、急性充血性心臟衰竭、急性失代償性心臟衰竭及心臟肥大。

3.5.1.1 心臟衰竭

可使用本揭示內容之化合物及組合物來治療患有心臟衰竭之患者。心臟衰竭可為任一類型或形式，包含本文所揭示心臟衰竭中之任一者。心臟衰竭之非限制性實例包含早期心臟衰竭、種類I、II、III及IV心臟衰竭、急性心臟衰竭、充血性心臟衰竭(「CHF」)及急性CHF。在一實施例中，可使用本揭示內容之化合物及組合物來治療急性失代償性心臟衰竭。

在使用本揭示內容之化合物及組合物來治療患有心臟衰竭之患者之實施例中，亦可投與另一治療心臟衰竭之活性劑。在一該實施例中，可結合正性收縮影響劑(例如β-激動劑)投與本揭示內容之化合物或組合物。β-激動劑之實例包含但不限於多巴胺、多巴酚丁胺、異丙腎上腺素、該等化合物之類似物及該等化合物之衍生物。在另一實施例中，可結合β-腎上腺素能受體拮抗劑(在本文中亦稱為β-拮抗劑或β-阻斷劑)投與本揭示內容之化合物或組合物。β-拮抗劑之實例包含但不限於普萘洛爾(propranolol)、美托洛爾(metoprolol)、比索洛爾(bisoprolol)、布新洛爾(bucindolol)及卡維地洛(carvedilol)。

本揭示內容化合物可以醫藥調配物形式投與需要調變活體內硝醯基含量之患者。舉例而言，可經靜脈內將包括本揭示內容化合物之醫藥調配物投與患者。

3.5.1.2 缺血/再灌注損傷

在另一實施例中，所揭示標的物提供治療、預防缺血/再灌注損傷或延遲其發作及/或發生之方法，其包括向有需要之個體投與有效量之如本文所揭示之化合物或醫藥組合物。

在一特定實施例中，該方法係用於預防缺血/再灌注損傷。在一特定實施例中，在缺血發作之前投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物。在一特定實施例中，在可發生心肌缺血之程序(例如血管成形術或手術，例如冠狀動脈旁路移植手術)之前投與本揭示內容之醫藥組合物。在一特定實施例中，在缺血之後但在再灌注之前投與本揭示內容之醫藥組合物。在一特定實施例中，在缺血及再灌注之後投與本揭示內容之醫藥組合物。

在另一實施例中，可向處於缺血事件之風險下之患者投與本揭示內容之醫藥組合物。在一特定實施例中，向處於未來缺血事件之風險下但並無當前缺血證據之患者投與本揭示內容之醫藥組合物。可藉由業內已知之任一方法來確定患者是否處於缺血事件之風險下，例如藉由檢驗患者或患者病史。在一特定實施例中，患者具有先前缺血事件。因此，患者可處於第一或後續缺血事件之風險下。處於缺血事件之風險下之患者之實例包含具有以下狀況的患者：已知高膽固醇血症、與缺血有關之EKG變化(例如在適當臨床背景中之具峰或倒立T波或ST段升高或降低)、並非與活動性缺血有關之異常EKG、升高之CKMB、缺血臨床證據(例如壓榨性胸骨下胸痛或臂痛、呼吸短促及/或發汗)、心肌梗塞(「MI」)先前病史、升高之血清膽固醇、久坐生活方式、部分冠狀動脈阻塞之血管造影證據、心肌損害之超聲心動圖證據或未來缺血事件風險之任一其他證據。缺血事件之實例包含但不限於MI及神經血管缺血(例如腦血管意外(「CVA」))。

在另一實施例中，治療個體係擬移植器官。在一特定實施例中，可在移植接受者中再灌注器官之前投與本揭示內容之醫藥組合物。在一特定實施例中，可在(例如)經由在器官取出過程中使用之灌注插管自予體取出器官之前投與本揭示內容之醫藥組合物。若器官予體係活予體(例如腎臟予體)，則可將本揭示內容之化合物或醫藥組合

物投與器官予體。在一特定實施例中，藉由將器官儲存於包括本揭示內容之化合物或醫藥組合物之溶液中來投與該化合物或醫藥組合物。舉例而言，本揭示內容之化合物或醫藥組合物可包含於器官保存溶液(例如University of Wisconsin (「UW」)溶液，其係包括羥乙基澱粉之實質上不含乙二醇、氯乙烯醇及丙酮之溶液)中(參見美國專利第4,798,824號)。在一特定實施例中，投與本揭示內容之醫藥組合物，從而在移植器官之接受者中再灌注後減小器官組織之缺血/再灌注損傷。在一特定實施例中，該方法減小風險組織中之組織壞死(梗塞大小)。

缺血/再灌注損傷可損害除彼等心肌組織外之組織且所揭示標的物涵蓋治療或預防該損害之方法。在各種實施例中，缺血/再灌注損傷係非心肌性。在特定實施例中，該方法減小腦、肝、腸管、腎臟、腸或除心肌外之任一身體部分之組織中來自缺血/再灌注之損傷。在另一實施例中，患者處於該損傷之風險下。選擇處於非心肌性缺血之風險下之人員可包含測定用於評價心肌缺血風險之指示劑。然而，其他因素可指示其他組織中之缺血/再灌注風險。舉例而言，手術患者通常經歷手術相關性缺血。因此，意欲進行手術之患者可視為處於缺血事件之風險下。下列中風風險因素(或該等風險因素之子組)可證實患者之腦組織缺血風險：高血壓、吸煙、頸動脈狹窄、體力活動缺乏、糖尿病、高脂血症、短暫性缺血發作、心房顫動、CAD、CHF、陳舊性MI、具有附壁血栓之左心室功能障礙及二尖瓣狹窄。Ingall, *Postgrad. Med.* 107(6):34-50 (2000)。另外，老人中未治療感染性腹瀉之併發症可包含心肌、腎臟、腦血管及腸缺血。 Slotwiner-Nie等人， *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* 30(3):625-635 (2001)。另一選擇為，可基於關於腸、腎臟及/或肝缺血疾病之風險因素來選擇患者。舉例而言，在處於低血壓性發作(例如手術血液損失)之風險下之老年

患者中開始治療。因此，呈現此一適應症之患者可視為處於缺血事件之風險下。在另一實施例中，患者患有本文所列示病狀中之任一者或多者，例如糖尿病及高血壓。其他可導致缺血之病狀(例如腦動靜脈畸形)可證實患者之缺血事件風險。

3.5.2 肺高血壓

在另一實施例中，可使用本揭示內容之化合物或醫藥組合物來預防肺高血壓或延遲其發作及/或發生。在一該實施例中，可使用本揭示內容之化合物或醫藥組合物來預防肺動脈高血壓(「PAH」)或延遲其發作及/或發生。

在另一實施例中，所揭示標的物提供減小平均肺動脈壓(「MPAP」)之方法，其包括向有需要之患者投與有效量之本文所揭示之化合物或醫藥組合物。在另一實施例中，MPAP減小至多約50%。在另一實施例中，MPAP減小至多約25%。在另一實施例中，MPAP減小至多約20%。在另一實施例中，MPAP減小至多約15%。在另一實施例中，MPAP減小至多10%。在另一實施例中，MPAP減小至多約5%。在另一實施例中，將MPAP自約12 mmHg減小至約16 mmHg。在另一實施例中，將MPAP減小至約15 mmHg。

3.6 投與模式、方案及劑量值

可經由非經腸(例如皮下、肌內、靜脈內或皮內)投與來投與本揭示內容之化合物及醫藥組合物。在某些實施例中，藉由靜脈內輸注來投與化合物或醫藥組合物。在其他實施例中，可藉由經口投與來投與本揭示內容之化合物及醫藥組合物。

在投與包括本揭示內容之化合物之醫藥組合物時，基於活性醫藥成份之量(亦即醫藥組合物中存在之本揭示內容化合物之量)來表示劑量。

在各種實施例(包含各種經口投與實施例)中，根據基於重量之日

投藥方案以單一日劑量(「QD」)或多個分開劑量來投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物，例如以每天兩次(「BID」)、每天3次(「TID」)或每天四次(「QID」)之形式投與。

在某些實施例中，以以下劑量投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物：至少約0.5 mg/kg/d、至少約0.75 mg/kg/d、至少約1.0 mg/kg/d、至少約1.5 mg/kg/d、至少約2 mg/kg/d、至少約2.5 mg/kg/d、至少約3 mg/kg/d、至少約4 mg/kg/d、至少約5 mg/kg/d、至少約7.5 mg/kg/d、至少約10 mg/kg/d、至少約12.5 mg/kg/d、至少約15 mg/kg/d、至少約17.5 mg/kg/d、至少約20 mg/kg/d、至少約25 mg/kg/d、至少約30 mg/kg/d、至少約35 mg/kg/d、至少約40 mg/kg/d、至少約45 mg/kg/d、至少約50 mg/kg/d、至少約60 mg/kg/d、至少約70 mg/kg/d、至少約80 mg/kg/d、至少約90 mg/kg/d或至少約100 mg/kg/d。

在某些實施例中，以以下劑量投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物：不高於約100 mg/kg/d、不高於約100 mg/kg/d、不高於約90 mg/kg/d、不高於約80 mg/kg/d、不高於約80 mg/kg/d、不高於約75 mg/kg/d、不高於約70 mg/kg/d、不高於約60 mg/kg/d、不高於約50 mg/kg/d、不高於約45 mg/kg/d、不高於約40 mg/kg/d、不高於約35 mg/kg/d、不高於約30 mg/kg/d。

在各種實施例中，劑量為約0.001 mg/kg/d至約10,000 mg/kg/d。在某些實施例中，劑量為約0.01 mg/kg/d至約1,000 mg/kg/d。在某些實施例中，劑量為約0.01 mg/kg/d至約100 mg/kg/d。在某些實施例中，劑量為約0.01 mg/kg/d至約10 mg/kg/d。在某些實施例中，劑量為約0.1 mg/kg/d至約1 mg/kg/d。在某些實施例中，劑量小於約1 g/kg/d。

在某些實施例中，以如下劑量範圍投與本揭示內容之化合物或

醫藥組合物：其中該範圍之下端係約0.1 mg/kg/天至約90 mg/kg/天之任一量且該範圍之上端係約1 mg/kg/天至約100 mg/kg/天之任一量(例如在一系列實施例中為約0.5 mg/kg/天至約2 mg/kg/天且在另一系列實施例中為約5 mg/kg/天至約20 mg/kg/天)。

在特定實施例中，以約3 mg/kg至約30 mg/kg之劑量範圍投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物，且以每天一次、每天兩次或每天三次之形式投與。

在某些實施例中，根據平坦(亦即非基於重量)投藥方案以每天一次或多個分開劑量(例如以每天兩次、每天三次或每天四次之形式投與)來投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物。

在各種實施例中，以以下劑量投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物：至少約0.01克/天(g/d)、至少約0.05 g/d、至少約0.1 g/d、至少約0.5 g/d、至少約1 g/d、至少約1.5 g/d、至少約2.0 g/d、至少約2.5 g/d、至少約3.0 g/d或至少約3.5 g/d。

在各種實施例中，以以下劑量投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物：不高於約5 g/d、不高於約4.5 g/d、不高於約4 g/d、不高於約3.5 g/d、不高於約3 g/d、不高於約2.5 g/d或不高於約2 g/d。

在某些實施例中，以約0.01克/天至約4.0克/天之劑量投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物。在某些實施例中，可以如下劑量範圍投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物：其中該範圍之下端係約0.1 mg/天至約400 mg/天之任一量，且該範圍之上端係約1 mg/天至約4000 mg/天之任一量。在某些實施例中，以約5 mg/天至約100 mg/天之劑量投與化合物或醫藥組合物。在各種實施例中，以約150 mg/天至約500 mg/天之劑量投與化合物或醫藥組合物。

可根據患者需要來調節非經腸或經口投與之投藥間隔。對於較長投與間隔而言，可使用延遲釋放或儲積調配物。

對於靜脈內投與而言，劑量可有用地根據單位時間以每單位時間之固定量或每單位時間之基於重量之量的形式來表示。

在各種實施例中，以以下量經靜脈內投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物：至少約0.1 μg/kg/min、至少約0.2 μg/kg/min、至少約0.3 μg/kg/min、至少約0.4 μg/kg/min、至少約0.5 μg/kg/min、至少約1 μg/kg/min、至少約2.5 μg/kg/min、至少約5 μg/kg/min、至少約7.5 μg/kg/min、至少約10 μg/kg/min、至少約11 μg/kg/min、至少約12 μg/kg/min、至少約13 μg/kg/min、至少約14 μg/kg/min、至少約15 μg/kg/min、至少約16 μg/kg/min、至少約17 μg/kg/min、至少約18 μg/kg/min、至少約19 μg/kg/min、至少約20 μg/kg/min、至少約21 μg/kg/min、至少約22 μg/kg/min、至少約23 μg/kg/min、至少約24 μg/kg/min、至少約25 μg/kg/min、至少約26 μg/kg/min、至少約27 μg/kg/min、至少約28 μg/kg/min、至少約29 μg/kg/min、至少約30 μg/kg/min、至少約31 μg/kg/min、至少約32 μg/kg/min、至少約33 μg/kg/min、至少約34 μg/kg/min、至少約35 μg/kg/min、至少約36 μg/kg/min、至少約37 μg/kg/min、至少約38 μg/kg/min、至少約39 μg/kg/min或至少約40 μg/kg/min。

在各種實施例中，以以下量經靜脈內投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物：不高於約100 μg/kg/min、不高於約90 μg/kg/min、不高於約80 μg/kg/min、不高於約70 μg/kg/min、不高於約60 μg/kg/min、不高於約50 μg/kg/min、不高於約49 μg/kg/min、不高於約48 μg/kg/min、不高於約47 μg/kg/min、不高於約46 μg/kg/min、不高於約45 μg/kg/min、不高於約44 μg/kg/min、不高於約43 μg/kg/min、不高於約42 μg/kg/min、不高於約41 μg/kg/min、不高於約40 μg/kg/min、不高於約39 μg/kg/min、不高於約38 μg/kg/min、不高於約37 μg/kg/min、不高於約36 μg/kg/min、不高於約35

μg/kg/min、不高於約34 μg/kg/min、不高於約33 μg/kg/min、不高於約32 μg/kg/min、不高於約31 μg/kg/min或不高於約30 μg/kg/min

在一些實施例中，以以下範圍之量經靜脈內投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物：約0.1 μg/kg/min至約100 μg/kg/min、約1 μg/kg/min至約100 μg/kg/min、約2.5 μg/kg/min至約100 μg/kg/min、約5 μg/kg/min至約100 μg/kg/min、約10 μg/kg/min至約100 μg/kg/min、約1.0 μg/kg/min至約80 μg/kg/min、約10.0 μg/kg/min至約70 μg/kg/min、約20 μg/kg/min至約60 μg/kg/min、約15 μg/kg/min至約50 μg/kg/min、約0.01 μg/kg/min至約1.0 μg/kg/min、約0.01 μg/kg/min至約10 μg/kg/min、約0.1 μg/kg/min至約1.0 μg/kg/min、約0.1 μg/kg/min至約10 μg/kg/min、約1.0 μg/kg/min至約5 μg/kg/min、約70 μg/kg/min至約100 μg/kg/min或約80 μg/kg/min至約90 μg/kg/min。

在特定實施例中，以以下範圍之量經靜脈內投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物：約10 μg/kg/min至約50 μg/kg/min、約20 μg/kg/min至約40 μg/kg/min、約25 μg/kg/min至約35 μg/kg/min或約30 μg/kg/min至約40 μg/kg/min。在特定實施例中，以約20 μg/kg/min至約30 μg/kg/min之量經靜脈內投與本揭示內容之化合物或醫藥組合物。

如本文所揭示之化合物或醫藥組合物可在投與其他治療劑之前、實質上同時或在之後投與。投與方案可包含使用其他治療劑預治療及/或共投與。在該情形下，化合物或醫藥組合物及其他治療劑可同時、單獨或依序投與。

投與方案之實例包含但不限於：以依序方式投與每一化合物、醫藥組合物或治療劑；及以實質上同時方式(例如以單一單位劑型)或以多個用於每一化合物、醫藥組合物或治療劑之單獨單位劑型共投與每一化合物、醫藥組合物或治療劑。

彼等熟習此項技術者應瞭解，「有效量」或「劑量」（「劑量值」)取決於各種因素，例如所選擇之特定投與模式、投與方案、化合物及醫藥組合物以及所治療之特定病狀及患者。舉例而言，適當劑量值可端視以下因素有所變化：所採用之具體化合物或醫藥組合物之活性、分泌速率及毒性可能；所治療患者之年齡、體重、總體健康狀況、性別及飲食；投與頻率；共投與之其他治療劑；及病狀之類型及嚴重程度。

3.7 包括化合物或醫藥組合物之套組

本揭示內容提供包括本文所揭示之化合物或醫藥組合物之套組。在一特定實施例中，套組包括本文所揭示之化合物或醫藥組合物(各自呈乾燥形式)及醫藥上可接受之液體稀釋劑。

在特定實施例中，呈乾燥形式之化合物或呈乾燥形式之醫藥組合物含有約2.0重量%或更少水、約1.5重量%或更少水、約1.0重量%或更少水、約0.5重量%或更少水、約0.3重量%或更少水、約0.2重量%或更少水、約0.1重量%或更少水、約0.05重量%或更少水、約0.03重量%或更少水或約0.01重量%或更少水。

業內已知醫藥上可接受之液體稀釋劑且包含但不限於無菌水、鹽水溶液、右旋糖水溶液、甘油、甘油溶液及諸如此類。適宜液體稀釋劑之其他實例揭示於Nairn,「Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts」，第721-752頁，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版(Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000)中。

在一實施例中，套組進一步包括使用化合物或醫藥組合物之說明書。說明書可呈任一適當形式，例如書面或電子形式。在另一實施例中，說明書可為書面說明書。在另一實施例中，說明書含於電子儲存介質(例如磁盤或光盤)中。在另一實施例中，說明書包含關於化合

物或醫藥組合物及將化合物或醫藥組合物投與患者之方式之資訊。在另一實施例中，說明書係關於本文所揭示之使用方法(例如治療、預防選自心血管疾病、缺血/再灌注損傷、肺高血壓及其他對硝醯基療法具有反應之病狀之病狀及/或延遲其發作及/或發生)。

在另一實施例中，套組進一步包括適宜封裝。在套組包括一種以上之化合物或醫藥組合物之情形下，可將化合物或醫藥組合物耐心地封裝於單獨容器中，或組合於一個容器(在交叉反應性及儲架壽命允許時)中。

若關於所繪示化學結構與化學名稱之一致性有疑問，則應以化學名稱為準。

4. 實例

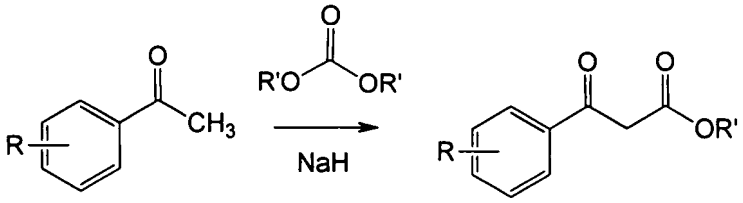
呈現下列實例以用於闡釋性目的且不應用於限制所揭示標的物之範圍。

4.1 吡唑啉酮衍生物化合物之合成

可根據下文所揭示之方法或藉由業內已知程序來製備本文所揭示之化合物。用於反應之起始材料可購得或可藉由已知程序或其明顯修改製得。舉例而言，一些起始材料可購自商業供應商，例如Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)。其他起始材料可藉由揭示於諸如以下標準參考文件中之程序或其明顯修改製得：*March's Advanced Organic Chemistry* (John Wiley and Sons)及*Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH出版社)。

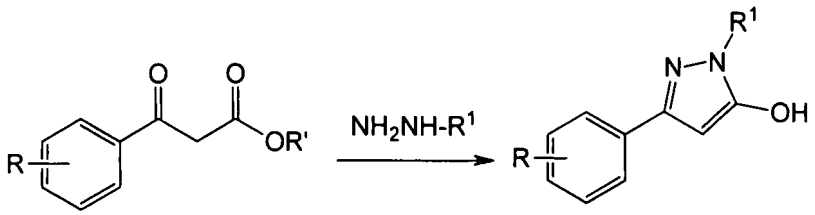
在實例(該等實例出現於一般方法之後)中所揭示化合物合成之具體步驟中採用下列「一般方法」。在貫穿一般方法中，「R」代表可在具體合成中存在於苯基上之一或多個苯基取代基，「R' 」係(C_1-C_4)烷基，且「R" 」係(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、-NH_2、-N(H)-(C_1-C_6)烷基或-N-[(C_1-C_6)烷基]$_2$。

一般方法1：β-酮酯合成



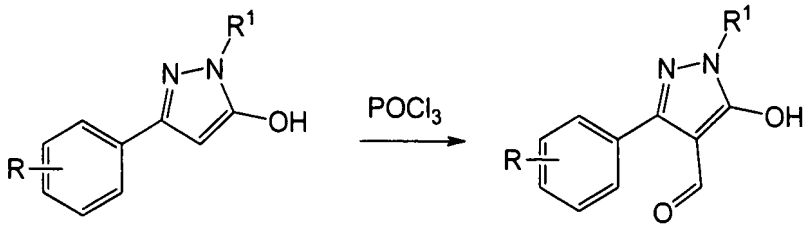
向存於THF (10體積)中之苯乙酮(1當量)之溶液中添加碳酸二烷基酯(2當量)及NaH (60%，2當量)。將溶液加熱至回流保持17小時，然後藉助冰浴冷卻至0℃。使用36% HCl將暗褐色混合物小心酸化至pH 4並過濾以去除無機雜質。將濾液傾倒至大量水(50體積)中並使用乙酸乙酯(3 × 10體積)萃取。使用鹽水(15體積)洗滌合併之萃取物，藉由硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。視需要，然後經由標準方法純化產物。

一般方法2：吡唑啉酮合成



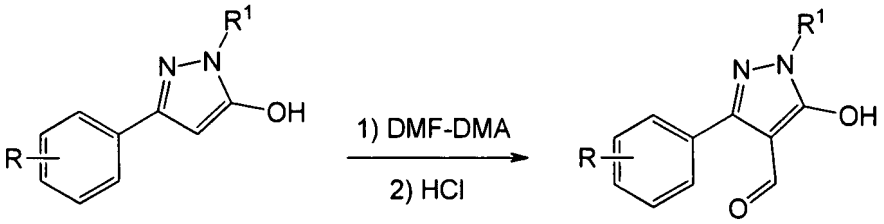
在攪拌下，向存於乙醇(5體積)中之來自一般方法1之β-酮酯(1當量)之溶液中添加(C_1-C_6)烷基-、經取代苯基-或未經取代之苯基-肼(例如甲基肼) (1.1當量)。將反應液加熱至回流直至分析展示起始材料實質上完全消耗為止(約3小時)。將反應液冷卻至約25℃之溫度且藉由過濾收集所形成固體，使用冷乙醇(2體積)洗滌，並在減壓下乾燥。另一選擇為，在濃縮之後，可藉由層析(例如藉由矽膠管柱層析)分離化合物。

一般方法3：藉由製程A進行甲醯化



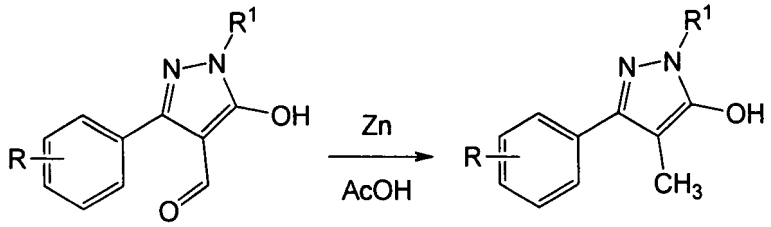
向存於二甲基甲醯胺(「DMF」，2體積)中之來自一般方法2之吡唑啉酮(1當量)之溶液中添加磷醯氯(0.7當量)且將反應混合物加熱至65℃直至藉由LC-MS測得起始材料實質上完全消耗為止。使用水(5體積)稀釋混合物並在約25℃之溫度下靜置直至固體發生沈澱為止(在約12-72小時內)。過濾沈澱物，隨後使用水洗滌(直至溶液pH為中性為止)以提供期望醛，在約40℃及減壓下乾燥。

一般方法4：藉由製程B進行甲醯化



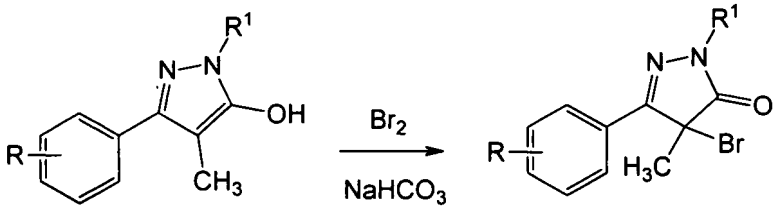
將來自一般方法2之吡唑啉酮(1當量)溶於1,1-二甲氧基-*N*,*N*-二甲基甲胺(「DMF-DMA」) (6.5當量)中並在約25℃之溫度下攪拌直至分析展示起始材料實質上完全消耗為止(在約1-4小時內)，然後在減壓下濃縮混合物。在下一步驟中，使用6M HCl (10體積)處理濃縮液並攪拌18小時或直至藉由LC-MS觀察起始材料實質上完全消耗為止。藉由過濾收集所得固體，使用水等分試樣洗滌，然後在約40℃及減壓下乾燥。

一般方法5：還原



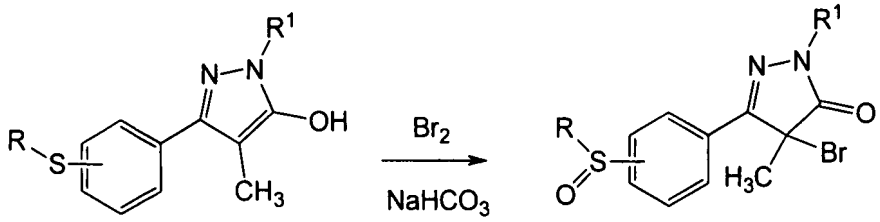
將來自一般方法3或4之甲醯化吡唑啉酮(1當量)及粉末狀鋅(10當量)之乙酸(8體積)懸浮液加熱至約65℃保持約5.5小時或直至達成起始材料實質上完全消耗為止，如藉由LC-MS所測定。藉由過濾去除鋅且在減壓下去除溶劑以提供經乙酸污染之化合物。藉由使用甲苯、庚烷及甲醇研磨來去除乙酸。

一般方法6：藉由製程A進行溴化



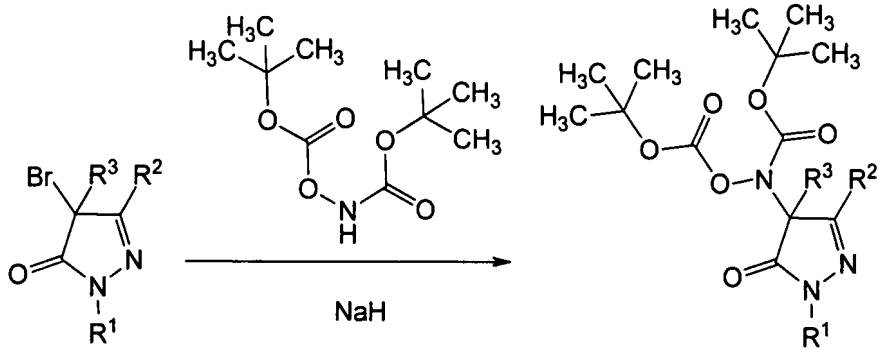
向存於二氯甲烷(「DCM」):水(1:1，50體積)中之來自一般方法5之經還原吡唑啉酮(1當量)之溶液中添加碳酸氫鈉(1當量)。劇烈攪拌雙相反應混合物，同時逐滴添加溴(1當量)。繼續攪拌約5分鐘，然後將反應混合物轉移至分液漏斗中並振盪直至得到澄清、無色水層為止。去除有機層，藉由硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供溴化產物。

一般方法7：藉由製程B進行溴化



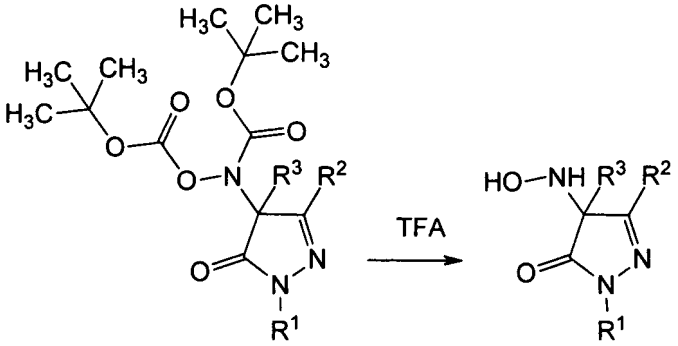
向存於DCM (「DCM」):水(1:1，50體積)中之來自一般方法5之經還原吡唑啉酮(1當量)之溶液中添加碳酸氫鈉(2當量)。劇烈攪拌雙相反應混合物，同時逐滴添加溴(2當量)。繼續攪拌約5分鐘，然後將反應混合物轉移至分液漏斗中並振盪直至得到澄清、無色水層為止。去除有機層，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供溴化產物。

一般方法8：溴置換



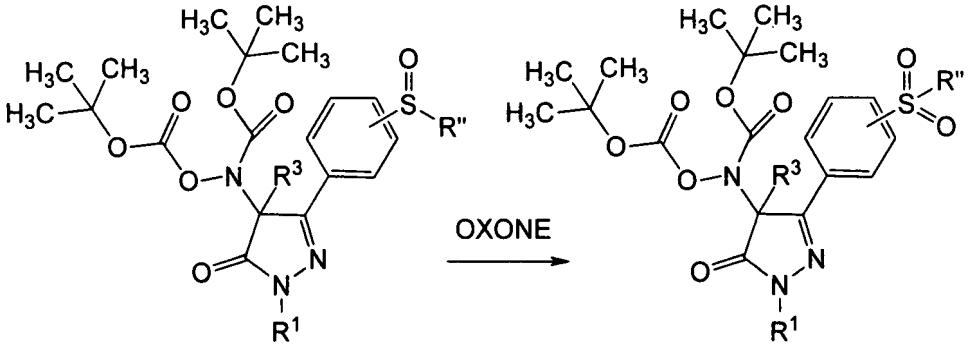
向存於DMF (5體積)中之*N,O*-二-BOC-羥基胺(1當量)之溶液中添加氫化鈉(1.2當量，60%分散液)。將反應混合物靜置約1小時，然後添加存於DMF (5體積)中之溴化吡唑啉酮(例如一般方法6或7中所合成之溴化吡唑啉酮) (1當量)之溶液。繼續攪拌直至達成溴化物實質上完全消耗為止(在約1-24小時內)，如藉由LC-MS所測定。使用二乙醚(30體積)稀釋混合物，使用氯化銨(1 × 20體積)洗滌，使用水(3 × 30體積)洗滌，並使用鹽水(2 × 30體積)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥有機部分，過濾，並在減壓下濃縮。視需要，藉由使用庚烷:乙酸乙酯梯度洗脫之矽膠管柱層析實施純化。

一般方法9：去保護



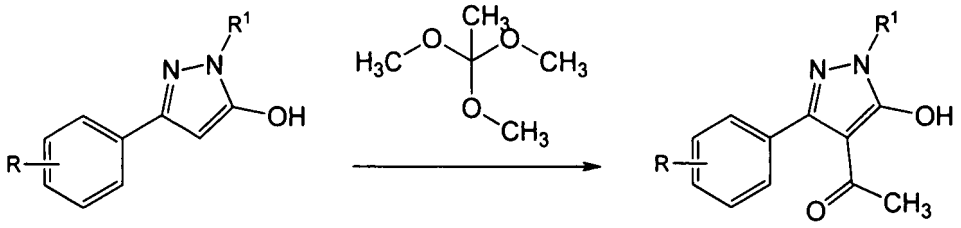
向存於DCM (10體積)中之來自一般方法8之雙-BOC吡唑啉酮衍生物(1當量)之溶液中添加三氟乙酸(「TFA」，10當量)。在約25℃之溫度下攪拌反應混合物直至達成起始材料實質上完全消耗為止，如藉由LC-MS所測定。在減壓下去除溶劑且視需要，藉由標準方法(包含矽膠管柱層析或反相HPLC)純化產物。

一般方法10：烷基亞磺醯基氧化



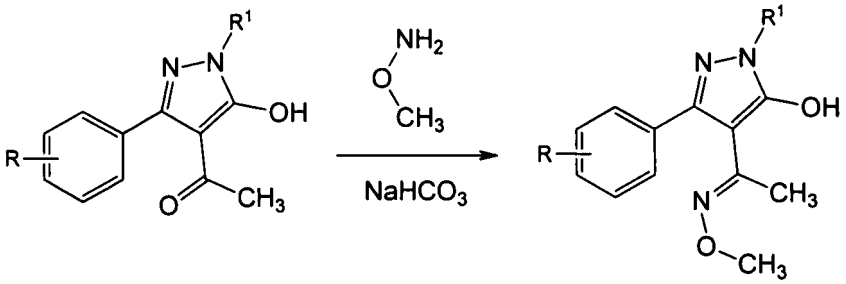
在約25℃之溫度下，向存於二噁烷:水(1:1, 10體積)中之來自一般方法8之經(C_1-C_6)烷基亞磺醯基苯取代之雙-BOC吡唑啉酮衍生物(1當量)之溶液中逐份添加過硫酸氫鉀化合物OXONE (CAS編號：70693-62-8，2當量)。將反應混合物在約25℃之溫度下攪拌約16小時，然後過濾混合物且濃縮濾液以去除有機溶劑。將有機溶劑萃取至乙酸乙酯(2 × 10體積)中，合併有機部分，使用水(10體積)洗滌，使用鹽水(10體積)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下去除溶劑以提供產物，視需要，藉由標準方法純化產物。

一般方法11：乙酸酯形成



根據Janin等人，「Methyl orthocarboxylates as methylating agents of heterocycles」*Eur. J. Org. Chem.* 2002(11):1763-1769中所揭示之方法來實施合成。將來自一般方法2之吡唑啉酮(1當量)及1,1,1-三甲氧基乙烷(1.5當量)之混合物回流約2小時。在減壓下濃縮溶液並將殘餘物傾倒至冰水中。過濾所得固體，使用少量冰水(3體積)洗滌，並在烘箱中乾燥。

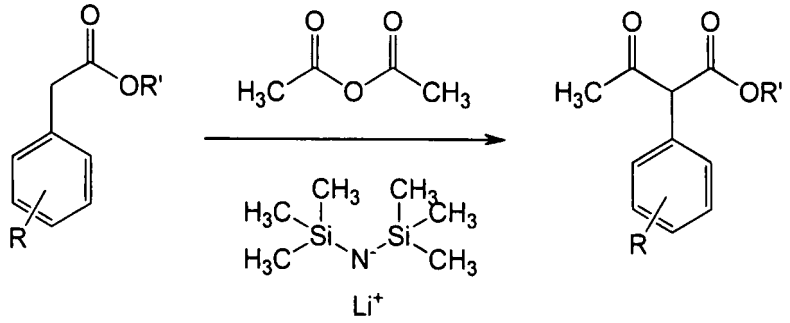
一般方法12：肟形成



向存於甲醇(10體積)中之來自一般方法11之乙酸酯(1當量)之溶液中添加*O*-甲基羥基胺HCl (1當量)及碳酸氫鈉(1當量)。將反應混合物加熱至回流保持約1小時(或直至反應實質上完成為止，如藉由LC-MS

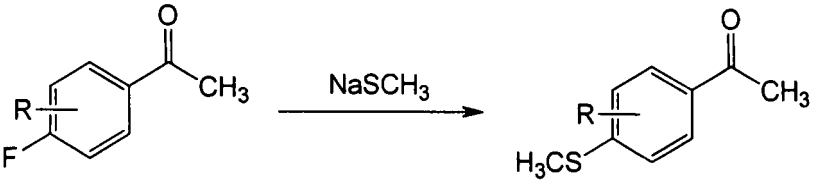
所測定)，然後冷卻至約25℃之溫度。在減壓下濃縮混合物，再溶於DCM中，過濾，並在減壓下濃縮。將產物直接用於後續步驟中或在其用於後續步驟中之前藉由使用庚烷:乙酸乙酯梯度洗脫之管柱層析實施層析。

一般方法13：苯基丁酸酯合成



在約-78℃之溫度下(乾冰-丙酮浴)於燒瓶中，向存於THF (10體積)中之苯基乙酸烷基酯(1當量)之溶液中添加存於THF中之1M 1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷-2-化鋰(2當量)。將反應混合物在約-78℃下攪拌約20分鐘。迅速添加乙酸酐(1當量)，自乾冰-丙酮浴取出燒瓶並置於使其升溫至約0℃之冰-水浴中，並攪拌直至達成起始材料實質上完全消耗為止，如藉由LC-MS所測定。使用氯化銨溶液(10體積)將混合物驟冷且將產物萃取至乙酸乙酯(3 × 10體積)中。合併乙酸乙酯層，藉由硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供產物，藉由使用0-100%乙酸乙酯:庚烷梯度洗脫之矽膠管柱層析實施層析。

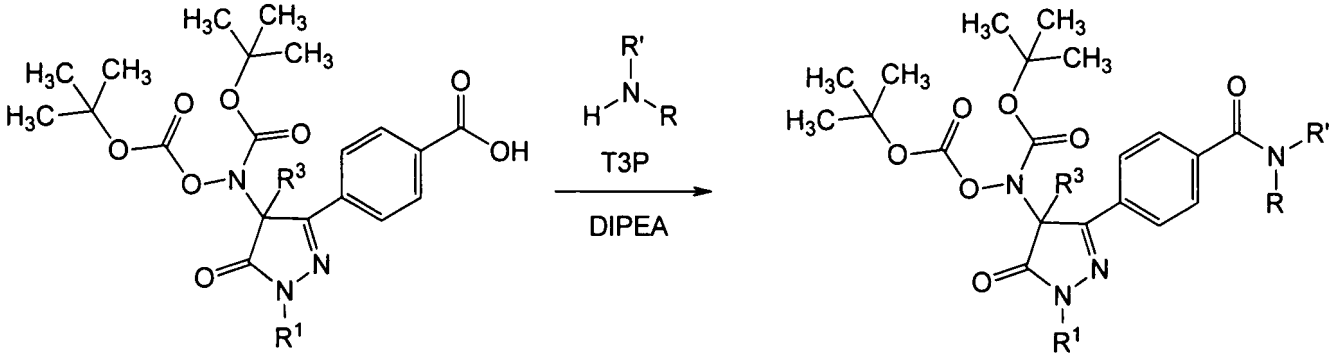
一般方法14：使用甲基硫醚之氟置換



在約0℃下，向存於DMF (10體積)中之4-氟苯乙酮(1當量)之溶液中添加甲硫醇鈉(1.1當量)並將反應混合物攪拌約40分鐘(或直至實質上完成為止，如藉由LC-MS所測定)。向混合物中添加水(25體積)且將產物萃取至二乙醚(3 × 10體積)中。合併二乙醚層，藉由硫酸鎂乾

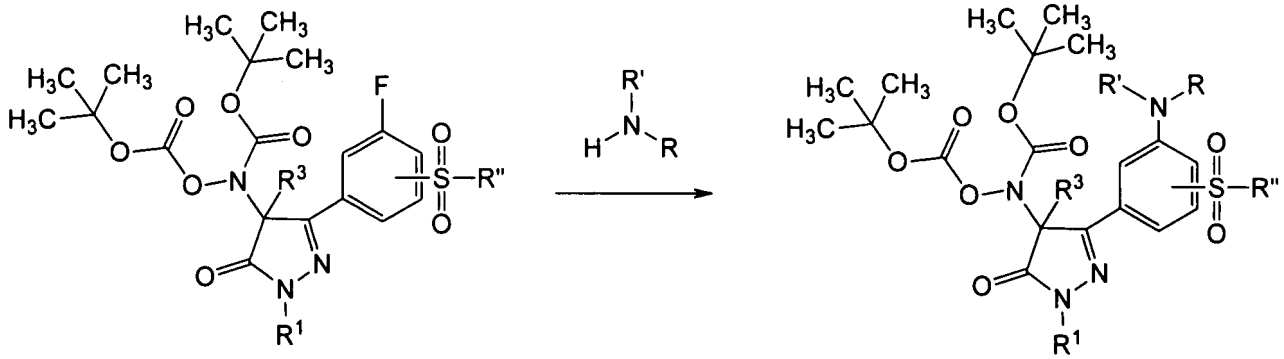
燥，過濾，並在減壓下濃縮。然後將產物直接用於後續步驟中或在其用於後續步驟中之前藉由標準方法純化。

一般方法15：醯胺偶合



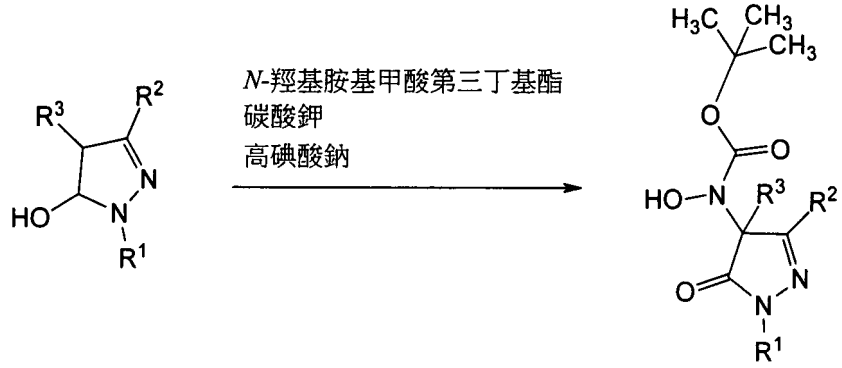
向存於THF (10體積)中之甲酸(1當量)之溶液中添加胺(1.1當量)、二異丙基乙基胺(「DIPEA」；2.5當量)及存於乙酸乙酯中之丙基膦酸酐(「T3P」)之50%溶液(2當量)。在約25℃之溫度下攪拌反應混合物直至實質上完成為止，如藉由LC-MS所測定。添加水(15體積)且將產物萃取至乙酸乙酯(2 × 10體積)中。藉由硫酸鎂乾燥合併之有機層，過濾並在減壓下濃縮以提供產物，使用標準方法純化。

一般方法16：親核芳族取代



向存於乙腈(6.7體積)中之3-氟-苯基吡唑啉酮(1當量)之溶液中添加胺且在約80℃下攪拌反應混合物直至實質上完成為止(約17小時)，如藉由LC-MS所測定。將反應混合物冷卻至約25℃之溫度且添加乙酸乙酯(33體積)。分離水層並使用其他部分之乙酸乙酯(3 × 33體積)再萃取。使用水(2 × 33體積)洗滌合併之有機層，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供產物，直接使用產物或使用矽膠層析純化。

一般方法17：亞硝基羥醛



向存於乙醇(28體積)及水(28體積)中之吡唑啉酮(1當量)之溶液中添加*N*-羥基胺基甲酸第三丁基酯(1.2當量)及碳酸鉀(0.35當量)。添加高碘酸鈉(1.2當量)且將反應混合物在約25℃之溫度下攪拌30分鐘。以30分鐘間隔添加額外等分試樣之*N*-羥基胺基甲酸第三丁基酯(1.2-3.6當量)及高碘酸鈉(1.2-3.6當量)直至反應完成為止，如藉由LC-MS所測定。藉由過濾去除白色固體並在減壓下濃縮所得濾液。然後直接使用產物或使用標準方法純化。

實例1：化合物1 [5-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

1.1 5-(4-氯苯基)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮

根據一般方法2自3-(4-氯苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(15 g, 70.55 mmol)來合成5-(4-氯苯基)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮以提供灰白色固體形式之標題化合物(12 g，產率為66%)。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.13 (s, 1H), 7.85-7.60 (m, 2H), 7.39 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.55 (s, 3H)。

1.2 3-(4-氯苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自5-(4-氯苯基)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮(12 g, 57.51 mmol)來合成3-(4-氯苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛以提供橙色固體形式之標題化合物(11.5 g，產率為80%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.76 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.44 (d,

J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.71 (s, 3H)。

1.3 3-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-(4-氯苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(11.0 g, 41.83 mmol)來合成3-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇以提供褐色固體形式之標題化合物，其直接用於下一步驟中(產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.58 min, $[M+H]^+$=223。

1.4 4-溴-3-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇(12.2 g, 43.28 mmol)來合成4-溴-3-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供褐色油狀物形式之標題化合物(14 g，產率為81%)。LC-MS: t_R=2.14 min, $[M+H]^+$=302.8。

1.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自相應溴化物(14 g, 35.28 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用20%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供黃色固體形式之標題化合物(17.2 g，產率為75%)。LC-MS: t_R=2.53 min, $[M+Na]^+$=476.01。

1.6 3-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(17.2 g, 26.52 mmol)來合成3-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用30-70%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠管柱層析實施層析以獲得黃色固體，使用DCM:庚烷(1:5體積:體積)洗滌以提供灰白色固體形式之標題化合物(3.0g，產率為42%)。LC-MS: t_R=1.68 min, $[M+H]^+$=253.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.06 (d,

J=8.6 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)。

實例2：化合物2 [5-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

2.1 3-(2-氯苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自3-(2-氯苯基)-3-側氧基丙酸甲酯來合成3-(2-氯苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。在減壓下濃縮在過濾產物之後回收之濾液直至進一步發生沈澱為止。分離此固體，使用甲醇洗滌並與主要批料合併。重複該過程一次以上以提供白色固體形式之標題化合物(10.82 g，產率為55%)。LC-MS: t_R=1.48 min, $[M+H]^+$=209。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.75 (dd, *J*=7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.58 (s, 3H)。

2.2 5-(2-氯苯基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-(2-氯苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成5-(2-氯苯基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛(11.42 g，產率為83%)。LC-MS: t_R=1.43 min, $[M+H]^+$=237/239。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.53 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.38 (dd, *J*=6.5, 1.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H)。

2.3 3-(2-氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇。

根據一般方法5自5-(2-氯苯基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成3-(2-氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇(12.4 g，產率為86%，含有21.9%乙酸)。LC-MS: t_R=1.46 min, $[M+H]^+$=223/225。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.49 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。

2.4 4-溴-3-(2-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6使用2.2當量之碳酸氫鈉自3-(2-氯苯基)-1,4-二甲

基-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-(2-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(12.3 g，產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.34 min, $[M+H]^+$=301/303。

2.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(2-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-45%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供黃色發泡體形式之標題化合物(8.2 g，產率為36%)。LC-MS: t_R=2.32 min, $[M+Na]^+$=476/478。

2.6 3-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在50%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供淺黃色固體形式之標題化合物(3.17 g，產率為84%)。LC-MS: t_R=1.51 min, $[M+H]^+$=254/256。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.91 (dd, *J*=7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (dd, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

實例3：化合物3 [5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

3.1 5-(2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡咯-3-酮

根據一般方法2自3-(2-氟苯基)-3-側氧基丙酸乙酯來合成5-(2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡咯-3-酮。在70℃下攪拌2小時之後，在減壓下濃縮反應混合物且將所獲得黃色固體在DCM:庚烷(15 mL，1:2

體積:體積)中製成漿液。過濾固體，使用庚烷(30 mL)沖洗並在減壓下乾燥以提供灰白色固體形式之標題化合物(4.43 g，產率為85%)。LC-MS: t_R=1.44 min, $[M+H]^+$ =192。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.87 (td, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 5.73 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H)。

3.2 5-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自5-(2-氟苯基)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡咯-3-酮來合成5-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛(3.75 g，產率為81%)。LC-MS: t_R=1.43 min, $[M+H]^+$ =221。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.59 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.54-7.39 (m, 2H), 7.35-7.17 (m, 2H), 3.61 (s, 3H)。

3.3 3-(2-氟苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-(2-氟苯基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成3-(2-氟苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇(3.66 g，產率為106%)。LC-MS: t_R=1.44 min, $[M+H]^+$ =207。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.49-7.30 (m, 2H), 7.28-7.13 (m, 2H), 3.51 (s, 4H), 1.77 (s, 3H)。

3.4 4-溴-3-(2-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(2-氟苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-(2-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且直接用於下一步驟中(假設產率為100%)。LC-MS: t_R=1.99 min, $[M+H]^+$=285/287。

3.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(2-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由矽膠管柱

層析(存於庚烷中之乙酸乙酯)實施層析以提供黃色油狀物形式之標題化合物(2.78 g，產率為38%)。LC-MS: t_R=2.37 min, $[M+Na]^+$=460。

3.6 3-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。將殘餘物溶於DCM (40 mL)中並使用水(2 × 40 mL)洗滌。分離DCM層，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色固體形式之標題化合物(1.02 g，產率為68%)。LC-MS: t_R=1.45 min, $[M+H]^+$=238。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.18 (td, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.58-7.42 (m, 1H), 7.37-7.19 (m, 2H), 6.44 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。

實例4：化合物4 [4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

4.1 1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-側氧基-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙酸酯(5.79 g, 23.52 mmol)來合成1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇以提供灰白色固體形式之標題化合物(5.3 g，產率為80%) LC-MS: t_R=1.19 min, $[M+H]^+$=242.95。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.84-7.61 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.43 (s, 3H)。

4.2 5-羥基-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇(5.3 g, 21.45 mmol)來合成5-羥基-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛以提供灰白色固體形式之標題化合物(5.46 g，產率為82%) LC-MS: t_R=1.18 min, $[M+H]^+$=271。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.74 (s, 1H), 8.14-7.94 (m, 2H), 7.84-7.69 (m, 2H), 3.64 (s,

3H)。

4.3 1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛(5.3 g, 17.06 mmol)來合成1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇以提供橙色固體形式之標題化合物(產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.15 min, $[M+H]^+$ =257。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.91-7.68 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

4.4 4-溴-3-(4-三氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇(2.0 g, 6.79 mmol)來合成4-溴-3-(4-三氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供褐色油狀物形式之標題化合物(2.8 g，產率為86%)並直接用於下一步驟中。

4.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(4-三氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(2.8 g, 5.84 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用10-30%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供灰白色固體形式之標題化合物(1.6 g，產率為38%) LC-MS: t_R=1.54 min, $[M+Na]^+$ =510。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.40-8.23 (m, 1H), 8.02-7.78 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.61-1.47 (m, 12H), 1.23 (s, 9H)。

4.6 4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-溴-1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.6 g, 2.62 mmol)來合成4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-

(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用30-70%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠管柱層析實施層析以獲得黃色固體，使用DCM:庚烷(1:9體積:體積)洗滌以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.44 g，產率為56%) LC-MS: t_R=1.21 min, $[M+H]^+$ =288。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.38-8.14 (m, 2H), 7.96-7.73 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

實例5：化合物5 [5-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

5.1 3-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-(4-氟苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(2.1 g, 10.7 mmol)來合成3-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇以提供灰白色固體形式之標題化合物(2.14 g，產率為91%)。LC-MS: t_R=1.49 min, $[M+H]^+$ =192。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.71 (dd, *J*=8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.16 (t, *J*=8.9 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.54 (s, 3H)。

5.2 3-(4-氟苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇(2.1 g, 10.82 mmol)來合成3-(4-氟苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛以提供橙色固體形式之標題化合物(2.01 g，產率為44%) LC-MS: t_R=1.47 min, $[M+H]^+$ =220。

5.3 3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-(4-氟苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(2.01 g, 9.13 mmol)來合成3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇以提供黃色固體形式之標題化合物(1.91 g，產率為93%)。LC-MS: t_R=1.43 min, $[M+H]^+$ =206。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.68-7.50 (m, 2H), 7.20 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

5.4 4-溴-3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇(1.5 g, 6.67 mmol)來合成4-溴-3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供褐色油狀物形式之標題化合物(1.63 g，產率為73%)。LC-MS: t_R=1.99 min, $[M+H]^+$ =284。

5.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.63 g, 5.72 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色固體形式之標題化合物(1.3 g，產率為37%) LC-MS: t_R=2.41 min, $[M+Na]^+$=460。

5.6 3-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.3 g, 2.97 mmol)來合成3-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.28 g，產率為41%)。LC-MS: t_R=1.53 min, $[M+H]^+$=237。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.17-8.04 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.30 (t, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.50 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。

實例6：化合物6 [4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-4-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

6.1 3-側氧基-2-苯基丁酸甲酯

根據一般方法13自2-苯基乙酸甲酯來合成3-側氧基-2-苯基丁酸甲酯且藉由矽膠管柱層析(存於庚烷中之12%乙酸乙酯)實施層析以提供淺黃色油狀物形式之標題化合物(22 g，產率為50%)。LC-MS: t_R=1.13/1.16 min, $[M+H]^+$ =193。

6.2 5-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮

根據一般方法2自3-側氧基-2-苯基丁酸甲酯來合成5-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮。在起始材料已耗盡後，將反應混合物冷卻至約25℃之溫度。在減壓下去除溶劑以提供油狀物，使用1:3 DCM:庚烷(250 mL)研磨。在減壓下去除DCM以提供白色固體，藉由過濾分離並使用乙酸乙酯洗滌以提供白色固體形式之標題化合物(14.02 g，產率為60%)。LC-MS: t_R=0.93 min, $[M+H]^+$ =189。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.48 (dd, *J*=8.2, 1.1 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

6.3 4-溴-1,3-二甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自5-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮來合成4-溴-1,3-二甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(19.6 g，產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.25 min, $[M+H]^+$ =267/269。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.50-7.31 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

6.4 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1,3-二甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色油狀物形式之標題化合物(33.2 g，產率為79%)。LC-MS: t_R=1.53 min, $[M+Na]^+$ =442。

6.5 4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-90%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供白色固體形式之標題化合物(5.97 g，產率為47%)。LC-MS: t_R=1.44 min, $[M+H]^+$ =220。

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.84 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.27-7.14 (m, 2H), 6.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

實例7：化合物7 [5-(3,5-二甲基苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

7.1 3-(3,5-二甲基苯基)-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-(3,5-二甲基苯基)乙烷-1-酮及碳酸二甲酯來合成3-(3,5-二甲基苯基)-3-側氧基丙酸甲基酯且直接用於合成相應吡唑啉酮(13.0 g，產率為53%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.54 (s, 2H), 7.23 (d, J=0.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.37 (s, 6H)。

7.2 3-(3,5-二甲基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

向存於乙醇(15 mL)中之3-(3,5-二甲基苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(0.5 g, 2.424 mmol)之溶液中依序添加存於乙醇(15 mL)及三乙胺(0.68 mL, 4.489 mmol)中之硫酸甲基二氮烷二鎓鹽(methyldiazanediium sulfate) (0.52 g, 3.637 mmol)之溶液且將所得反應液加熱至80℃保持18小時。然後，在減壓下濃縮反應混合物且將所得固體萃取至乙酸乙酯(60 mL)中並使用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，然後藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由層析使用矽膠管柱層析(使用15-20%乙酸乙酯:己烷洗脫)分離期望化合物以提供白色固體形式之標題化合物(0.07 g，產率為14%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 10.95 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.27 (s, 6H)。

7.3 3-(3,5-二甲基苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-(3,5-二甲基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇來合成3-(3,5-二甲基苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛。該方法在處理

期間不同於一般方法3，此乃因將藉由添加水所形成之橙色黃色沈澱物溶於乙酸乙酯(100 mL)中，使用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取水層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由使用戊烷研磨來分離黃色固體形式之標題化合物(3.3 g，產率為69%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 9.69 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.30 (s, 6H)。

7.4 3-(3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-(3,5-二甲基苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成3-(3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇。該方法在處理期間不同於一般方法5，此乃因將水(50 mL)添加至所形成固體中，藉由添加碳酸氫鈉來鹼化懸浮液，且將吡唑啉酮萃取至乙酸乙酯(3 × 80 mL)中。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾並在減壓下濃縮。藉由使用8-10%乙酸乙酯:己烷洗脫之管柱層析對所得褐色油狀物實施層析以提供灰白色固體形式之標題化合物(2.3 g，產率為74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 9.98 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.98 (s, 3H)。

7.5 4-溴-3-(3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-(3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且未經進一步分析即直接用於下一步驟中(2.2 g，產率為94%)。

7.6 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自相應溴化物來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用7-10%乙酸乙酯:己烷洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供灰白色固體形式之標題化合物(2 g，產率為60%)。^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 7.78 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 1.52 (d, *J*=10.2 Hz, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 9H)。

7.7 3-(3,5-二甲基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-(3,5-二甲基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且使用DCM:戊烷(1:100體積:體積)研磨以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.47 g，產率為43%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 7.68 (s, 2H), 7.62 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.44 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.19 (s, 3H)。

實例8：化合物8 [5-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2-*異丙基*-4-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

8.1 3-(2-氯苯基)-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-(2-氯苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(1 g, 4.7 mmol)來合成3-(2-氯苯基)-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇以提供灰白色固體形式之標題化合物(1.14 g，產率為99%)。LC-MS: t_R=1.76 min, $[M+H]^+$=237。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10.98 (s, 1H), 7.91-7.70 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.33 (qd, *J*=7.3, 1.9 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.61-4.32 (m, 1H), 1.37 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)。

8.2 3-(2-氯苯基)-5-羥基-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-(2-氯苯基)-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇(1.13 g, 4.77 mmol)來合成3-(2-氯苯基)-5-羥基-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醛，在使用水驟冷並靜置48小時之後，使用二乙醚(2 × 30 mL)萃取反應混合物並在減壓下去除溶劑以提供褐色油狀物形式之標題化合物

(1.2g，產率為79%)。LC-MS: t_R=1.82 min, $[M+H]^+$=264。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.53 (s, 1H), 7.60-7.30 (m, 4H), 4.68-4.44 (m, 1H), 1.36 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)。

8.3 3-(2-氯苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-(2-氯苯基)-5-羥基-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醛(1.2 g, 4.13 mmol)來合成3-(2-氯苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇以提供黃色黏性固體形式之標題化合物(1.1 g，產率為97%)。LC-MS: t_R=1.61 min, $[M+H]^+$=250。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.49 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=10.6, 3.8 Hz, 3H), 4.54-4.39 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.33 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)。

8.4 4-溴-3-(2-氯苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(2-氯苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇(1.1 g, 4.39 mmol)來合成4-溴-3-(2-氯苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.4 g，產率為75%)。LC-MS: t_R=2.25 min, $[M+H]^+$=330。

8.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氯苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(2-氯苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.4 g, 4.25 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氯苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色油狀物形式之標題化合物(1.4 g，產率為62%)。LC-MS: t_R=2.57 min, $[M+Na]^+$=504。

8.6 3-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氯苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

來合成3-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.35 g，產率為48%)。LC-MS: t_R=1.79 min, $[M+Na]^+$=281。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.94 (dd, *J*=7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (dd, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 2H), 4.38 (p, *J*=6.7 Hz, 1H), 1.25 (dd, *J*=27.7, 6.7 Hz, 6H), 1.00 (s, 3H)。

實例9：化合物9 [5-(3,5-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

9.1 3-(3,5-二氯苯基)-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-(3,5-二氯苯基)乙烷-1-酮及碳酸二甲酯來合成3-(3,5-二氯苯基)-3-側氧基丙酸甲酯且藉由使用乙酸乙酯:己烷(1:9體積:體積)洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供灰白色固體形式之標題化合物(6.5 g，產率為62%)。LC-MS: t_R=1.14 min, $[M+H]^+$ =248。

9.2 3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

向存於乙醇(50 mL)中之3-(3,5-二氯苯基)-3-側氧基丙酸酯(7.0 g, 28.33 mmol)之溶液中依序添加存於乙醇(15 mL)及三乙胺(7.91 mL, 56.66 mmol)中之硫酸甲基二氮烷二鎓鹽(6.04 g, 42.5 mmol)之溶液且將所得反應液加熱至70℃保持8小時。然後，在減壓下濃縮反應混合物且將所得固體萃取至乙酸乙酯(75 mL)中並使用水(50 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，然後藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供標題化合物(5.0 g，產率為73%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.53 (d, *J*=1.9 Hz, 2H), 7.39 (t, *J*=1.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.55 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H)。

9.3 3-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇來合成3-(3,5-二氯苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛。該方法在處理期間不

同於一般方法3，此乃因將藉由添加水所形成之橙色黃色沈澱物溶於乙酸乙酯(250 mL)中，使用乙酸乙酯(2 × 250 mL)萃取水層，使用水(2 × 50 mL)洗滌合併之有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮並直接用於下一步驟中(3.0 g，產率為54%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.80 (s, 1H), 7.58 (t, *J*=3.5 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J*=6.3, 4.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H)。

9.4 3-(3,5-二氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-(3,5-二氯苯基) -5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成3-(3,5-二氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇。該方法在處理期間不同於一般方法5，此乃因將水(10 mL)添加至所形成固體中，藉由添加碳酸氫鈉來鹼化懸浮液，且將吡唑啉酮萃取至乙酸乙酯(3 × 10 mL)中。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾並在減壓下濃縮(1.3 g，產率為46%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 7.58 (d, *J*=1.9 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

9.5 4-溴-3-(3,5-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(3,5-二氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-(3,5-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且未經進一步分析即直接用於下一步驟中(0.87 g，產率為99%)。

9.6 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,5-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

自4-溴-3-(3,5-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,5-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用乙酸乙酯:己烷(1:1體積:體積)洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供黃色油狀物形式之標題化合物，其直接用於下一步驟中(0.5 g，產率為39%)。

9.7 3-(3,5-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,5-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-(3,5-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由反相HPLC實施層析以提供白色固體形式之標題化合物(0.12 g，產率為40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 7.99 (d, *J*=1.9 Hz, 2H), 7.75 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.71 (t, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

實例10：化合物10 [5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

10.1 3-第三丁基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自4,4-二甲基-3-側氧基戊酸甲酯(8.9 g, 56.26 mmol)來合成3-第三丁基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇以提供灰白色固體形式之標題化合物(8.6 g，產率為99%)。LC-MS: t_R=1.2 min, $[M+H]^+$=155。

10.2 1-(3-第三丁基-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮

根據一般方法11自3-第三丁基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇(4.3 g, 0.03 mol)來合成1-(3-第三丁基-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮且藉由在0-40%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析以提供橙色固體形式之標題化合物(2.46 g，產率為38%)。LC-MS: t_R=1.32 min, $[M+H]^+$=197。

10.3 3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法12自1-(3-第三丁基-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮(2.46 g, 12.54 mmol)來合成3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇以提供褐色油狀物形式之標題化合物(2.1 g，產率為74%)。LC-MS: t_R=1.45 min, $[M+H]^+$=226。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 3.80 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.23

(s, 9H)。

10.4　4-溴-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇(1.4 g, 6.21 mmol)來合成4-溴-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(2.1 g，產率為81%)。LC-MS: t_R=2.13 min, $[M+H]^+$=305。

10.5　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(2.1 g, 5.04 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供橙色油狀物形式之標題化合物(0.9 g，產率為35%)。LC-MS: t_R=2.5 min, $[M+Na]^+$=479。

10.6　3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色油狀物形式之標題化合物(0.104 g，產率為20%)。LC-MS: t_R=1.74 min, $[M+H]^+$=257。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.59 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.23 (s, 9H)。

實例11：化合物11 [4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

11.1　3-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-[4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮(35 g, 210.54 mmol)來合成3-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯。將產物(褐色油狀)在約25℃之溫度下固化約16小時。將固體溶於中最少量乙酸乙酯(70 mL)中，同時藉助加熱槍施加輕微加熱，在完全溶解之後，添加庚烷(100 mL)並將混合物超音波處理30分鐘。過濾固體並在空氣下乾燥以提供灰棕色固體形式之標題化合物(40.7 g，產率為69%)。LC-MS: t_R=1.25 min, $[M+H]^+$=224。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.89-7.85 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。

11.2　1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯(40.7 g, 181.47 mmol)來合成1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇以提供灰白色固體形式之標題化合物(37 g，產率為89%)。LC-MS: t_R=1.1 min, $[M+H]^+$=220。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.99 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

11.3　5-羥基-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇(36.4 g, 160.28 mmol)來合成5-羥基-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛以提供黃色固體形式之標題化合物(42 g，產率為98%)。LC-MS: t_R=1.09 min, $[M+H]^+$=248。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.71 (s, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.51-2.50 (m, 3H)。

11.4　1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-

4-甲醛(43 g, 159.32 mmol)來合成1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇以提供灰白色固體形式之標題化合物(45 g，產率為90%(含有約25%乙酸))。LC-MS: t_R=1.07 min, $[M+H]^+$=234。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.07 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

11.5 4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇(12.35 g, 42.17 mmol)來合成4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(13.9 g，產率為68%)。LC-MS: t_R=1.04 min, $[M+H]^-$ =328。

11.6 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(14 g, 28.92 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色油狀物形式之標題化合物(10.5g，產率為67%)。LC-MS: t_R=1.28 min, $[M+Na]^+$=504。

11.7 4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.37 g, 2.85 mmol)來合成4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之50-100%乙酸乙酯洗脫之管柱層析對產物實施層析(0.62 g，產率為78%)。LC-MS: t_R=1.29 min, $[M+H]^+$=281.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ

ppm: 8.22 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.67 (t, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例12：化合物12 [5-(2-氯-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

12.1 3-(2-氯-4-氟苯基)-3-側氧基丙酸乙酯

根據一般方法1自1-(2-氯-4-氟苯基)乙酮及碳酸二乙酯來合成3-(2-氯-4-氟苯基)-3-側氧基丙酸乙酯且藉由使用庚烷:乙酸乙酯梯度洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供橙色油狀物形式之標題化合物(3.1 g，產率為40%)。LC-MS: t_R=1.98 min, $[M+H]^+$=244.9。

12.2 3-(2-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-(2-氯-4-氟苯基)-3-側氧基丙酸乙酯來合成3-(2-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇且藉由使用庚烷:乙酸乙酯(1:1體積:體積)洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析以提供白色固體形式之標題化合物(1.37 g，產率為46%)。LC-MS: t_R=1.09 min, $[M+H]^+$=226.9。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.09 (s, 1H), 7.78 (dd, *J*=8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.24 (td, *J*=8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.58 (s, 3H)。

12.3 3-(2-氯-4-氟苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-(2-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇來合成3-(2-氯-4-氟苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛且藉由使用庚烷:乙酸乙酯梯度洗脫之矽膠管柱層析實施層析(0.51 g，產率為33%) LC-MS t_R =1.04 min, $[M+H]^+$=254.9。

12.4 3-(2-氯-4-氟苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-(2-氯-4-氟苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成3-(2-氯-4-氟苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇(0.65 g，產率>99.9)。LC-MS t_R =1.06 min, $[M+H]^+$=240.9。^{1}H NMR (500 MHz,

DMSO-d_6) δ ppm: 7.47 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。

12.5 4-溴-3-(2-氯-4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(2-氯-4-氟苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-(2-氯-4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且未經進一步分析即直接用於下一步驟中(0.61 g，產率為70%)。

12.6 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氯-4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自相應溴化物來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氯-4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用庚烷:乙酸乙酯(1:1體積:體積)洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供灰白色發泡體形式之標題化合物(0.26 g，產率為32%)。LC-MS t_R =1.61 min, [M+Na]=494.10。

12.7 3-(2-氯-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氯-4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-(2-氯-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用庚烷:乙酸乙酯梯度洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.11 g，產率為80%)。LC-MS t_R =1.63 min, [M+H]=271.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.00 (dd, J=8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (td, J=8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

實例13：化合物13 [4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-5-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

在氬氣氛及約25℃之溫度下，經由注射器向4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮(0.20 mmol)、安傑利鹽(Angeli's salt)(49 mg, 0.40 mmol)及粉末狀二乙烯三胺五乙酸(39 mg, 0.10 mmol)之混合物添加乙醇:水之脫氣混合物(1:1體積:體積，1 mL)。將所得反應混合物在該溫度下攪拌1.5小時，使用乙醇(>5 mL)稀釋，並在減壓下使用最小程度之加熱(<30℃)濃縮至乾燥以提供殘餘物。將殘餘物吸收於最少量乙醇中，經由短二氧化矽塞洗脫，並在減壓下濃縮以提供產物，使用甲醇裝載於分析TLC板(250 μm厚度)上並在乙酸乙酯中顯色。使用金屬刮勺，將產物帶(Rf > 0.5)自板刮至燒瓶中。使用甲醇(10 mL)洗脫產物，經由棉布過濾，並在減壓下濃縮以提供灰白色至白色固體形式之標題化合物(產率為35%)。HR FAB-MS：實驗值：$[M+H]^+$ =201.09920；計算值：($C_7H_{13}N_4O_3$) $[M+H]^+$ =201.09817。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.96 (s, 1H), 7.76, (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)。^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 173.93, 159.50, 151.82, 74.23, 61.60, 14.85, 10.57。

實例14：化合物14 [4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

14.1 3-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-[4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮(35 g, 210.54 mmol，可自Sigma-Aldrich獲得)來合成3-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯。褐色油狀產物在約25℃之溫度下約16小時之後發生固化。將固體溶於最少量乙酸乙酯(70 mL)中，同時使用加熱槍施加輕微加熱。在溶解之後，添加庚烷(100 mL)且將混合物超音波處理30分鐘。過濾固體並在空氣下乾燥以提供灰棕色固體形式之標題化合物(40.7g，產率為69%)。LC-MS: t_R=1.25 min, $[M+H]^+$=224。^{1}H NMR

(500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.52 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

14.2　1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯(40.7 g, 181.47 mmol)來合成1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇以提供灰白色固體形式之標題化合物(37 g，產率為89%)。LC-MS: t_R=1.1 min, $[M+H]^+$=220。^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.99 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

14.3　5-羥基-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇(36.4 g, 160.28 mmol)來合成5-羥基-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛以提供黃色固體形式之標題化合物(42 g，產率為98%)。LC-MS: t_R=1.09 min, $[M+H]^+$=248。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.71 (s, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.51-2.50 (m, 3H)。

14.4　1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛(43 g, 159.32 mmol)來合成1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇以提供灰白色固體形式之標題化合物(45 g，產率為90%(含有25%乙酸))。LC-MS: t_R=1.07 min, $[M+H]^+$=234。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.07 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)。

14.5　4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

(12.35 g, 42.17 mmol)來合成4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(13.93 g，產率為68%)。LC-MS: t_R=1.04 min, $[M+H]^-$ =328。

14.6 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(14 g, 28.92 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色油狀物形式之標題化合物(10.5 g，產率為67%)。LC-MS: t_R=1.28 min, $[M+Na]^+$=504。

14.7 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(10 g, 18.48 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色黏性固體形式之標題化合物(12.6 g，產率為93%) LC-MS: t_R=1.39 min, $[M+Na]^+$=522。

14.8 4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(12.6 g, 17.47 mmol)來合成4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用25-100%乙酸乙酯:庚烷梯度洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析。使所分離產物自乙酸乙酯:庚烷(1:2體積:體積)結晶以獲得灰白色固體形式之期望產物(3.4 g，產率為

64%)。LC-MS: t_R=1.01 min, $[M+H]^+$=298。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.34-8.23 (m, 2H), 8.04-7.95 (m, 2H), 7.69 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

實例15：化合物15 [4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

15.1 2-甲基-5-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮

根據一般方法2自3-側氧基-3-苯基丙酸乙酯來合成2-甲基-5-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮。在反應完成後，立即將溶液在約25℃之溫度下靜置16小時，此時發生部分沈澱。在減壓下減少溶劑直至剩餘10 mL溶劑為止。藉由過濾分離所得固體並使用冰冷甲醇洗滌以提供白色固體形式之標題化合物(3.73 g，產率為82%)。LC-MS: t_R=0.88 min, $[M+H]^+$ =175。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.68 (dd, *J*=8.3, 1.3 Hz, 2H), 7.34 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.24 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.55 (s, 3H)。

15.2 2-甲基-3-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自2-甲基-5-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮來合成2-甲基-3-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛(3.82 g，產率為88%)。LC-MS: t_R=0.93 min, $[M+H]^+$ =203。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.71 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 3H), 3.61 (s, 3H)。

15.3 1,4-二甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自2-甲基-3-側氧基-5-苯基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成1,4-二甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5-醇(4.07 g，產率為96% (含有11.5%乙酸))。LC-MS: t_R=0.94 min, $[M+H]^+$ =189。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.57 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.34 (t, *J*=7.6 Hz,

2H), 7.23 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

15.4　4-溴-1,4-二甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-1,4-二甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(4.24 g，產率為97%)。LC-MS: t_R=1.32 min, $[M+H]^+$ =267/269。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.97-7.89 (m, 2H), 7.51 (q, *J*=3.7 Hz, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

15.5　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1,4-二甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(7.4 g，產率為71%)。LC-MS: t_R=1.57 min, $[M+Na]^+$ =442。

15.6　4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。藉由在0-60%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析純化，隨後使用DCM:庚烷(20 mL, 1:3體積:體積)研磨以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.84 g，產率為32%)。LC-MS: t_R=1.47 min, $[M+H]^+$ =220。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.08-8.01 (m, 2H), 7.63 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=5.3, 1.9 Hz, 3H), 6.45 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)。

實例16：化合物16 [4-(羥基胺基)-5-*異丙基*-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

16.1　1-苯基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇

向存於乙醇(50 mL)中之苯基肼(3.42 g, 31.61 mmol)之溶液中添

加4-甲基-3-側氧基戊酸乙酯(5 g, 31.61 mmol)。將所得溶液在70℃下加熱1小時。在減壓下濃縮反應混合物以提供黃色油狀物形式之標題化合物(6 g，產率為82%)。LC-MS: t_R=1.25 min, $[M+H]^+$ =203。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.41 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.20 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.78 (七重峰，*J*=7.0 Hz, 1H), 1.18 (2 x d, *J*=6.8 Hz, 6H)。

16.2 1-[5-羥基-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]乙烷-1-酮

將1-苯基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇(6 g, 0.03 mol)吸收於1,1,1-三甲氧基乙烷(13.21 mL, 0.1 mol)中且將所得溶液加熱至65℃保持7小時。在減壓下濃縮溶液，且藉由使用50-80%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠層析實施層析以提供黃色/橙色固體形式之標題化合物(5.4 g，產率為68%)。LC-MS: t_R=1.39/1.43 min, $[M+H]^+$ =245。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.92 (dd, *J*=8.7, 1.1 Hz, 2H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.14 (七重峰，*J*=13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.20 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)。

16.3 4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法12自1-[5-羥基-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]乙烷-1-酮來合成4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇(3.75 g，產率為91%)。LC-MS: t_R=1.48 min, $[M+H]^+$ =274。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.68 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.46 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.26 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.56-3.16 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.23 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)。

16.4 4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(丙

烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且直接用於合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(假設產率為100%)。(該反應亦提供4-溴-1-(4-溴苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，其用於合成實例17。) LC-MS: t_R=1.80 min, $[M+H]^+$ =352/354。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.87-7.19 (m, 5H), 3.88 (d, *J*=1.9 Hz, 3H), 2.92-2.75 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.42-1.30 (m, 6H)。

16.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且直接用於合成4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(5.6 g，產率為73%，亦含有1-(4-溴苯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，其用於合成實例17)。LC-MS: t_R=2.79 min, $[M+Na]^+$ =527。

16.6 4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-100%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析。藉由酸性製備型HPLC以小規模(160

mg)實施層析以提供淺黃色油狀物形式之標題化合物(0.05 g，產率為2.1%)。LC-MS: t_R=2.03 min, $[M+H]^+$ =305。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.50-7.37 (m, 2H), 7.20 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.88 (七重峰，*J*=6.9 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.26 (2 x d, *J*=6.9 Hz, 6H)。

實例17：化合物17 [2-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-5-*異丙基*-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

自4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮之酸性製備型HPLC層析分離1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供白色固體形式之標題化合物(0.02 g，產率為1%)。LC-MS: t_R=2.23 min, $[M+H]^+$ =383/385。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.92 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.86-7.75 (m, 2H), 7.70-7.58 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.88 (七重峰，*J*=6.8 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.26 (2 x d, *J*=6.9 Hz, 6H)。

實例18：化合物18 [5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

18.1 3-第三丁基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自相應β-酮酯及苯基肼來合成3-第三丁基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(6.7 g，產率為96%)。LC-MS: t_R=1.98 min, $[M+H]^+$=217.00。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.71 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.41 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.20 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 1.23 (s, 9H)。

18.2 1-(3-第三丁基-5-羥基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮

根據一般方法11自3-第三丁基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來

合成1-(3-第三丁基-5-羥基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮(3.47 g，產率為60%)。LC-MS: t_R=1.56 min, $[M+H]^+$ =273.10。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.92 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.39 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.13 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

18.3 3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法12自1-(3-第三丁基-5-羥基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮來合成3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇(3.26 g，產率為84%)。LC-MS: t_R=1.30 min, $[M+H]^+$=288.05。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.69 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.46 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.27 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

18.4 4-溴-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，其根據一般方法7直接用於置換反應(4.2 g，產率>99.9%)。

18.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自相應溴化物來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，其根據一般方法9直接用於去保護反應(5.55 g，產率為35%)。LC-MS: t_R=1.96, $[M+H]^+$=541.20。

18.6 3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧

基})胺基}-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之0-40%乙酸乙酯洗脫之管柱層析對產物實施層析(0.07 g，產率為6%)。LC-MS: t_R=2.11 min, $[M+H]^+$=319.10。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.85-7.79 (m, 3H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.60 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。

實例19：化合物19 [5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

19.1 3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酮(7 g, 41.63 mmol)來合成3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸甲酯以提供黃色固體形式之標題化合物(6.8 g，產率為69%)。LC-MS: t_R=1.71 min, $[M+H]^+$=227。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.82-7.63 (m, 2H), 7.00 (q, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)。

19.2 3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(6.8 g, 26.15 mmol)來合成3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇以提供灰色固體形式之標題化合物(3.5 g，產率為51%)。LC-MS: t_R=1.53 min, $[M+H]^+$=223。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.02 (s, 1H), 7.56-7.34 (m, 2H), 7.12 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (s, 3H)。

19.3 3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇(3.52 g, 15.84 mmol)來合成3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛以提供黃色固體形式之標題化合物(3.6 g，產率為70%)。

LC-MS: t_R=1.46 min, $[M+H]^+$=250。

19.4 3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(3.62 g, 11.14 mmol)來合成3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇以提供褐色固體形式之標題化合物(產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.57 min, $[M+H]^+$=236。

19.5 4-溴-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇(2 g, 6.52 mmol)來合成4-溴-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(2 g，產率為58%)。LC-MS: t_R=1.98 min, $[M+H]^+$=316。

19.6 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(2 g, 3.81 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色固體形式之標題化合物(0.42 g，產率為23%) LC-MS: t_R=2.19 min, $[M+Na]^+$=490。

19.7 3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(0.41 g, 0.85 mmol)來合成3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.122 g，產率為53%)。LC-MS: t_R=1.65 min, $[M+H]^+$=267。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.90-7.76 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=2.5

Hz, 1H), 7.25 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.51 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。

實例20：化合物20 [5-環丙基-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

20.1　3-環丙基-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯來合成3-環丙基-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。在減壓下去除溶劑以提供黃色固體，使用200 mL庚烷洗滌並過濾以提供淺黃色固體形式之標題化合物(9.36 g，產率為96%)。LC-MS:　t_R=0.40 min, $[M+H]^+$ =139。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:　3.25 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 1.76 (ddd, *J*=13.4, 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.01-0.87 (m, 2H), 0.87-0.71 (m, 2H)。

20.2　1-(3-環丙基-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮

將3-環丙基-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(6.2 g, 0.04 mol)吸收於1,1,1-三甲氧基乙烷(20 mL, 0.16 mol)中且將所得溶液加熱至65℃保持160分鐘。在減壓下濃縮溶液且藉由在0-10% DCM:甲醇中洗脫之矽膠層析實施層析以提供橙色油狀物形式之標題化合物(1.8 g，產率為14%)。LC-MS:　t_R=0.83 min, $[M+H]^+$ =181。

20.3　3-環丙基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇。

根據一般方法12自1-(3-環丙基-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮來合成3-環丙基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇(1.8 g，產率>99.9%)。LC-MS:　t_R=1.46 min, $[M+H]^+$ =210。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:　3.88 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.84 (tt, *J*=8.2, 5.3 Hz, 1H), 0.90-0.81 (m, 4H)。

20.4　4-溴-3-環丙基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-環丙基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-1*H*-

吡唑-5-醇來合成4-溴-3-環丙基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且直接用於下一步驟中(假設產率為100%)。LC-MS: t_R=1.37 min, $[M+H]^+$ =288/290。

20.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-環丙基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-環丙基-4-[1- (甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-環丙基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-40%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析以提供黃色油狀物形式之標題化合物(2.57 g，產率為55%)。LC-MS: t_R=1.49 min, $[M+Na]^+$ =463。

20.6 3-環丙基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-環丙基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-環丙基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-70%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析以提供黃色油狀物形式之標題化合物(0.81 g，產率為71%)。LC-MS: t_R=1.42 min, $[M+H]^+$ =241。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.76 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.77-1.69 (m, 1H), 0.95-0.78 (m, 4H)。

實例21：化合物21 [4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(2-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

21.1 1-[2-甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮

根據一般方法14自1-(2-氯苯基)乙酮來合成1-[2-甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮且藉由在0-40%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析

以提供灰白色固體形式之標題化合物(6.12 g，產率為53%)。LC-MS: t_R=1.17 min, $[M+H]^+$ =167。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.84 (dd, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.49-7.33 (m, 1H), 7.33 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

21.2 3-[2-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-[2-甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮來合成甲基3-[2-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸酯且藉由在0-40%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析以提供黃色油狀物形式之標題化合物(4.85 g，產率為48%)。LC-MS: t_R=1.77 min, $[M+H]^+$ =225。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.80 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.35 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

21.3 1-甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自3-[2-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯來合成1-甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。藉由在0-10%甲醇:DCM中洗脫之矽膠層析純化，隨後自冷二乙醚重結晶以提供白色固體形式之標題化合物(0.925 g，產率為19%)。LC-MS: t_R=1.11 min, $[M+H]^+$ =221。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.65 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=4.1 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 2.41 (s, 3H)。

21.4 5-羥基-1-甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自1-甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成5-羥基-1-甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛(2 g，產率為115%)。LC-MS: t_R=1.00 min, $[M+H]^+$ =249。

21.5 1,4-二甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法5自5-羥基-1-甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-

4-甲醛來合成1,4-二甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮並直接用於下一步驟中(2.8 g，產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.06 min, $[M+H]^+$ =235。

21.6 4-溴-1,4-二甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-溴-1,4-二甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮並直接用於下一步驟中(假設產率為100%)。LC-MS: t_R=1.06 min, $[M+H]^+$ =329/331。

21.7 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1,4-二甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色油狀物形式之標題化合物(0.8 g，產率為14%)。LC-MS: t_R=1.04 min, $[M-Boc+Na]^+$ =404。

21.8 4-(羥基胺基)-3-(2-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[2-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-3-(2-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-10%甲醇:DCM中洗脫之矽膠層析、隨後藉由酸性製備型HPLC實施層析以提供呈非對映異構體混合物形式之標題化合物(0.02 g，產率為3%)。LC-MS: t_R=1.27/1.33 min, $[M+H]^+$ =282。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.44 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 8.24-8.13 (m, 2H), 7.82 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.80-7.65 (m, 3H), 7.63 (d, *J*=2.0 Hz, 0.5H), 6.64 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.50 (d, *J*=2.4 Hz, 0.5H), 2.83 (s,

3H), 2.77 (s, 2H), 1.37 (s, 1.5H), 1.13 (s, 3H) (CH_3，由水峰遮蔽)。

實例22：化合物22 [4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

22.1 1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-側氧基-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙酸乙酯及甲基肼來合成1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇且使用DCM研磨(2.69 g，產率為96%)。LC-MS: t_R=1.21 min, $[M+H]^+$ =243。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.24 (s, 1H), 8.05-7.93 (m, 2H), 7.60 (dd, *J*=4.7, 1.8 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.59 (s, 3H)。

22.2 5-羥基-1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇來合成5-羥基-1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛(2.9 g，產率為91.8%)。LC-MS: t_R=1.22 min, $[M+H]^+$ =271。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.79 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.91-7.77 (m, 1H), 7.75 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.67 (q, *J*=7.8, 7.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H)。

22.3 1,4-二甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-1-甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛來製備1,4-二甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇(3.53 g，產率為91%)。LC-MS: t_R=1.27min, $[M+H]^+$ =257。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.91-7.76 (m, 1H), 7.59 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.36-6.97 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

22.4 4-溴-1,4-二甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇來製備4-溴-1,4-二甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且未經進一步分析即直接用於下一步驟中(3.1 g，產率為94.8%)。

22.5　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1,4-二甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用庚烷:乙酸乙酯(1:1體積:體積)洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供澄清、無色油狀物形式之標題化合物(2.5 g，產率為47%)。LC-MS:　t_R=1.73 min, $[M+Na]^+$ =510.0。

22.6　4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用庚烷:乙酸乙酯(1:1體積:體積)洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供白色固體形式之標題化合物(0.56 g，產率為42.9%)。LC-MS:　t_R=3.92 min, $[M+H]^+$ =288。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:　8.35 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 6.61 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例23：化合物23 [5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

23.1　3-第三丁基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自相應β-酮酯及苯基肼來合成3-第三丁基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(6.7 g，產率為96%)。LC-MS:　t_R=1.98 min, $[M+H]^+$=217.00。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:　7.71 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.41 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.20 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 1.23 (s, 9H)。

23.2　3-第三丁基-5-羥基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自3-第三丁基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-第三丁基-5-羥基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醛。該方法在處理期間不同於一般方法4，此乃因並未觀察到沈澱。使用乙酸乙酯(3 × 15 mL)自水層萃取吡唑啉酮且使用鹽水(15 mL)洗滌合併之有機萃取物，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供期望產物(2.12 g，產率為89%)。LC-MS: t_R=1.46 min, $[M+H]^+$=245.05。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.43 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.47 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.29 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H)。

23.3　3-第三丁基-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法5自3-第三丁基-5-羥基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成3-第三丁基-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(2.02 g，產率為86%)。LC-MS: t_R=1.16 min, $[M+H]^+$ =231.00。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.73 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.40 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.17 (q, *J*=7.2, 6.7 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

23.4　4-溴-3-第三丁基-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-第三丁基-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-溴-3-第三丁基-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，其根據一般方法8直接用於置換反應(2.7 g，產率>99.9%)。

23.5　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自相應溴化物來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮 (3.56 g，產率為35%)。LC-MS: t_R=1.86 min, $[M+H]^+$=484.15。

23.6　3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-

酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之0-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(0.03 g，產率為4%)。LC-MS: t_R=1.35 min, $[M+H]^+$=262.00。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.86 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.18 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.31 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.29 (s, 3H)。

實例24：化合物24 [4-(羥基胺基)-5-甲基-2,4-二苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

24.1 3-側氧基-2-苯基丁酸甲酯

根據一般方法13自2-苯基乙酸甲酯來合成3-側氧基-2-苯基丁酸甲酯且藉由矽膠管柱層析(存於庚烷中之12%乙酸乙酯)實施層析以提供淺黃色油狀物形式之標題化合物(22 g，產率為50%)。LC-MS: t_R=1.13/1.16 min, $[M+H]^+$ =193。

24.2 3-甲基-1,4-二苯基-1*H*-吡唑-5-醇

在壓力管中，向存於乙醇(25 mL)中之3-側氧基-2-苯基丁酸甲酯(3 g, 15.61 mmol)之溶液中添加苯基肼(1.54 mL, 15.61 mmol)。將反應液在70℃下攪拌4小時，冷卻至約25℃之溫度並靜置72小時。藉由過濾去除沈澱之白色固體並析藉由在0-100%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析對濾液實施層以提供橙色固體形式之標題化合物(0.91 g，產率為23%)。LC-MS: t_R=1.17 min, $[M+H]^+$ =250。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.76 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.39 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.24 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)。

24.3　4-溴-3-甲基-1,4-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-甲基-1,4-二苯基-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-甲基-1,4-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且直接用於合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-甲基-1,4-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(假設產率為100%)。(該反應亦提供4-溴-1-(4-溴苯基)-3-甲基-4-苯基 -4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，其用於合成實例47。) LC-MS:　t_R=1.61 min, $[M+H]^+$ =329/331。

24.4　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-甲基-1,4-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-甲基-1,4-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-甲基-1,4-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-15%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析以提供淺黃色固體形式之標題化合物(0.92 g，產率為39%，亦含有1-(4-溴苯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，其用於合成實例47)。LC-MS:　t_R=1.77 min, $[M+Na]^+$ =504。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:　7.97-7.76 (m, 2H), 7.51 (d, *J*=17.2 Hz, 3H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.22-7.07 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.40 (s, 2 x 9H)。

24.5　4-(羥基胺基)-3-甲基-1,4-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-甲基-1,4-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-3-甲基-1,4-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-20%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析。藉由酸性製備型HPLC對所得固體(亦含有1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮)實施層析以提供白色固體形式之標題化合物(0.13 g，產率為24%)。LC-MS:　t_R=1.29 min, $[M+H]^+$ =282。^{1}H NMR (500 MHz,

DMSO-d_6) δ ppm: 8.03 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.49-7.35 (m, 5H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 2.08 (s, 3H)。

實例25：化合物25 [4-(羥基胺基)-4-甲基-2,5-二苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

25.1 5-側氧基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成5-側氧基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛並直接用於下一步驟中(2.4 g，產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.33 min, $[M+H]^+$ =265。

25.2 4-甲基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法5自5-側氧基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成4-甲基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮並直接用於下一步驟中(2.5 g，產率為85%)。LC-MS: t_R=1.20 min, $[M+H]^+$ =251。

25.3 4-溴-4-甲基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-甲基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-溴-4-甲基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮並直接用於下一步驟中(假設產率為100%)。(該反應亦提供4-溴-1-(4-溴苯基) -4-甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，其用於合成實例50)。

25.4 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-甲基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-甲基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-甲基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在50%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析以提供黏性褐色固體形式之標題化合物(3 g，產率為32%，亦含有1-(4-溴苯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，其用於合成實例50)。LC-MS: t_R=1.82 min, $[M+Na]^+$ =504。

25.5　4-(羥基胺基)-4-甲基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-甲基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-4-甲基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-70%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析。使用酸性製備型HPLC實施層析以提供白色固體形式之標題化合物(0.1 g，產率為12%)。LC-MS: t_R=1.36 min, $[M+H]^+$ =282。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.27-8.11 (m, 2H), 8.04-7.90 (m, 2H), 7.81 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.65-7.33 (m, 5H), 7.24 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H)。

實例26：化合物26 [5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

26.1　3-(2-氟苯基)-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇

將3-(2-氟苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(3 g, 15.29 mmol)溶於乙醇(30 mL)中。添加*N*,*N*-二乙基乙胺(3.22 mL, 22.94 mmol)及丙烷-2-基肼鹽酸鹽(1:1) (1.69 g, 15.29 mmol)且將反應液在70℃下加熱3小時。在減壓下濃縮混合物且將所獲得黃色固體溶於DCM (30 mL)中，使用1M HCl (20 mL)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下去除溶劑以提供橙色油狀物。在減壓下去除溶劑並使所得橙色油狀物在約25℃之溫度下靜置72小時。使用庚烷(50 mL)、隨後二乙醚(20 mL)研磨所得褐色固體以提供灰棕色固體形式之標題化合物(2.0 g，產率為50%)。LC-MS: t_R=1.22 min, $[M+H]^+$ =221。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.00 (s, 1H), 7.91 (td, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.36-7.12 (m, 3H), 5.74 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.49 (七重峰，*J*=6.6 Hz, 1H), 1.37 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)。

26.2　3-(2-氟苯基)-5-羥基-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醛

將3-(2-氟苯基)-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(2 g, 9.08

mmol)溶於二甲基甲醯胺-二甲基乙縮醛(「DMF-DMA」，4.6 mL)中並在約25℃之溫度下攪拌3.5小時。在減壓下去除DMF-DMA以提供淺褐色固體形式之中間體。將固體吸收於5N HCl (17 mL)中並在約25℃之溫度下攪拌16小時以提供褐色膠。將乙酸乙酯(50 mL)添加至反應混合物中以溶解褐色膠並萃取水層。使用其他部分之乙酸乙酯(3 × 50 mL)完全溶解產物並再萃取水層。藉由硫酸鎂乾燥合併之乙酸乙酯層，過濾並在減壓下濃縮以提供褐色油狀物形式之標題化合物(1.51 g，產率為51.6%)。LC-MS: t_R=1.23 min, $[M+H]^+$ =249。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.64 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 7.70 (td, *J*=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.24 (dd, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 4.61 (七重峰，*J*=6.7 Hz, 1H), 1.52 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)。

26.3 3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-(2-氟苯基)-5-羥基-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇並自乙酸乙酯:庚烷混合物重結晶以提供褐色固體形式之標題化合物(0.79 g，產率為54%)。LC-MS: t_R=1.09 min, $[M+H]^+$ =235。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.94-7.83 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.22 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=11.2, 8.4 Hz, 1H), 4.52 (七重峰，*J*=6.7 Hz, 1H), 1.38-1.35 (m, 6H)。

26.4 4-溴-3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮並直接用於下一步驟中。LC-MS: t_R=1.48 min, $[M+H]^+$ =313/315。

26.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(2-氟苯基)-4-甲基-1- (丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-30%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供橙色油狀物形式之標題化合物(0.56 g，產率為33%)。LC-MS: t_R=1.70 min, $[M+Na]^+$ =488。

26.6 3-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-60%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.2 g，產率為87%)。LC-MS: t_R=1.18 min, $[M+H]^+$ =266。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.22-8.05 (m, 1H), 7.64 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.57-7.41 (m, 1H), 7.40-7.21 (m, 2H), 6.39 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.37 (七重峰，*J*=6.7 Hz, 1H), 1.26 (2 x d, *J*=6.7 Hz, 6H), 1.12 (s, 3H)。

實例27：化合物27 [4-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

27.1 2-(4-氟苯基)-3-側氧基丁酸甲酯

根據一般方法13自2-(4-氟苯基)乙酸甲酯來合成2-(4-氟苯基)-3-側氧基丁酸甲酯(2.64 g，產率為57%)。LC-MS: t_R=1.22 min, $[M+H]^+$=210.90。

27.2 4-(4-氟苯基)-2,5-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮

根據一般方法2自2-(4-氟苯基)-3-側氧基丁酸甲酯來合成4-(4-氟苯基)-2,5-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮(2.5 g，產率為82%)。LC-

MS: t_R=0.99 min, $[M+H]^+$=206.90。

27.3 4-溴-4-(4-氟苯基)-1.3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-(4-氟苯基)-2,5-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮來合成4-溴-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，其根據一般方法8直接用於置換反應(1.2 g，產率>99.9%)。

27.4 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自相應溴化物來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之0-55%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(0.94 g，產率為52%)。LC-MS: t_R=1.55, $[M+H]^+$=460.10。

27.5 4-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-氟苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(0.15 g，產率為30%)。LC-MS: t_R=3.45, $[M+H]^+$=238.10。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.87 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

實例28：化合物28 [5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

28.1 3-第三丁基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

將4,4-二甲基-3-側氧基戊酸甲酯(3 g, 17.42 mmol)溶於乙醇(30 mL)中。添加*N,N*-二乙基乙胺(4.86 mL, 34.84 mmol)及丙烷-2-基肼鹽酸鹽(1:1) (2.89 g, 26.13 mmol)且將所得反應混合物在70℃下加熱3小時。在減壓下濃縮混合物。將所獲得黃色固體溶於DCM (30 mL)中，

使用1M HCl (20 mL)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥，並過濾。在減壓下去除溶劑以提供灰白色固體形式之標題化合物(2.23 g，產率為63%)。LC-MS: t_R=1.40 min, $[M+H]^+$=183.05。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 5.49 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 1.39 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.25 (s, 9H)。

28.2 4-乙醯基-3-第三丁基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法11自3-第三丁基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-乙醯基-3-第三丁基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(2.23 g，產率為21%)。LCMS: t_R=1.20, $[M+H]^+$=225.00。

28.3 3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法12自4-乙醯基-3-第三丁基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之0-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(0.79 g，產率為34%)。LC-MS t_R=1.12 min, $[M+H]^+$=254.05。

28.4 4-溴-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自相應肟來合成4-溴-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，其根據一般方法8直接用於置換反應(1.03 g，產率>99.9%)。

28.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自相應溴化物來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-

(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之0-50%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(0.45 g，產率為20%)。LC-MS: t_R=1.90 min, $[M+H]^+$=507.20。

28.6 3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由酸性製備型HPLC層析對產物實施層析(0.02 g，產率為10%)。LC-MS: t_R=1.32 min, $[M+H]^+$=285.00。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.49 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.16 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.23-1.18 (m, 15H)。

實例29：化合物29 [5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

29.1 3-(2-氟苯基)-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-(2-氟苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(3 g, 15.29 mmol)來合成3-(2-氟苯基)-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇以提供褐色固體形式之標題化合物(4.3 g，產率為97%)。LC-MS: t_R=2.06 min, $[M+H]^+$=255。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.89 (s, 1H), 8.09-7.96 (m, 1H), 7.90-7.76 (m, 2H), 7.50 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.39 (q, *J*=6.1, 5.5 Hz, 1H), 7.29 (dt, *J*=23.9, 7.2 Hz, 3H), 5.97 (d, *J*=4.2 Hz, 1H)。

29.2 3-(2-氟苯基)-5-羥基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自3-(2-氟苯基)-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇(2.3 g, 9.05 mmol)來合成3-(2-氟苯基)-5-羥基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醛以提供黃色

固體形式之標題化合物(2.3 g，產率為82%)。LC-MS: t_R=1.91 min, $[M+H]^+$=282。^{1}H NMR (500 MHz，乙腈-d3) δ ppm: 9.61 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J*=8.8, 1.7 Hz, 2H), 7.76 (td, *J*=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.41 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H)。

29.3 3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-(2-氟苯基)-5-羥基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醛(2.3 g, 7.5 mmol)來合成3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇以提供褐色固體形式之標題化合物(產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.27 min, $[M+H]^+$=268。

29.4 4-溴-3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇(2.4 g, 8.95 mmol)來合成4-溴-3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且未經進一步分析即直接用於下一步驟中(3 g，產率為64%)。

29.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(3 g, 5.18 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色油狀物形式之標題化合物(2.22 g，產率為67%)。LC-MS: t_R=1.79 min, $[M+Na]^+$=522。

29.6 3-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氟苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(2.22 g, 3.96 mmol)來合成3-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.9 g，產率為

72%)。LC-MS: t_R=1.34 min, $[M+H]^+$=300。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.26 (td, *J*=7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.96-7.83 (m, 3H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.48 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.24 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 1.29 (s, 3H)。

實例30：化合物30 [4-(羥基胺基)-1-異丙基-3-甲基-4-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

30.1 3-甲基-4-苯基-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇

將3-側氧基-2-苯基丁酸甲酯(2.07 g, 10.77 mmol)溶於壓力管中之乙醇(20 mL)中。添加丙烷-2-基肼鹽酸鹽(1:1) (1.19 g, 10.77 mmol)及三乙胺(2.27 mL, 16.15 mmol)且將反應液在70℃下加熱2.5小時，然後在約25℃之溫度下靜置16小時。在減壓下濃縮反應混合物以提供灰白色固體，使用庚烷(40 mL)研磨以提供3.1 g灰白色固體。自DCM重結晶以提供白色固體形式之標題產物(1.78 g，產率為37%，含有52% w/w三乙胺鹽酸鹽)。LC-MS: t_R=1.01 min, $[M+H]^+$ =217。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.94 (s, 1H), 7.33 (t, *J*=7.6 Hz, 4H), 7.15 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.48 (七重峰，*J*=6.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.29 (d, *J*=6.0 Hz, 6H)。

30.2 4-溴-3-甲基-4-苯基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-甲基-4-苯基-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-甲基-4-苯基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且直接用於下一步驟中(假設產率為100%)。LC-MS: t_R=1.41 min, $[M+H]^+$ =295/297。

30.3 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-甲基-4-苯基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-甲基-4-苯基-1-(丙烷-2-基) -4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧

基})胺基}-3-甲基-4-苯基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。經由脫脂棉墊添加存於DMF中之4-溴-3-甲基-4-苯基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮之溶液以去除固體雜質。如一般方法8中所詳述處理反應液以提供黃色油狀物形式之標題化合物(1.47 g，產率為93%)。LC-MS: t_R=1.63 min, $[M+Na]^+$ =470。

30.4 4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-甲基-4-苯基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-70%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析以提供黃色固體，使用庚烷(10 mL)洗滌以提供淺黃色固體形式之標題化合物(0.153 g，產率為21%)。LC-MS: t_R=1.08 min, $[M+H]^+$ =248。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.79 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 3H), 7.18 (dd, *J*=7.7, 1.9 Hz, 2H), 6.86 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 4.28 (七重峰，*J*=6.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.24 (2 x d, *J*=6.7 Hz, 6H)。

實例31：化合物31 [4-乙基-5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

31.1 2-乙基-1-(2-氟苯基)戊烷-1,3-二酮

向存於DMF (20 mL)中之3-(2-氟苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(4 g, 20.39 mmol)之溶液中添加碘乙烷(1.8 mL, 22.43 mmol)及碳酸鉀(2.11 g, 15.29 mmol)。將反應液在約25℃之溫度下攪拌18小時且然後使用水(80 mL)驟冷。然後使用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取產物且使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機萃取物，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。藉由使用存於庚烷中之0-40%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(4.21 g，產率為71%)。LC-MS: t_R=1.30 min,

$[M+H]^+$=224.90。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.90-7.82 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.36 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.29 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.87 (dt, *J*=9.7, 7.2 Hz, 2H), 0.91 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

31.2 4-乙基-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自2-乙基-1-(2-氟苯基)戊烷-1,3-二酮來合成4-乙基-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇(1.88 g，產率為46%)。LC-MS: t_R=1.01, $[M+H]^+$=220.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.07 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.22 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.28 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 0.89 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

31.3 4-溴-4-乙基-3-(2-氟苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-乙基-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-4-乙基-3-(2-氟苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(0.54 g，產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.33, $[H+M]^+$=298.90。

31.4 4-乙基-3-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於THF (12 mL)及水(2 mL)中之4-溴-4-乙基-3-(2-氟苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(0.55 g, 1.84 mmol)之溶液中添加羥基胺(242.92 µl, 3.68 mmol)。將反應液在約25℃之溫度下攪拌2小時且然後在減壓下去除溶劑。然後藉由在存於庚烷中之20-55%乙酸乙酯中洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(0.02 g，產率為4%)。LC-MS: t_R=1.04, $[M+H]^+$=251.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.20 (td, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J*=13.8, 5.2, 2.5 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 6.46 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.60-1.48 (m, 2H), 0.56 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)。

實例32：化合物32 [4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

32.1　3-[4-(甲基硫基)苯基]-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇

在攪拌的同時向存於乙醇(50 mL)中之3-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯(5 g, 22.29 mmol)之溶液中添加丙烷-2-基肼鹽酸鹽(1:1)(3.7 g, 33.44 mmol)及*N,N*-二乙基乙胺(6.27 mL, 44.59 mmol)且將反應液加熱至回流保持4小時，且然後冷卻至約25℃之溫度。在16小時之後，在減壓下濃縮反應液且將反應混合物溶於乙酸乙酯(100 mL)中並使用1M HCl (3 × 50 mL)洗滌。使用鹽水(100 mL)洗滌有機相並在減壓下去除溶劑以獲得褐色油狀物。在自庚烷:乙酸乙酯(5:1體積:體積)結晶後，過濾所形成之淺褐色沈澱物並使用庚烷洗滌，並在減壓下乾燥以提供灰白色固體形式之標題化合物(3.99 g，產率為59%)。LC-MS:　t_R=1.23 min, $[M+H]^+$=249。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:　7.66 (dd, *J*=8.0, 2.6 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.81-5.79 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, *J*=5.7 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.38 (d, *J*=5.5 Hz, 6H)。

32.2　5-羥基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇(3.9 g, 12.88 mmol)來合成5-羥基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醛以提供褐色油狀物形式之標題化合物(4.3 g，產率為73%)。LC-MS:　t_R=1.31 min, $[M+H]^+$=277。

32.3　4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-甲醛(4.3 g, 9.49 mmol)來合成4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇且藉由使用25-100%乙酸乙酯:庚烷梯度洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析以提供灰白色固體形式之標題化合物(1.2 g，產率為43%)。LC-MS:　t_R=1.13 min, $[M+H]^+$=262。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:　9.97 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=8.3 Hz, 2H),

7.27 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.58-4.41 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.34 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)。

32.4 4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇(1.12 g, 3.84 mmol)來合成4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.3 g，產率為83%)。LC-MS: t_R=1.18 min, $[M+H]^+$=358。

32.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色固體形式之標題化合物(1.07 g，產率為59%)。LC-MS: t_R=1.39 min, $[M+Na]^+$=532。

32.6 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色油狀物形式之標題化合物(1.24 g，產率為93%)。LC-MS: t_R=1.45 min, $[M+Na]^+$=548。

32.7 4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧

基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.45 g，產率為72%)。LC-MS: t_R=1.08 min, $[M+H]^+$=326。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.33-8.27 (m, 2H), 8.09-7.94 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.40 (七重峰，*J*=6.7 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.33 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.27 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例33：化合物33 [4-(羥基胺基)-4,5-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

33.1 1-(4-甲烷磺醯基苯基)-3,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

在攪拌的同時向存於乙醇(10 mL)中之2-甲基-3-側氧基丁酸乙酯(1 g, 6.94 mmol)之溶液中添加(4-甲烷磺醯基苯基肼鹽酸鹽(1.7 g, 7.63 mmol)及*N,N*-二乙基乙胺(1.17 mL, 8.32 mmol)且將反應混合物加熱至回流保持6小時，然後冷卻至約25℃之溫度。在16小時之後，形成沈澱物(灰白色)且分離並使用庚烷洗滌，並在減壓下乾燥。在50℃下於攪拌的同時在乙醇中加熱產物且過濾產物並在減壓下去除溶劑以提供灰白色固體形式之標題化合物(1.9 g，產率為73% (存在約20% *N,N*-二乙基乙胺HCl鹽))。LC-MS: t_R=0.9 min, $[M+H]^+$=267。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.08-7.88 (m, 4H), 3.21 (d, *J*=2.5 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)。

33.2 4-溴-1-(4-甲烷磺醯基苯基)-3,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1-(4-甲烷磺醯基苯基)-3,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇(0.58 g, 1.83 mmol)來合成4-溴-1-(4-甲烷磺醯基苯基)-3,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(0.8 g，產率為83%)。LC-MS: t_R=1.21 min, $[M+H]^+$=346。

33.3 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1-(4-

甲烷磺醯基苯基)-3,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1-(4-甲烷磺醯基苯基)-3,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1-(4-甲烷磺醯基苯基)-3,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.51 g，產率為66%)。LC-MS: t_R=1.44 min, $[M+Na]^+$=520。

33.4 4-(羥基胺基)-1-(4-甲烷磺醯基苯基)-3,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1-(4-甲烷磺醯基苯基)-3,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(0.51 g, 1.0 mmol)來合成4-(羥基胺基)-1-(4-甲烷磺醯基苯基)-3,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色固體形式之標題化合物(0.24 g，產率為78%)。LC-MS: t_R=0.93 min, $[M+H]^+$=298。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.11 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.77 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

實例34：化合物34 [4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-((三氟甲基)磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

34.1 3-側氧基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}丙酸甲酯

根據一般方法1自1-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}乙烷-1-酮來合成3-側氧基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}丙酸甲酯，藉由使用存於庚烷中之5-15%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(2.49 g，產率為63%)。LC-MS: t_R=1.36 min, $[M+H]^+$=278.85。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.09-8.05 (m, 2H), 7.88 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.66 (s, 3H)。

34.2 1-甲基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自3-側氧基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}丙酸甲酯及甲基肼來合成1-甲基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(2.18 g，產率為89%)。LC-MS: t_R=1.26 min, $[M+H]^+$=274.85。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.85-7.82 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.58 (s, 3H)。

34.3 1-甲基-5-側氧基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自1-甲基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成1-甲基-5-側氧基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛(2.18 g，產率為82%)。LC-MS: t_R=1.27 min, $[M+H]^+$=302.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.77 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.75 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H)。

34.4 1,4-二甲基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法5自1-甲基-5-側氧基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成1,4-二甲基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(2.36 g，產率為96%)。LC-MS: t_R=1.22 min, $[M+H]^+$=288.90。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

34.5 4-溴-1,4-二甲基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-溴-1,4-二甲基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(3.0 g，產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.51 min, $[M+H]^+$=368.85。

34.6 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-

二甲基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自相應溴化物來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之0-50%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(1.6 g，產率為36%)。LC-MS: t_R=1.67 min, $[M+H]^+$=542.10。

34.7 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-(4-三氟甲烷磺醯基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於DCM (35 mL)中之4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.4 g, 2.69 mmol)之溶液中添加間氯過氧苯甲酸(70%, 2.66 g, 10.78 mmol)。將反應液在約25℃之溫度下攪拌48小時且使用碳酸氫鈉溶液(3 × 10 mL)及1N氫氧化鈉溶液(10 mL)洗滌溶液，然後藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。然後藉由使用存於庚烷中之0-40%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對所獲得固體實施層析(0.9 g，產率為59%)。LC-MS: t_R=1.61 min, $[M+H]^+$=574.15。

34.8 4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-三氟甲烷磺醯基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-(4-三氟甲烷磺醯基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-三氟甲烷磺醯基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之30-70%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(0.2 g，產率為34%)。LC-MS: t_R=1.23 min, $[M+H]^+$=352.00。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.49-8.41 (m, 2H), 8.23 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。

實例35：化合物35 [4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-((三氟甲基)亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

35.1 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-(4-三氟甲烷亞磺醯基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於DCM (35 mL)中之4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.4 g, 2.69 mmol)之溶液中添加間氯過氧苯甲酸(70%, 1.33 g, 5.4 mmol)。將所得反應混合物在約25℃之溫度下攪拌24小時。然後，使用碳酸氫鈉溶液(10 mL × 3)及1N氫氧化鈉水溶液(10 mL)洗滌混合物，然後藉由硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由使用存於庚烷中之0-40%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對所獲得固體實施層析(0.1 g，產率為7%)。LC-MS: t_R=1.51 min, $[M+H]^+$=558.05。

35.2 4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-三氟甲烷亞磺醯基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-(4-三氟甲烷亞磺醯基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-三氟甲烷亞磺醯基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由酸性製備型HPLC層析對產物實施層析(0.02 g，產率為34%)。LC-MS: t_R=1.11 min, $[M+H]^+$=336.00。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.37-8.31 (m, 2H), 7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J*=5.5, 2.6 Hz, 1H), 6.61 (t, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.25 (d, *J*=3.0 Hz, 3H)。

實例36：化合物36 [4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲硫基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

36.1 4-溴-1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(32 g，產率為95%)。LC-MS: t_R=1.36 min, $[M+H]^+$=314.00。

36.2 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1,4-二甲基-3-[4- (甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用庚烷:乙酸乙酯梯度洗脫之矽膠管柱層析實施層析(17.5 g，產率為39%)。LC-MS: t_R=1.36 min, $[M+Na]^+$=488.15。

36.3 4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3- [4-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用庚烷:乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析實施層析(0.3 g，產率為21%)。LC-MS: t_R=3.39 min, $[M+H]^+$=266.05。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.98 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。

實例37：化合物37 [4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-4-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

37.1 2-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丁酸甲酯

根據一般方法13自2-[4-(甲基硫基)苯基]乙酸甲酯來合成2-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丁酸甲酯且藉由在0-100%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析以提供黃色固體形式之標題化合物(5.6 g，產

率為75%)。LC-MS: t_R=1.25/1.27 min, $[M+H]^+$ =239。

37.2 1,3-二甲基-4-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自2-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丁酸甲酯來合成1,3-二甲基-4-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇且過濾所得沈澱物並使用乙醇(10 mL)洗滌以提供白色固體形式之標題化合物(4.42 g，產率為96%)。LC-MS: t_R=1.03 min, $[M+H]^+$ =235。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.44 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.31-7.18 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) (由溶劑峰遮蔽之CH_3)。

37.3 4-溴-4-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,3-二甲基-4-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-4-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮並直接用於下一步驟中(假設產率為100%)。LC-MS: t_R=1.03 min, $[M+H]^+$ =329/331。

37.4 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-100%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析以提供無色油狀物形式之標題化合物(8.3 g，產率為82%)。LC-MS: t_R=1.27 min, $[M+Na]^+$ =504。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.65 (s, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.21 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 1.42 (s, 18H)。

37.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供白色固體形式之標題化合物(5.2 g，產率為59%)。LC-MS: t_R=1.33 min, $[M+Na]^+$ =520。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.94 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.43 (s, 18H)。

37.6 4-(羥基胺基)-4-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-4-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，且自乙酸乙酯:庚烷重結晶且然後使用庚烷(10 mL)進一步洗滌以提供白色固體形式之標題化合物(1.96 g，產率為76%)。LC-MS: t_R=0.83 min, $[M+H]^+$ =298。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.96 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.21 (2 x s, 6H), 1.95 (s, 3H)。

實例38：化合物38 [5-(3-氟-4-(甲基亞磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

38.1 1-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮

根據一般方法14自1-(3,4-二氟苯基)乙烷-1-酮來合成1-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮(11.8 g，產率為97%)。LC-MS: t_R=1.24 min, $[M+H]^+$=184.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.80 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 6H)。

38.2　3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮來合成3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯，藉由使用存於庚烷中之5-35%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(7.19 g，產率為46%)。LC-MS:　t_R=1.24 min, $[M+H]^+$=242.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:　7.80 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=11.2, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

38.3　3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯來合成3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(5.22 g，產率為74%)。LC-MS:　t_R=1.13 min, $[M+H]^+$=238.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:　7.54 (dd, *J*=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=11.7, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

38.4　3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(4.96 g，產率為77%)。LC-MS:　t_R=1.17 min, $[M+H]^+$ =266.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:　9.73 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=*J*=5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

38.5　3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇(6.49 g，產率為88%)。LC-MS:　t_R=1.09 min, $[M+H]^+$=253.00。^{1}H

NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.47-7.30 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

38.6 4-溴-3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(6.3 g，產率為84%)。LC-MS: t_R=1.12 min, $[M+H]^+$=348.80。

38.7 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-[3-氟-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(7.74 g，產率為81%)。LC-MS: t_R=1.33 min, $[M+H]^+$=522.00。

38.8 3-(3-氟-4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-(3-氟-4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且使用存於庚烷中之30%乙酸乙酯研磨產物(0.2 g，產率為52%)。LC-MS: t_R=1.65 min, $[M+H]^+$=300.00。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.11 (dd, *J*=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=11.1, 3.2 Hz, 1H), 7.84 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (m, 3H), 1.23 (m, 3H)。

實例39：化合物39 [4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-甲基-4-(甲基亞磺

醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

39.1　1-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮

根據一般方法14自1-(4-氟-3-甲基苯基)乙烷-1-酮來合成1-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮(10.01 g，產率為74%)。LC-MS: t_R=1.29 min, $[M+H]^+$=180.95。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.71 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.09 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.50 (d, *J*=1.1 Hz, 3H), 2.47-2.42 (m, 3H), 2.29 (s, 3H)。

39.2　3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸乙酯

根據一般方法1自1-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮來合成3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸乙酯。藉由使用存於庚烷中之0-50%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(7.2 g，產率為41%)。LC-MS:　t_R=1.34 min, $[M+H]^+$ =274.95。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:　7.78-7.72 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.53-2.48 (m, 3H), 2.35-2.31 (m, 3H), 1.29-1.21 (m, 3H)。

39.3　1-甲基-3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸乙酯來合成1-甲基-3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇。藉由使用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(3.3 g，產率為85%)。LC-MS:　t_R=1.14 min, $[M+H]^+$ =235.00。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:　7.51-7.40 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

39.4　1-甲基-3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自1-甲基-3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇來合成1-甲基-3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-5-側氧基-4,5-二氫-

1*H*-吡唑-4-甲醛(4.02 g，產率為92%)。LC-MS: t_R=1.19 min, $[M+H]^+$ =263.00。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.77 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

39.5 1,4-二甲基-3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

藉由一般方法5自1-甲基-3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成1,4-二甲基-3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇(4.5 g，產率為82%)。LC-MS: t_R=1.11 min, $[M+H]^+$ =249.00。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.37 (s, 1H), 7.28-7.07 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。

39.6 4-溴-1,4-二甲基-3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-1,4-二甲基-3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(4.14 g，產率為99%)。LC-MS: t_R=1.09 min, $[M+H]^+$ =344.85。

39.7 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基-3-甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1,4-二甲基-3-[3-甲基-4-(甲基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基-3-甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(5.2 g，產率為75%)。LC-MS: t_R=1.32 min, $[M+H]^+$ =340.05。

39.8 4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷亞磺醯基-3-甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基-3-甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-

吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷亞磺醯基-3-甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。使用反相低pH製備型HPLC對產物實施層析(0.01 g，產率為2%)。LC-MS: t_R=0.93 min, $[M+H]^+$ =296.05。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.18-8.09 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.87 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.82-7.52 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.29-1.15 (m, 3H)。

實例40：化合物40 [5-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

40.1 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(6.72 g，產率為97%)。LC-MS: t_R=1.38 min, $[M+H]^+$=538.15。

40.2 3-(3-氟-4-甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-(3-氟-4-甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之35-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(1.11 g，產率為36%)。LC-MS: t_R=1.92 min, $[M+H]^+$=316.10。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.09-8.04 (m, 2H), 7.95 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

實例41：化合物41 [4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-甲基-4-(甲基磺醯

基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

41.1 根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基] ({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基-3-甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(2.96 g，產率為67%)。LC-MS: t_R=1.37 min, $[M+Na]^+$ =534。

41.2 4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。使用存於乙酸乙酯中之DCM (1:1體積:體積)研磨產物(0.2 g，產率為14%)。LC-MS: t_R=1.96 min, $[M+H]^+$ =312。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.13-8.04 (m, 2H), 8.01-7.90 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

實例42：化合物42 [4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

42.1 1-{5-羥基-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-基}乙烷-1-酮

根據一般方法11自1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇來合成1-{5-羥基-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-基}乙烷-1-酮。在減壓下濃縮反應混合物且將所得殘餘物溶於DCM中並在減壓下濃縮以提供紅色非晶型固體形式之標題化合物(11.78 g，產率為84%)。LC-MS: t_R=1.20 min, $[M+H]^+$=263.00。^{1}H NMR (500 MHz,

$CDCl_3$) δ ppm: 7.42 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

42.2 4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法12自1-{5-羥基-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-基}乙烷-1-酮來合成4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇。在減壓下濃縮反應混合物，溶於水(30 mL)中並使用DCM (3 × 100 mL)萃取。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機萃取物並在減低壓力下濃縮。自DCM:甲醇(9:1體積:體積)將所得產物重結晶且藉由在存於庚烷中之10-60%乙酸乙酯中洗脫之矽膠層析實施層析以提供灰棕色粉末形式之標題化合物(7.85 g，產率為70%)。LC-MS: t_R=1.26 min, $[M+H]^+$=292.05。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.37-7.34 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

42.3 4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供淺褐色黏性油狀物形式之標題化合物(7.81 g，產率為95%)。LC-MS: t_R=1.16 min, $[M+H]^+$=385.95/387.95。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.99 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 3.70 (d, *J*=3.4 Hz, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.76-2.74 (m, 3H), 2.18-2.16 (m, 3H)。

42.4 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供在指定水性處理之後呈黃色黏性油狀物形式之標題化合物(12.1 g，產率為98%)。LC-MS: t_R=1.33 min, $[M+Na]^+$=461.10。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.03-7.98 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.36-1.25 (m, 9H)。

42.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。藉由使用存於庚烷中之0-25%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析以提供灰棕色粉末形式之標題化合物(7.26 g，產率為68%)。LC-MS: t_R=1.40 min, $[M+Na]^+$=577.20。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.30-7.98 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.39-1.20 (m, 9H)。

42.6 4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-

4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。在減壓下濃縮反應混合物以提供淺黃色黏性油狀物，使用二乙醚研磨以提供乳油粉形式之標題化合物(2.37 g，產率為51%)。LC-MS: t_R=1.08 min, $[M+H]^+$=355.05。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.17 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)。

實例43：化合物43 [4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

43.1 2-(4-甲氧基苯基)-3-側氧基丁酸乙酯

根據一般方法13自2-(4-甲氧基苯基)乙酸乙酯來合成2-(4-甲氧基苯基)-3-側氧基丁酸乙酯且藉由使用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之管柱層析實施層析(5.4 g，產率為63%)。LC-MS: t_R=1.89 min, $[M+H]^+$ =237。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.30-7.14 (m, 2H), 6.95-6.79 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.29-4.13 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.36-1.17 (m, 3H)。

43.2 3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自2-(4-甲氧基苯基)-3-側氧基丁酸乙酯來合成3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇(3.6 g，產率為92%)。LC-MS: t_R=0.97 min, $[M+H]^+$ =219。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.36 (s, 2H), 7.00-6.82 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

43.3 4-溴-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(4.65 g，產率為99%)。LC-MS: t_R=1.13 min, $[M+H]^+$ =298。(該反應亦提供4-溴-4-(3-溴-4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，其用於合

成實例68。)

43.4　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。藉由使用存於庚烷中之0-40%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(3 g，產率為43%)。LC-MS:　t_R=1.18 min, $[M+H]^+$ =263。(該反應亦提供4-(3-溴-4-甲氧基苯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，其用於合成實例68。)

43.5　4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。藉由低pH製備型HPLC對產物實施層析(0.02 g，產率為3%)。LC-MS:　t_R=0.98 min, $[M+H]^+$ =272。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:　7.81 (s, 1H), 7.21-7.06 (m, 2H), 6.98-6.87 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

實例44：化合物44 [1-(4-溴苯基)-3-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

44.1　3-(2-氯苯基)-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-(2-氯苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(1 g, 4.7 mmol)來合成3-(2-氯苯基)-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇以提供黃色固體形式之標題化合物(1.03 g，產率為81%)。LC-MS:　t_R=2.07 min, $[M+H]^+$ =271。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.84 (s, 1H), 7.86 (dd, *J*=7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J*=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.40 (td, *J*=7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H)。

44.2 3-(2-氯苯基)-5-羥基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-(2-氯苯基)-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇(1.03 g, 3.8 mmol)來合成3-(2-氯苯基)-5-羥基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醛且藉由使用存於庚烷中之25%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析實施層析。分離褐色油狀物形式之標題化合物(0.4g，產率為32%)。LC-MS: t_R=1.9 min, $[M+H]^+$ =298。

44.3 -(2-氯苯基)-4-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-(2-氯苯基)-5-羥基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醛(0.4 g, 1.34 mmol)來合成3-(2-氯苯基)-4-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇以提供褐色固體形式之標題化合物(產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.89 min, $[M+H]^+$ =284。

44.4 4-溴-1-(4-溴苯基)-3-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(2-氯苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(0.47 g, 1.65 mmol)來合成4-溴-1-(4-溴苯基)-3-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(0.6 g，產率為82%)。LC-MS: t_R=2.68 min, $[M+H]^+$ =442。

44.5 1-(4-溴苯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1-(4-溴苯基)-3-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成1-(4-溴苯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-25%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析以提供黃色

油狀物形式之標題化合物(0.515 g，產率為31%) LC-MS: t_R=2.86 min, $[M+Na]^+$ =617。

44.6 1-(4-溴苯基)-3-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自1-(4-溴苯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成1-(4-溴苯基)-3-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由酸性製備型HPLC層析分離以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.97 g，產率為35%)。LC-MS: t_R=2.23 min, $[M+H]^+$ =395。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.07 (dd, *J*=7.4, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.71-7.62 (m, 3H), 7.58-7.46 (m, 2H), 6.79 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H)。

實例45：化合物45 [5-(3,5-二氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

45.1 1-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮

根據一般方法14自1-(3,4,5-三氟苯基)乙烷-1-酮來合成1-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮(7.3 g，產率為88%)。LC-MS: t_R=1.29 min, $[M+H]^+$=230.90。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.69-7.62 (m, 2H), 2.58 (d, *J*=1.4 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H)。

45.2 3-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮來合成3-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯，藉由使用存於庚烷中之0-30%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(5.28 g，產率為59%)。LC-MS: t_R=1.30 min, $[M+H]^+$=260.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

45.3　3-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自3-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯及甲基肼來合成3-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(5.06 g，產率為86%)。LC-MS: t_R=1.20 min, $[M+H]^+$=256.95。

45.4　3-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自3-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛(1.5 g，產率為30%)。LC-MS: t_R=1.20 min, $[M+H]^+$=284.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.73 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

45.5　3-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法5自3-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成3-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.97 g，產率為97%)。LC-MS: t_R=1.16 min, $[M+H]^+$=270.95。

45.6　4-溴-3-(3,5-二氟-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-[3,5-二氟-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-溴-3-(3,5-二氟-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(2.21 g，產率為96%)。LC-MS: t_R=1.06 min, $[M+H]^+$=366.95。

45.7　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,5-二氟-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自相應溴化物來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,5-二氟-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之0-55%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(1.2 g，產率為37%)。LC-MS: t_R=1.35 min, $[M+H]^+$=540.15。

45.8 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,5-二氟-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,5-二氟-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,5-二氟-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮 (0.83 g，產率為60%)。LC-MS: t_R=1.42 min, $[M+H]^+$=556.15。

45.9 3-(3,5-二氟-4-甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,5-二氟-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-(3,5-二氟-4-甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，在100%甲醇中研磨產物(0.19 g，產率為37%)。LC-MS: t_R=2.94 min, $[M+H]^+$=333.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.84 (d, *J*=10.4 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例46：化合物46 [4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-5-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮]

46.1 1-(5-羥基-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮

根據一般方法11自1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5-醇來合成1-(5-羥基-

1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮(3.95 g，產率為22%)。LC-MS: t_R=1.11 min, $[M+H]^+$=217.00。

46.2 4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法12自1-(5-羥基-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮來合成4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5-醇(3.5 g，產率為88%)。LC-MS: t_R=1.17 min, $[M+H]^+$=246.05。

46.3 4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(5.8 g，產率為55%)。LC-MS: t_R=1.41 min, $[M+H]^+$=325.85。

46.4 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用存於庚烷中之0-40%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析實施層析(0.43 g，產率為8%)。LC-MS: t_R=1.61 min, $[M+H]^+$=499.95。

46.5 4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用存於庚烷中之0-45%乙酸乙酯洗脫

之矽膠管柱層析實施層析(0.08 g，產率為46%)。LC-MS: t_R=1.13 min, $[M+H]^+$=276.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.89 (m, 2H), 7.82 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.44 (q, *J*=3.6 Hz, 3H), 6.57 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)。

實例47：化合物47 [1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

自4-(羥基胺基)-3-甲基-1,4-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮之酸性製備型HPLC層析分離1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供白色固體形式之標題化合物(105 mg，產率為15%)。LC-MS: t_R=1.43 min, $[M+H]^+$ =360/362。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.05 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.27 (dd, *J*=8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H)。

實例48：化合物48 [4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮] (參見Van Wagenen等人之美國專利第6,211,244號中所揭示之方法)

48.1 1-[3-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮

將存於HCl (7.24 mL, 0.3 mol)及冰水(10 mL)中之1-(3-胺基苯基)乙酮(2 g, 14.8 mmol)之溶液冷卻至0-5℃，然後經2-3分鐘添加存於水(6 mL)中之亞硝酸鈉(1.09 g, 15.54 mmol)之溶液且維持溫度約為6℃。然後經10分鐘將反應混合物緩慢添加至存於水(6 mL)中之甲硫醇鈉(1.32 g, 18.5 mmol)之溶液中且維持溫度為0-10℃。將反應混合物升溫至約25℃之溫度保持1小時，然後將反應混合物分配於水(20 mL)與第三丁基二甲基醚(40 mL)之間且使用飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌有機層。藉由硫酸鎂乾燥有機部分，過濾並在減壓下去除溶劑以獲得褐色油狀產物，藉由使用庚烷:乙酸乙酯(3:1體積:體積)

梯度洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供黃色油狀物形式之標題化合物(1.8 g，產率為57%)。LC-MS: t_R=1.24 min, $[M+H]^+$=167。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.75 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.47 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 2.60-2.57 (m, 3H), 2.54-2.52 (m, 3H)。

48.2 3-[3-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-[3-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮來合成3-[3-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯。藉由使用庚烷:乙酸乙酯(3:1體積:體積)洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析以提供黃色固體形式之標題化合物(1.9g，產率為45%)。LC-MS: t_R=1.21 min, $[M+Na]^+$=246。

48.3 1-甲基-3-[3-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-[3-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯來合成1-甲基-3-[3-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇且藉由使用庚烷:乙酸乙酯(1:1體積:體積)梯度洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析以提供灰白色固體形式之標題化合物(1.16 g，產率為55%)。LC-MS: t_R=1.1 min, $[M+H]^+$=221。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.09 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.56 (s, 3H)。

48.4 5-羥基-1-甲基-3-[3-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自1-甲基-3-[3-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇(1.16 g, 5.26 mmol)來合成5-羥基-1-甲基-3-[3-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛以提供褐色固體形式之標題化合物(1.1 g，產率為62%)。LC-MS: t_R=1.09 min, $[M+H]^+$=248。

48.5 1,4-二甲基-3-[3-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-1-甲基-3-[3-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛(1.09 g, 2.77 mmol)來合成1,4-二甲基-3-[3-(甲基硫基)苯基]-1*H*-

吡唑-5-醇以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.4 g，產率為21%)。LC-MS: t_R=1.05 min, $[M+H]^+$=235。

48.6 4-溴-3-(3-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-[3-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇(0.4 g, 0.8 mmol)來合成4-溴-3-(3-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(0.3 g，產率為53%)。LC-MS: t_R=1.02 min, $[M+H]^+$=331。

48.7 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色油狀物形式之標題化合物(0.32g，產率為26%)。LC-MS: t_R=1.29 min, $[M+Na]^+$=504。

48.8 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色黏性固體形式之標題化合物(0.23 g，產率為68%) LC-MS: t_R=1.20 min, $[M+Na]^+$=521。

48.9 4-(羥基胺基)-3-(3-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧

基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-3-(3-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由酸性反相製備型HPLC分離產物以提供黃色油狀物形式之標題化合物(0.007 g，產率為19%)。LC-MS: t_R=0.98 min, $[M+H]^+$=298。

實例49：化合物49 [4-(4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺]

49.1 4-乙醯基-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺

在0℃下，向存於DCM (50 mL)中之4-乙醯基苯-1-磺醯氯(10 g, 45.73 mmol)之溶液中添加二甲基胺溶液(69 mL，2M，存於THF中，0.12 mol)。將反應混合物加熱至約25℃之溫度並攪拌直至藉由LC-MS觀察起始材料完全消耗為止。使用飽和碳酸氫鈉(50 mL)將反應混合物驟冷並使用DCM (2 × 75 mL)萃取產物。使用2 M HCl (30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層。藉由硫酸鈉乾燥有機部分，過濾並在減壓下濃縮(9.7 g，產率為93%)。LC-MS: t_R=1.07 min, $[M+H]^+$=227.9。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.29-8.08 (m, 2H), 7.94-7.81 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 9H)。

49.2 3-[4-((二甲基胺基)二亞甲基-硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自4-乙醯基-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺來合成3-[4-((二甲基胺基)二亞甲基-硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯。藉由矽膠管柱層析使用存於庚烷中之0-60%乙酸乙酯之梯度對產物實施層析以提供期望產物(12.3 g，產率為71%)。LC-MS: t_R=1.12 min, $[M+H]^+$=286。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.24-8.08 (m, 2H), 7.93-7.81 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.66-2.63 (m, 6H)。

49.3 4-(5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺

向存於乙醇(40 mL)中之3-[4-(二甲基胺磺醯基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯(9.1 g, 31.89 mmol)之溶液中依序添加存於乙醇(20 mL)及三乙胺(3.36 mL, 23.92 mmol)中之硫酸甲基二氮烷二鎓鹽(5.06 g, 35.08 mmol)之溶液且將所得反應液加熱至70℃直至藉由LC-MS起始材料完全消耗為止。在減壓下濃縮反應混合物且溶於DCM (15 mL)中並使用1M HCl (20 mL)洗滌。在濃縮有機部分後，形成沈澱物，過濾並在減壓下乾燥。在減壓下濃縮所得濾液且將殘餘物在DCM (x mL)中超音波處理以進一步發生沈澱。將此材料與原始濾液合併(7.25 g，產率為71%)。LC-MS: t_R=1.00 min, $[M+H]^+$ =282。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.00-7.90 (m, 2H), 7.79-7.64 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.61 (s, 6H)。

49.4 4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法4自4-(5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺來合成4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺(4.40 g，產率為70%)。LC-MS: t_R=1.03 min, $[M+H]^+$ =310。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.75 (s, 1H), 8.18-8.02 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.64 (s, 6H)。

49.5 4-(5-羥基-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法5自4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺來合成4-(5-羥基-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺(3.56 g，產率為65%)。LC-MS: t_R=0.98 min, $[M+H]^+$ =296。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.92-7.82 (m, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 2.06 (s, 3H)。

49.6 4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲

基苯-1-磺醯胺

根據一般方法6自4-(5-羥基-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺來合成4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺(4.31 g，產率為97%)。LC-MS: t_R=1.43 min, $[M+H]^+$ =375。

49.7 4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法8自4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺來合成4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺。使用利用存於庚烷中之0-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(1.45 g，產率為34%)。LC-MS: t_R=1.44 min, $[M+Na]^+$ =549。

49.8 4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法9自4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺來合成4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺。在甲醇:庚烷(1:4體積:體積)中研磨產物(0.27 g，產率為32%)。LC-MS: t_R=1.07 min, $[M+H]^+$ =327。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.33-8.21 (m, 2H), 7.90-7.77 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 1.25 (s, 3H)。

實例50：化合物50 [1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

自4-(羥基胺基)-4-甲基-1,3-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮之酸性

製備型HPLC層析分離1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供白色固體形式之標題化合物(0.09 g，產率為7.6%)。LC-MS: t_R=1.50 min, $[M+H]^+$ =360/362。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.20 (dd, *J*=6.7, 3.1 Hz, 2H), 8.02-7.90 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.59-7.40 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 1.36 (s, 3H)。

實例51：化合物51 [4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(鄰甲苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

51.1 3-(2-甲基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯

向存於甲苯(130 mL)中之1-(2-甲基苯基)乙烷-1-酮(5 g, 37.26 mmol)之溶液中添加碳酸二乙酯(13.21 g, 111.79 mmol)及NaH (60%, 2.98 g, 74.53 mmol)。使反應混合物回流16小時。在冷卻之後，將反應混合物傾倒至冰水(200 mL)中並萃取至乙酸乙酯(3 × 200 mL)中。藉由硫酸鎂乾燥合併之有機層，過濾並蒸發在減壓下以提供9.5 g黃色油狀物。藉由矽膠管柱層析(存於庚烷中之乙酸乙酯)對油狀物實施層析以提供橙色油狀物形式之標題化合物(6.23 g，產率為54%)。LC-MS: t_R=1.99 min, $[M+H]^+$=207。

51.2 2-甲基-5-(2-甲基苯基)-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮

根據一般方法2自3-(2-甲基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯來合成2-甲基-5-(2-甲基苯基)-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮。在起始材料已耗盡後，濃縮反應混合物且使用乙酸乙酯:庚烷(1:3體積:體積, 15 mL)研磨所得黃色固體。過濾固體，使用庚烷(30 mL)洗滌並在減壓下乾燥。使用甲醇洗滌固體並收集濾液。在減壓下濃縮濾液且使用甲醇洗滌所得油狀固體並立即過濾以提供灰棕色固體形式之標題化合物(0.65 g，產率為14%)。LC-MS: t_R=1.36 min, $[M+H]^+$ =189。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.49-7.40 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 3H), 5.59 (s, 1H),

3.56 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

51.3　2-甲基-5-(2-甲基苯基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自2-甲基-5-(2-甲基苯基)-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮來合成2-甲基-5-(2-甲基苯基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛。在添加去離子水之後產物並不沈澱且向黃色溶液中添加二乙醚(20 mL)並分離各層。使用其他部分之二乙醚(3 × 40 mL)再萃取水層，合併有機層，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色固體形式之標題化合物(0.6 g，產率為73%)。LC-MS:　t_R=1.43 min, $[M+H]^+$ =217。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:　9.47 (s, 1H), 7.38-7.13 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

51.4　1,4-二甲基-3-(2-甲基苯基)-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自2-甲基-5-(2-甲基苯基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成1,4-二甲基-3-(2-甲基苯基)-1*H*-吡唑-5-醇(0.4 g，產率為68%)。LC-MS:　t_R=1.49 min, $[M+Na]^+$ =203。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:　7.36-7.06 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)。

51.5　4-溴-1,4-二甲基-3-(2-甲基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-(2-甲基苯基)-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-1,4-二甲基-3-(2-甲基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且直接用於下一步驟中(假設產率為100%)。LC-MS:　t_R=1.31 min, $[M+H]^+$=281/283。

51.6　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-(2-甲基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1,4-二甲基-3-(2-甲基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-(2-甲基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由矽膠管

柱層析(存於庚烷中之0-55%乙酸乙酯)實施層析以提供黃色油狀物形式之標題化合物(0.34 g，產率為42%)。LC-MS: t_R=2.43 min, $[M+Na]^+$=456。

51.7 4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(2-甲基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-(2-甲基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(2-甲基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。將殘餘物溶於DCM (20 mL)中並使用水(2 × 20 mL)洗滌。分離DCM層，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色固體。藉由矽膠管柱層析(存於庚烷中之60%乙酸乙酯)對固體實施層析以提供黃色固體形式之標題化合物(0.061 g，產率為36%)。LC-MS: t_R=1.57 min, $[M+H]^+$ =234。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.06 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 3H), 6.37 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。

實例52：化合物52 [4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

52.1 1-{5-羥基-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-基}乙烷-1-酮

根據一般方法11自1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇(2.08 g, 8.58 mmol)來合成1-{5-羥基-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-基}乙烷-1-酮以提供暗褐色固體形式之標題化合物(1.5 g，產率為37%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.75 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

52.2 4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法12自1-{5-羥基-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡

唑-4-基}乙烷-1-酮(0.6 g, 211 mmol)來合成4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5-醇以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.56 g，產率為84%) LC-MS: t_R=2.14 min, $[M+H]^+$ =314。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.67 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

52.3 4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5-醇(0.56 g, 1.78 mmol)來合成4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供褐色油狀物形式之標題化合物(0.77 g，產率為94%)。LC-MS: t_R=2.46 min, $[M+H]^+$=393。

52.4 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(0.77 g, 1.68 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用10-30%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.78 g，產率為85%) LC-MS: t_R=2.65 min, $[M+Na]^+$=567。

52.5 4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-

4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(0.78 g, 1.43 mmol)來合成4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用20-60%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠管柱層析實施層析以獲得黃色固體，使用DCM:庚烷(1:9體積:體積)洗滌以提供灰白色形式之標題化合物(0.21 g，產率為43%)。LC-MS: t_R=2.01 min, $[M+H]^+$=345。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.09 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.88 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。

實例53：化合物53 [4-(羥基胺基)-3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

53.1 3-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自3-(4-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯(3.05 g, 13.72 mmol)來合成3-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供灰白色固體形式之標題化合物(2.01 g，產率為71%)。LC-MS: t_R=1.49 min, $[M+H]^+$=204。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.60 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.93 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.39 (s, 3H)。

53.2 5-羥基-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.5 g, 7.19 mmol)來合成5-羥基-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛以提供黃色固體形式之標題化合物(1.25 g，產率為71%)。LC-MS: t_R=1.45 min, $[M+H]^+$=232。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.68 (s, 1H), 7.86-7.71 (m, 2H), 7.03-6.90 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)。

53.3 3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲

醛(1.25 g, 5.11 mmol)來合成3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇以提供黃色固體形式之標題化合物(產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.45 min, $[M+H]^+$ =218。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.50 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

53.4 4-溴-3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇(1.5 g, 5.15 mmol)來合成4-溴-3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供褐色油狀物形式之標題化合物(1.6 g，產率為60%)。LC-MS: t_R=1.94 min, $[M+H]^+$ =298。

53.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.5 g, 3.03 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供褐色油狀物形式之標題化合物(0.95 g，產率為16%) LC-MS: t_R=2.36 min, $[M+Na]^+$=472。

53.6 4-(羥基胺基)-3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(0.95 g, 2.11 mmol)來合成4-(羥基胺基)-3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.05 g，產率為10%)。LC-MS: t_R=1.51 min, $[M+H]^+$ =250。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.13-7.92 (m, 2H), 7.60 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.10-6.93 (m, 2H), 6.42 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.18 (s,

3H)。

實例54：化合物54 [3-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

54.1 3-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-(3-氯苯基)-3-側氧基丙酸酯(5 g, 22.06 mmol)來合成3-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇以提供灰白色固體形式之標題化合物(3.66 g，產率為79%) LC-MS: t_R=1.61 min, $[M+H]^+$ =208。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.15 (s, 1H), 7.72 (t, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.34-7.19 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.57 (s, 3H)。

54.2 3-(3-氯苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇(3.6 g, 17.06 mmol)來合成3-(3-氯苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛以提供黃色固體形式之標題化合物(4.35 g，產率為86%)。LC-MS: t_R=1.65 min, $[M+H]^+$ =236。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06-7.91 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.43 (dd, *J*=3.7, 1.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H)。

54.3 3-(3-氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-(3-氯苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛(4.35 g, 18.38 mmol)來合成3-(3-氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇以提供黃色固體形式之標題化合物(產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.66 min, $[M+H]^+$ =222。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.60 (t, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。

54.4 4-溴-3-(3-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(3-氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇(4.0 g,

15.9 mmol)來合成4-溴-3-(3-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供褐色油狀物形式之標題化合物(3.9 g，產率為82%)。LC-MS: t_R=2.17 min, $[M+H]^+$ =302。

54.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(3-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(3.9 g, 13.23 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色固體形式之標題化合物(3.5 g，產率為45%)。LC-MS: t_R=2.60 min, $[M+Na]^+$ =476。

54.6 3-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(3.5 g, 7.71 mmol)來合成3-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.9 g，產率為46%)。LC-MS: t_R=1.7 min, $[M+H]^+$ =253。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.08 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.98 (dt, *J*=7.0, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.59-7.40 (m, 2H), 6.57 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)。

實例55：化合物55 [4-(羥基胺基)-3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

55.1 3-(2-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯

根據一般方法1自1-(2-甲氧基苯基)乙烷-1-酮(7 g, 46.61 mmol)來合成3-(2-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯以提供黃色油狀物形式之標題化合物(8.6 g，產率為76%)。LC-MS: t_R=1.83 min, $[M+H]^+$ =222。

55.2 5-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮

根據一般方法2自3-(2-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯(5 g, 21.15 mmol)來合成5-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮以提供黃色固體形式之標題化合物(4.77 g，產率為99%)。LC-MS: t_R=1.34 min, $[M+H]^+$ =204.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.80 (dd, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 1H), 7.04 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.93 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 3H)。

55.3 5-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自5-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮(4.77 g, 21.25 mmol)來合成5-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛以提供黃色固體形式之標題化合物(3.49 g，產率為61%)。LC-MS: t_R=1.32 min, $[M+H]^+$ =232.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.40 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.30 (dd, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (s, 3H)。

55.4 3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛(3.49 g, 13.07 mmol)來合成3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇以提供黃色固體形式之標題化合物(產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.37 min, $[M+H]^+$ =218.95。

55.5 4-溴-3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇(3.98 g, 13.84 mmol)來合成4-溴-3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(4.3 g，產率為57%)。LC-MS: t_R=1.88 min, $[M+H]^+$ =298。

55.6 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色油狀物形式之標題化合物(1.97 g，產率為36%)。LC-MS: t_R=2.22 min, $[M+H]^+$ =450。

55.7 4-(羥基胺基)-3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.97 g, 3.2 mmol)來合成4-(羥基胺基)-3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.48 g，產率為45%)。LC-MS: t_R=1.37 min, $[M+H]^+$ =250。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.77 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.25 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。

實例56：化合物56 [4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

56.1 3-側氧基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]丙酸甲酯

根據一般方法1自1-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙烷-1-酮及碳酸二甲酯來合成3-側氧基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]丙酸甲酯且藉由使用乙酸乙酯:己烷(2:98體積:體積)洗脫之管柱層析實施層析以提供黃色油狀物形式之標題化合物(6.2 g，產率為48%)，其直接用於合成相應吡唑啉酮。

56.2 1-甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

向存於乙醇(100 mL)中之硫酸甲基二氮烷二鎓鹽(9.75 g, 0.069 mol)之經攪拌溶液中添加三乙胺(9.2 mL, 0.092 mol)，隨後添加存於

乙醇(920 mL)中之3-側氧基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]丙酸甲酯(12 g, 0.0458 mol)之溶液。將反應混合物在80℃下攪拌16小時，藉此TLC展示起始材料完全消耗。在減壓下去除溶劑且將反應混合物萃取至乙酸乙酯(2 × 150 mL)中並使用水(150 mL)洗滌。合併有機層，使用鹽水(50 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供產物，藉由使用2%丙酮:DCM洗脫之管柱層析實施層析(7.7 g，產率為78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 11.11 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 3H), 5.80 (s,1H), 3.60 (s, 3H)。

56.3 5-羥基-1-甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自1-甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇來合成5-羥基-1-甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛且根據一般方法5直接用於還原(5.1g，產率為60%)。LC-MS: t_R=0.89 min, $[M+H]^+$ =287。

56.4 1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-1-甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇。該方法在處理期間不同於一般方法5，此乃因向所形成固體中添加水，藉由添加碳酸氫鈉來鹼化懸浮液，且將吡唑啉酮萃取至乙酸乙酯(2 × 20 mL)中。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾並在減壓下濃縮以提供產物，藉由使用乙酸乙酯:己烷(1:9體積:體積)洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供黃色固體產物(1.1 g，產率為53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 10.19 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.42 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)。

56.5 4-溴-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-5-

醇來合成4-溴-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且未經進一步分析即直接用於下一步驟中(2.4 g，產率為99%)。

56.6　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用10%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供發泡體形式之標題化合物(1.9 g，產率為56%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:　7.50-7.42 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.57 (d, *J*=2.7 Hz, 3H), 1.55-1.48 (m, 18H)。

56.7　4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3- [2-(三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用乙酸乙酯:己烷(3:2體積:體積)洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供白色固體形式之標題化合物(0.60 g，產率為52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:　8.30 (dd, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 6.54 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。

實例57：化合物57 [3-(2,3-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

57.1　3-(2,3-二氯苯基)-3-側氧基丙酸乙酯

向存於THF (100 mL)中且冷卻至-78℃之二異丙基胺(8.7 g, 0.086 mol)之經攪拌溶液中添加n-BuLi (49.2 mL存於己烷中之1.6 M溶液，

0.079 mol)。繼續攪拌30分鐘，然後在-78℃下逐滴添加新鮮蒸餾之乙酸乙酯(6.94 g, 0.079 mol)。將所得溶液攪拌30分鐘，隨後添加存於THF (150 mL)中之2,3二氯苯甲醯氯(15 g, 0.072 mol)之溶液。將反應混合物在-65℃至-70℃下攪拌30分鐘且然後藉由添加1 N HCl溶液予以終止(直至酸性為止)。將所得雙相混合物升溫至約25℃之溫度，然後使用乙酸乙酯(250 mL)稀釋且收集有機層。使用乙酸乙酯(2 × 150 mL)萃取水層且合併有機層，使用鹽水(30 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供β-酮酯，其直接用於下一步驟中。

57.2　3-(2,3-二氯苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

在約25℃之溫度下，向存於乙醇(90 mL)及三乙胺(19.2 mL, 0.138 mol)中之硫酸甲基二氮烷二鎓鹽(14.7 g, 0.103 mol)之溶液中添加存於乙醇(90 mL)中之3-(2,3-二氯苯基)-3-側氧基丙酸乙酯(18 g, 0.069 mol)之溶液。將反應混合物加熱至80℃保持2小時，然後TLC展示起始材料完全消耗。在減壓下去除溶劑且將所得漿液添加至水(150 mL)中並使用乙酸乙酯(2 × 150 mL)萃取。合併有機層，使用鹽水(50 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供環化產物，藉由使用20-25%乙酸乙酯:己烷洗脫之矽膠管柱層析實施層析(5.6g，產率為33.4%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm:　11.13 (s, 1H), 7.68 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.59 (s, 3H)。

57.3　3-(2,3-二氯苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-(2,3-二氯苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇來合成3-(2,3-二氯苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛。該方法在處理期間不同於一般方法3，此乃因使用乙酸乙酯(3 × 250 mL)萃取水層，合併有機層並使用水(2 × 50 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供期望化合物，使用戊烷(2 × 100 mL)研磨以提供黃色固體

(4.4 g，產率為78.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 9.56 (s, 1H), 7.69 (dd, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=7.6, 1.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H)。

57.4 3-(2,3-二氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自相應醛來合成3-(2,3-二氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇。該方法在處理期間不同於一般方法5，此乃因將水(50 mL)添加至所形成固體中，藉由添加碳酸氫鈉來鹼化懸浮液，且將吡唑啉酮萃取至乙酸乙酯(3 × 100 mL)中。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾並在減壓下濃縮以提供產物，藉由使用8-10%乙酸乙酯:己烷洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供灰白色固體產物(3.3 g，產率為74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 10.53 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。

57.5 4-溴-3-(2,3-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(2,3-二氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-(2,3-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且未經進一步分析即直接用於下一步驟中(0.1 g，產率為98%)。

57.6 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2,3-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(2,3-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5 -二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2,3-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用7-10%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠管柱層析實施層析(0.12 g，產率為82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 7.85-7.76 (m, 1H), 7.61-7.42 (m, 1H), 7.27-7.08 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.49-1.37 (m, 18H), 1.36 (s, 3H)。

57.7　3-(2,3-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2,3-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-(2,3-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且自DCM:戊烷(1:100體積:體積)研磨以提供白色固體形式之期望化合物(0.7 g，產率為53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm:　7.90-7.81 (m, 2H), 7.76 (dd, *J*=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。

實例58：化合物58 [3-(2,4-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

58.1　3-(2,4-二氯苯基)-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自相應苯乙酮及碳酸二甲酯來合成3-(2,4-二氯苯基)-3-側氧基丙酸甲酯且使用DCM:戊烷(1:4體積:體積)研磨以提供黃色固體形式之期望酯(15 g，產率>99.9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm:　7.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.65 (s, 3H)。

58.2　3-(2,4-二氯苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

向存於乙醇(80 mL)中之硫酸甲基肼(8.4 g, 59.5 mmol)之懸浮液中逐滴添加三乙胺(8.0 g, 79.33 mmol)。將反應液攪拌10分鐘，然後添加3-(2,4-二氯苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(10 g, 39.66 mmol)且將反應混合物在70℃下加熱2小時。將反應液冷卻至約25℃之溫度並在減壓下濃縮。藉由使用25%乙酸乙酯:己烷洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析以提供灰白色固體形式之標題化合物(7 g，產率為72%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm:　11.15 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.57

(d, *J*=20.0 Hz, 3H)。

58.3　3-(2,4-二氯苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-(2,4-二氯苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇來合成3-(2,4-二氯苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛。該方法在處理中不同於一般方法3。將反應液萃取至乙酸乙酯(200 mL)中並使用水(2 × 50 mL)洗滌。使用鹽水洗滌有機層並藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色固體形式之標題化合物(6.0 g，產率為75%)。

58.4　3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-(2,4-二氯苯基)- 5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇。該方法在處理期間不同於一般方法5，此乃因將水(50 mL)添加至所形成固體中，藉由添加碳酸氫鈉來鹼化懸浮液，且將吡唑啉酮萃取至乙酸乙酯(3 × 100 mL)中。藉由硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色固體形式之期望產物(4.5 g，產率為68%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm:　10.28 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 1H), 7.34 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)。

58.5　4-溴-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且未經進一步分析即直接用於下一步驟中(4.0 g，產率為98%)。

58.6　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用存於己烷中之10%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析實施層析。分離黃色

油狀物形式之標題化合物(2.5 g，產率為43%)且未經任一額外分析即用於合成3-(2,4-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。

58.7　3-(2,4-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2,4-二氯苯基)-1,4-二甲基 -4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-(2,4-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用乙酸乙酯:己烷(3:2體積:體積)洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.38 g，產率為53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm:　8.01 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*=8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.06 (s, 3H)。

實例59：化合物59 [4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

59.1　3-側氧基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙酸甲酯

根據一般方法1自相應苯乙酮及碳酸二甲酯來合成3-側氧基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙酸甲酯且藉由使用存於己烷中之2%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供黃色油狀物形式之標題化合物(6.3 g，產率為33%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm:　8.11-8.06 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.64 (s, 3H)。

59.2　1-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

向存於乙醇(60 mL)中之3-側氧基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙酸甲酯(6.1 g, 23.27 mmol)之溶液中依序添加硫酸甲基二氮烷二鎓鹽(4.96 g, 34.9 mmol)及三乙胺(6.49 mL, 46.53 mmol)且將所得反應液加熱至80℃保持18小時。然後，在減壓下濃縮反應混合物且藉由層析使用利

用存於DCM中之3%丙酮洗脫之矽膠管柱層析分離期望化合物以提供白色固體形式之標題化合物(4.9 g，產率為81%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 11.09 (s, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.32 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.56 (s, 3H)。

59.3 5-羥基-1-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自1-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇來合成5-羥基-1-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛。該方法在處理期間不同於一般方法3，此乃因將藉由添加水所形成之橙色黃色沈澱物溶於乙酸乙酯中，使用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取水層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由使用DCM:戊烷(1:1體積:體積)研磨來分離黃色固體形式之標題化合物(3.3 g，產率為74%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 9.71 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H)。

59.4 1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-1-甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇。該方法在處理期間不同於一般方法5，此乃因將水(30 mL)添加至所形成固體中，藉由添加碳酸氫鈉來鹼化懸浮液，且將吡唑啉酮萃取至乙酸乙酯(3 × 100 mL)中。使用水(30 mL)洗滌合併之有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。使用正戊烷研磨所得固體以提供白色固體形式之標題化合物(1.7 g，產率為64%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 10.23 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.37 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.01 (d, *J*=15.4 Hz, 3H)。

59.5 4-溴-1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1*H*-吡唑-5-

醇來合成4-溴-1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且未經進一步分析即直接用於下一步驟中(0.7 g，產率為98%)。

59.6　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自相應溴化物來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由使用7-10%乙酸乙酯:己烷洗脫之矽膠管柱層析實施層析以提供灰白色固體(0.7 g，產率為70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm:　8.25 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 9H)。

59.7　4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4- (三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由反相HPLC實施層析以提供白色固體形式之標題化合物(0.03 g，產率為7%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 8.17 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 6.55 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)。

實例60：化合物60 [4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

60.1　2-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮

根據一般方法2自3-側氧基-3-[2-(三氟甲基)苯基]丙酸甲酯來合成2-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮。在起始材料已耗盡後，將反應混合物冷卻至約25℃之溫度且使用乙酸乙酯:庚烷(1:3體積:體積)、隨後乙酸乙酯研磨所得固體以藉由過濾提供白色固體。

在減壓下減少濾液並使用乙酸乙酯研磨以提供額外白色固體且再次重複該過程。合併固體以提供白色固體形式之標題化合物(0.94 g，產率為19%)。LC-MS: t_R=1.58 min, $[M+H]^+$ =243。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.75 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.52 (dt, *J*=9.0, 4.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.56 (s, 3H)。

60.2 2-甲基-3-側氧基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自2-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮來合成2-甲基-3-側氧基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛。在完成後，冷卻反應混合物並使用水(10 mL)稀釋。在約25 ℃之溫度下靜置41小時。將產物萃取至二乙醚(3 × 30 mL)中，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供油狀物。藉由矽膠管柱層析(存於庚烷中之乙酸乙酯)對油狀物實施層析以提供褐色固體形式之標題化合物(0.23 g，產率為17%)。LC-MS: t_R=1.53 min, $[M+H]^+$ =271。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.45 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.73-7.58 (m, 2H), 7.43 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H)。

60.3 1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自2-甲基-3-側氧基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛來合成1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇(0.27 g，產率為88%，含有30% w/w 乙酸)。LC-MS: t_R=1.54 min, $[M+H]^+$ =257。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.77 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.66 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)。

60.4 4-溴-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

來合成4-溴-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且直接用於下一步驟中(假設產率為100%)。LC-MS: t_R=1.39 min, $[M+H]^+$ =335/337。

60.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由矽膠層析(存於庚烷中之乙酸乙酯)實施層析以提供淺黃色油狀物形式之標題產物(0.12 g，產率為24%)。LC-MS: t_R=2.40 min, $[M+Na]^+$ =510。

60.6 4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮。將殘餘物再溶於DCM (20 mL)中並使用去離子水(3 × 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。分離DCM層，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供淺橙色固體形式之標題產物(0.05 g，產率為63%)。LC-MS: t_R=1.67 min, $[M+H]^+$ =288。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.91 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。

實例61：化合物61 [4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

61.1 5-羥基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自2-苯基-5-(三氟甲基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮(1 g, 4.38 mmol)來合成5-羥基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醛以提供黃色固體形式之標題化合物(1.07 g，產率為87%)。LC-MS: t_R=1.63 min, $[M+H]^+$=256。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.59 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=7.4 Hz, 1H)。

61.2 4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醛(1.05 g, 3.77 mmol)來合成4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-醇以提供褐色固體形式之標題化合物(產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.96 min, $[M+H]^+$=242。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.71 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.48 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.34 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 1.99 (d, *J*=4.3 Hz, 3H)。

61.3 4-溴-4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5-醇(1.1 g, 4.09 mmol)來合成4-溴-4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且未經進一步分析即直接用於下一步驟中(1.35 g，產率為77%)。

61.4 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.35 g, 4.2 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供黃色油狀物形式之標題化合物(1.29 g，產率為55%)。LC-MS: t_R=2.48 min, $[M+Na]^+$=496。

61.5 4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-

酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.29 g, 2.05 mmol)來合成4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮以提供灰白色固體形式之標題化合物(0.41 g，產率為73%)。LC-MS: t_R=1.81 min, $[M+H]^+$=273。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.98 (s, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.50 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 1.38 (s, 3H)。

實例62：化合物62 [3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

62.1 3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-3-側氧基丙酸乙酯

根據一般方法1自1-(2,4-二氟苯基)乙烷-1-酮來合成3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-3-側氧基丙酸乙酯，且藉由使用存於庚烷中之0-30%乙酸乙酯洗脫之管柱層析實施層析(7.5 g，產率為56%)。LC-MS: t_R=1.36 min, $[M+H]^+$=254.95。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.92 (m, *J*=8.8, 7.0 Hz, 1H), 6.74-6.59 (m, 2H), 4.13 (m, *J*=16.6, 7.1 Hz, 4H), 3.97 (s, 2H), 1.48 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

62.2 3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-3-側氧基丙酸乙酯及甲基肼來合成3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇(6.9 g，產率為83%)。LC-MS: t_R=1.63 min, $[M+H]^+$=236.95。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.93 (dd, *J*=8.7, 6.9 Hz, 1H), 6.72 (td, *J*=8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.07 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.49 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

62.3 3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛。該方法在處理期間不同於一般方法3，此乃因觀察到並無沈澱。使用二乙醚(3 × 30 mL)自水層萃取吡唑啉酮且使用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物，藉由硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮以提供期望產物(4.52 g，產率為50%)。LC-MS: t_R=1.08 min, $[M+H]^+$=264.95。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.61 (s, 1H), 7.53 (dd, *J*=8.4, 6.8 Hz, 1H), 6.74-6.69 (m, 2H), 4.05 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.37 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

62.4 3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法5自相應醛來合成3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(4.5 g，產率為91%)。LC-MS: t_R=1.02 min, $[M+H]^+$=250.90。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.72 (dd, *J*=8.6, 6.8 Hz, 1H), 6.71 (td, *J*=8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=10.8, 2.3 Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.45 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.31 (d, *J*=7.9 Hz, 3H)。

62.5 4-溴-3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-溴-3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，其根據一般方法8直接用於置換反應(2.9 g，產率>99.9%)。

62.6 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自相應溴化物來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之0-50%乙酸乙酯洗脫之矽膠

管柱層析對產物實施層析(0.94 g，產率為24%)。LC-MS t_R =1.58 min, $[M+H]^+$=504.20。

62.7　3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮合成3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用於庚烷中之20-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(0.19 g，產率33%)。LC-MS t_R =1.11 min, [M+H]= 282.00。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.73 (dd, *J*=8.6, 7.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.00 (dd, *J*=11.6, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (td, *J*=8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.30 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H)。

實例63：化合物63 [4-(羥基胺基)-3-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

63.1　1-甲基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇

經3分鐘在攪拌下，向冰浴冷卻至0℃之4-甲基-3-側氧基戊酸乙酯(10 g, 63.21 mmol)中逐滴添加甲基肼(3.33 mL, 63.21 mmol)。在完全添加後，對反應液實施超音波處理5分鐘，此時固體自溶液沈澱。反應液在乙醇(25 mL)中稀釋並在減壓下濃縮以提供灰白色固體吡唑啉酮，其使用庚烷(50 mL)研磨並在減壓下濃縮以提供灰白色固體標題化合物(8.1 g，產率91%)。LC-MS: t_R=0.93 min, $[M+H]^+$ =141。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.60 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.65 (七重峰，*J*=6.9 Hz, 1H), 1.10 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)。

63.2　1-[5-羥基-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]乙烷-1-酮

將1-甲基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇(4 g, 0.29 mol)吸收於1,1,1-

三甲氧基乙烷(13 mL, 0.1 mol)中且將所得溶液加熱至65℃持續7小時。溶液在減壓下濃縮，且藉由使用100-90% DCM:MeOH洗脫之矽膠層析實施層析以提供黃色固體標題化合物(2 g，產率35%)。LC-MS: t_R=0.79 min, $[M+H]^+$ =183。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.58 (s, 3H), 3.17 (七重峰，*J*=6.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.31 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)。

63.3 來自相應乙酸酯之4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法12自相應乙酸酯1-[5-羥基-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]乙烷-1-酮來合成4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇(2.16 g，產率為93%)。LC-MS: t_R=1.00 min, $[M+H]^+$ =212。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.88 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.11 (七重峰，*J*=6.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.28 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)。

63.4 4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇來合成4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(3.1 g，產率為84%)。LC-MS: t_R=1.45 min, $[M+H]^+$ =290/292。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 3.85 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.73 (七重峰，*J*=6.8 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.31 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.26 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

63.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁

氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(4.97 g，產率>99.9%)。LC-MS: t_R=1.67 min, $[M+Na]^+$ =465。

63.6 4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[-1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1 -甲基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-3-(丙烷-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由在0-35%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施層析以提供黃色油狀物形式之標題化合物(1.57 g，產率為72%)。LC-MS: t_R=1.47 min, $[M+H]^+$ =243。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.71 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.76 (七重峰，*J*=6.8 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.18 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.14 (d, *J*=6.9 Hz, 3H)。

實例64：化合物64 [3-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

64.1 3-(4-氟苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自相應β-酮酯及甲基肼來合成3-(4-氟苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(4.85 g，產率為99%)。LC-MS: t_R=0.98, $[M+H]^+$=192.90。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11.01 (s, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.16 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 3.55 (s, 3H)。

64.2 4-乙醯基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法11自3-(4-氟苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-乙醯基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之50-100%乙酸乙酯洗脫之管柱層析對產物實施層析(1.23

g，產率為35%)。LC-MS: t_R=1.10, $[M+H]^+$=234.90。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.61-7.56 (m, 2H), 7.23 (t, *J*=8.9 Hz, 2H), 3.60 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H)。

64.3 3-(4-氟苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法12自4-乙醯基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-(4-氟苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.09 g，產率為64%)。LC-MS: t_R=1.20, $[M+H]^+$=263.95。

64.4 4-溴-3-(4-氟苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自相應肟來合成4-溴-3-(4-氟苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(1.40 g，產率>99.9%)，其根據一般方法8直接用於置換反應。

64.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-氟苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自相應溴化物來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-氟苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由管柱層析使用存於庚烷中之0-50%乙酸乙酯對產物實施層析(0.65 g，產率為30%)。LC-MS: t_R=1.59, $[M+H]^+$=517.15。

64.6 3-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-氟苯基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成3-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)

乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之0-50%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(0.14 g，產率為39%)。LC-MS: t_R=1.17 g, $[M+H]^+$=294.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.00-7.91 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)。

實例65：化合物65 [4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-4-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮且藉由酸性製備型HPLC實施層析以提供白色固體形式之標題化合物(0.146 g，產率為26%)。LC-MS: t_R=0.65 min, $[M+H]^+$=282。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。

實例66：化合物66 [4-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

66.1 2-(4-氯苯基)-3-側氧基丁酸甲酯

根據一般方法13自2-(4-氯苯基)乙酸甲酯來合成2-(4-氯苯基)-3-側氧基丁酸甲酯，藉由使用存於庚烷中之0-25%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(5.51 g，產率86%為)。LC-MS: t_R=1.27 min, $[H+M]^+$=227.00。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

66.2 4-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自2-(4-氯苯基)-3-側氧基丁酸甲酯及甲基肼來合

成4-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(5.03 g，產率為80%)。LC-MS: t_R=1.06 min, $[H+M]^+$=222.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.54 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

66.3 4-溴-4-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-溴-4-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(6.5 g，產率為55%)。LC-MS: t_R=1.33 min, $[M+H]^+$=302.80。

66.4 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之0-50%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(6.45 g，產率為96%)。LC-MS: t_R=1.55 min, $[M+H]^+$=476.15。

66.5 4-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，使用100%甲醇研磨產物(0.3 g，產率為11%)。LC-MS: t_R=1.04 min, $[M+H]^+$=254.00。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.89 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

實例67：化合物67 [4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧

基})胺基}-1,4-二甲基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-{4-[(三氟甲基)硫基]苯基}-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之0-50%乙酸乙酯洗脫之矽膠管柱層析對產物實施層析(0.65 g，產率為56%)。LC-MS: t_R=1.29 min, $[M+H]^+$=320.00。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.21-8.13 (m, 2H), 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例68：化合物68 [4-(3-溴-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

在4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮之層析(藉由反相製備型HPLC)之後分離4-(3-溴-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮(0.02 g，產率為1%)。LC-MS: t_R=1.08 min, $[M+H]^+$ =351.8。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.89-7.83 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。

實例69：化合物69 [3-(3,5-*雙(*三氟甲基)苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮]

69.1 3-[3,5-*雙(*三氟甲基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-[3,5-*雙(*三氟甲基)苯基]乙烷-1-酮來合成3-[3,5-*雙(*三氟甲基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯，藉由使用存於庚烷中之0-30%乙酸乙酯洗脫之管柱層析對產物實施層析(5.69 g，產率為68%)。LC-MS: t_R=1.39 min, $[M+H]^+$=314.80。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.53 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.66 (s, 3H)。

69.2 3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

根據一般方法2自3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯來合成3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(5.58

g，產率為95%)。LC-MS: t_R=1.36 min, $[M+H]^+$=310.90。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.61 (s, 3H)。

69.3 3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-甲醛(6.42 g，產率為97%)。LC-MS: t_R=1.32 min, $[M+H]^+$=338.90。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.78 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 3.67 (s, 3H)。

69.4 3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

根據一般方法5自3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-甲醛來合成3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(5.57 g，產率為72%)。LC-MS: t_R=1.37 min, $[M+H]^+$=324.95。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.14 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.04 (s, 3H)。

69.5 3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-溴-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-溴-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(6 g，產率為79%)。LC-MS: t_R=1.54 min, $[M+H]^+$=404.85。

69.6 3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

根據一般方法8自3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-溴-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-{[(第三丁氧基)

羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之0-50%乙酸乙酯洗脫之管柱層析對產物實施層析(4.15 g，產率為68%)。LC-MS: t_R=1.69 min, $[M+H]^+$=578.20。

69.7 3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

根據一般方法9自3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，藉由使用存於庚烷中之0-60%乙酸乙酯洗脫之管柱層析對產物實施層析(1.2 g，產率為48%)。LC-MS: t_R=1.40 min, $[M+H]^+$=356.00。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.58 (s, 2H), 8.21 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例70：化合物70 [3-(3-氯-4-甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮]

70.1 1-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮

根據一般方法14自1-(3-氯-4-氟苯基)乙烷-1-酮來合成1-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮(7.94 g, 58 %)。LC-MS t_R =1.32 min, $[M+H]^+$=200.85。

70.2 3-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸乙酯

根據一般方法1自1-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮來合成3-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸乙酯，使用利用存於庚烷中之0-35%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(3.78 g, 28%)。LC-MS t_R =1.36 min, $[M+H]^+$=272.90。

70.3 3-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於乙醇(10 mL)中之3-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸

乙酯(3.78 g, 13.86 mmol)之溶液中添加存於乙醇(10 mL)及*N,N*-二乙基乙胺(3.87 mL, 27.72 mmol)中之硫酸甲基肼(3 g, 20.79 mmol)之溶液且將所得反應混合物加熱至80℃直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LC-MS所監測。在減壓下濃縮反應混合物，且將所得固體溶於乙酸乙酯(20 mL)中並使用水(3 × 10 mL)洗滌。藉由硫酸鎂乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮以得到褐色固體形式之標題化合物(3g, 68%)。LC-MS t_R =1.17 min, $[M+H]^+$=254.90。

70.4 3-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自3-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(3.38 g, 66%)。LC-MS t_R = 1.19 min, $[M+H]^+$ = 282.85；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.74 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

70.5 3-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛來合成3-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-醇(3.55 g, 54%)。LC-MS t_R = 1.14 min, $[M+H]^+$ = 268.90；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

70.6 4-溴-3-(3-氯-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-(3-氯-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且直接根據一般方法8用於置換反應(2.26 g, 100%)。

70.7 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-

氯-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(3-氯-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氯-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，使用在存於庚烷中之20-100%乙酸乙酯中洗脫之矽膠層析純化產物(0.46 g, 8%)。LC-MS t_R =1.39 min, $[M+H]^+$=538.10。

70.8 *N*-[3-(3-氯-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-羥基胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氯-4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成N-[3-(3-氯-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]-N-羥基胺基甲酸第三丁基酯(0.29 g, 75 %)。LC-MS t_R =1.21 min, $[M+H]^+$=454.00。

70.9 3-(3-氯-4-甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

根據一般方法9自N-[3-(3-氯-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]-N-羥基胺基甲酸第三丁基酯來合成3-(3-氯-4-甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，使用酸性製備型HPLC純化產物(5 mg, 7%)。LC-MS t_R = 1.08 min, $[M+H]^+$ = 331.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例71：化合物71 [4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯]

71.1 4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯

根據一般方法1自4-乙醯基苯甲酸甲酯來合成4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯，使用利用存於庚烷中之0-35%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(10.45 g, 57%)。LC-MS t_R = 1.16 min, $[M+H]^+$ = 236.90；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

71.2　4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

向存於乙醇(50 mL)中之4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯(10.44 g, 35.36 mmol)之溶液中添加硫酸甲基肼(5.61 g, 38.89 mmol)及*N,N*-二乙基乙胺(5.43 mL, 38.89 mmol)且將所得反應混合物加熱至80℃直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LC-MS所監測。在減壓下濃縮反應混合物，將所得固體溶於乙酸乙酯(60 mL)中並使用1M HCl (3 × 30 mL)、水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。藉由硫酸鎂乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮以得到褐色固體形式之標題化合物(7.82 g, 69%)。LC-MS t_R =1.04 min, $[M+H]^+$=232.90。

71.3　4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法4自4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(5.88 g, 84%)。LC-MS t_R = 1.09 min, $[M+H]^+$ = 260.95；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)。

71.4　4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法5自4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(7.7 g, 97%)。LC-MS t_R = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 246.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J =

8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

71.5 4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法6自4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯，其根據一般方法8直接用於置換反應(3.96 g, 100%)。

71.6 4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法8自4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯，使用利用存於庚烷中之10-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(1.36 g, 23%)。LC-MS t_R =1.63 min, $[M+H]^+$=500.10。

71.7 4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯

根據一般方法9自4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯，藉由在20%乙酸乙酯:庚烷中洗滌所得固體來純化產物(82 mg, 71%)。LC-MS t_R = 3.21 min, $[M+H]^+$ = 277.95；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例72：化合物72 [2,2,2-三氟-N-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基)乙醯胺]

72.1 N-{[4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺

基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯基](甲基)側氧基-亞硫基}-2,2,2-三氟乙醯胺

向存於DCM (10 mL)中之4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(1.40 g, 2.59 mmol)之溶液中添加氧化鎂(0.41 g, 10.23 mmol)、四(乙酸根基-κO)二銠(Rh-Rh) (28 mg, 0.06 mmol)及2,2,2三氟乙醯胺(0.58 g, 5.12 mmol)。在室溫下繼續攪拌5分鐘，然後添加雙(乙醯基氧基)(苯基)-λ~3~-碘烷(1.24 g, 3.84 mmol)並在室溫下繼續攪拌3小時。過濾所形成之所得沈澱物且在減壓下濃縮剩餘濾液以得到標題產物(1.16 g, 73%)。LC-MS t_R = 1.51 min, $[M+Na]^+$ = 615。

72.2 2,2,2-三氟-*N*-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基- 4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]苯基}(甲基)側氧基-亞硫基)乙醯胺

根據一般方法9自N-{[4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯基](甲基)側氧基-亞硫基}-2,2,2-三氟乙醯胺來合成2,2,2-三氟-N-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}(甲基)側氧基-亞硫基)乙醯胺。使用酸性製備型HPLC純化產物以得到標題化合物(0.03 g, 2%)。LC-MS t_R = 1.14 min, $[M+H]^+$ =393；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.41 - 8.16 (m, 2H), 8.14 - 7.95 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 6.74 - 6.54 (m, 1H), 4.07 - 3.76 (m, 3H), 3.35 - 3.32 (m, 3H), 1.51 - 1.18 (m, 3H)。

實例73：化合物73 [4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

73.1 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-側氧基丁酸乙酯

根據一般方法13自2-(3,4-二甲氧基苯基)乙酸甲酯來合成2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-側氧基丁酸乙酯且使用利用存於庚烷中之0-100%乙

酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(4.91 g, 52%)。LC-MS t_R = 1.09 min, $[M+H]^+$ = 253；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.75 - 3.73 (m, 6H), 3.66 - 3.64 (m, 3H), 2.14 - 2.09 (m, 3H)。

73.2 4-(3,4-二甲氧基苯基)-2,5-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮

根據一般方法2自2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-側氧基丁酸乙酯來合成4-(3,4-二甲氧基苯基)-2,5-二甲基-2,3-二氫-1H-吡唑-3-酮且使用利用存於庚烷中之0 -100%乙酸乙酯、隨後存於乙酸乙酯中之0-40%甲醇洗脫之矽膠層析純化(0.41 g, 11%)。LC-MS t_R = 0.91 min, $[M+H]^+$ = 249；^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 7.09 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.18 (s, 3H)。

73.3 4-溴-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-(3,4-二甲氧基苯基)-2,5-二甲基-2,3-二氫-1H-吡唑-3-酮來合成4-溴-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.53 g, 99%)。LC-MS t_R =1.24 min, $[M+H]^+$=328。

73.4 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。使用利用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(0.28 g, 30%)。LC-MS t_R = 1.39 min, $[M+Na]^+$ = 502。

73.5 4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二甲基4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來

合成4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。使用酸性製備型HPLC純化產物(0.05 g, 36%)。LC-MS t_R = 0.88 min, $[M+Na]^+$ = 302；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 - 7.76 (m, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 6.68 - 6.61 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。

實例74：化合物74 [4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲酸]

74.1 4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯

根據一般方法1自4-乙醯基苯甲酸甲酯來合成4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯，使用利用存於庚烷中之0-35%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(10.45 g, 57%)。LC-MS t_R = 1.16 min, $[M+H]^+$ = 236.90；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

74.2 4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

向存於乙醇(50 mL)中之4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯(10.44 g, 35.36 mmol)之溶液中添加硫酸甲基肼(5.61 g, 38.89 mmol)及*N,N*-二乙基乙胺(5.43 mL, 38.89 mmol)且將所得反應混合物加熱至80 ℃直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LC-MS所監測。在減壓下濃縮反應混合物且將所得固體溶於乙酸乙酯(60 mL)中並使用1M HCl (3 × 30 mL)、水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。然後藉由硫酸鎂乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮以得到褐色固體形式之標題化合物(7.82 g, 69%)。LC-MS t_R =1.04 min, $[M+H]^+$=232.90。

74.3 4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法4自4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)

苯甲酸甲酯(5.88 g, 84%)。LC-MS t_R = 1.09 min, $[M+H]^+$ = 260.95；^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)。

74.4　4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法5自4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(7.7 g, 97%)。LC-MS t_R = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 246.95；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

74.5　4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法6自4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯且根據一般方法8直接用於置換反應(3.96 g, 100%)。

74.6　4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法8自4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯且使用利用存於庚烷中之10-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(1.36 g, 23%)。LC-MS t_R =1.63 min, $[M+H]^+$=500.10。

74.7　4-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸

向存於水(6 mL)中之氫氧化鋰(30.1 mg, 1.26 mmol)之溶液中添加存於THF (6 mL)中之4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

(200 mg, 0.42 mmol)之溶液且在室溫下攪拌反應混合物直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LC-MS所監測。在減壓下濃縮反應混合物以去除過量THF且使用乙酸乙酯(30 mL)稀釋所得溶液，使用HCl (2 × 5 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到白色固體形式之標題化合物(134 mg, 84%)。LC-MS t_R = 1.05 min, $[M+H]^+$ = 386.00；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.17 (s, 9H)。

74.8 4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]苯甲酸

根據一般方法9自4-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸來合成4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲酸，使用酸性製備型層析純化產物(32 mg, 33%)。LC-MS t_R = 2.68 min, $[M+H]^+$ = 263.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.09 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例75：化合物75 [4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(甲基)側氧基-λ^6-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

75.1 *N*-{[4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯基](甲基)側氧基-亞硫基}-2,2,2-三氟乙醯胺

向存於DCM (10 mL)中之4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(1.40 g, 2.59 mmol)之溶液中添加氧化鎂(0.41 g, 10.23 mmol)、四(乙酸根基-κO)二銠(Rh-Rh) (28 mg, 0.06 mmol)及2,2,2三氟

乙醯胺(0.58 g, 5.12 mmol)且將所得反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，然後添加雙(乙醯基氧基)(苯基)-λ~3~-碘烷(1.24 g, 3.84 mmol)並在室溫下繼續攪拌3小時。過濾所形成之沈澱物且在減壓下濃縮剩餘濾液以形成標題產物(1.16 g, 73%)，其無需額外純化即直接使用。LC-MS t_R = 1.51 min, $[M+Na]^+$ =615。

75.2 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-{4-[亞胺基(甲基)側氧基-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於甲醇(20 mL)中之N-{[4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯基](甲基)側氧基-亞硫基}-2,2,2-三氟乙醯胺(1.16 g, 1.86 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(1.29 g, 9.30 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LC-MS所監測。在減壓下濃縮反應混合物並分配於水(40 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間。分離有機物並使用鹽水(30 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮(0.82 g, 89%)。LC-MS t_R =1.31 min, $[M+H]^+$=497。

75.3 4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(甲基)側氧基-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-{4-[亞胺基(甲基)側氧基-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(甲基)側氧基-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。使用酸性製備型HPLC純化產物(0.066 g, 14%)。LC-MS t_R = 2.77 min, $[M+H]^+$ =297；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.30 - 8.17 (m, 2H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

實例76：化合物76 [4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

76.1　2-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯

根據一般方法13自2-(4-甲氧基-3-甲基苯基)乙酸甲酯來合成2-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯且使用利用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(4.61 g, 70%)。LC-MS t_R = 1.43 min, $[M+H]^+$ = 237；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.16 - 6.99 (m, 2H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.23 - 1.74 (m, 6H)。

76.2　4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3,4-三甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

藉由將2-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯添加至存於乙醇(15 mL)中之硫酸甲基肼(2.8 g, 0.02 mol)及三乙胺(2 mL, 0.014 mol)之經攪拌溶液中來合成4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3,4-三甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。將反應混合物在70℃下攪拌2小時，藉此TLC展示起始材料完全消耗。在減壓下去除溶劑且萃取至DCM (4 × 15 mL)中並使用1 N HCl (30 mL)洗滌。合併有機層，使用鹽水(20 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮(4.41 g, 70%)。LC-MS t_R =1.00 min, $[M+H]^+$=233。

76.3　4-溴-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3,4-三甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-溴-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(3.84 g, 100%)。LC-MS t_R =1.06 min, $[M+H]^+$=312。

76.4　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-

5-酮。使用利用存於庚烷中之0-75%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(1.63 g, 26%)。LC-MS t_R = 1.50 min, $[M+Na]^+$ = 486；^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.26 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.27 - 3.01 (m, 3H), 2.18 - 1.94 (m, 6H), 1.45 - 1.24 (m, 18H)。

76.5　4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。藉由自甲醇:庚烷(1:10, v:v)進行研磨來實施純化(0.37 g, 45%)。LC-MS t_R = 1.02 min, $[M+Na]^+$ = 286；^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.79 (s, 1H), 7.08 - 6.84 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。

實例77：化合物77 [4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

77.1　1-[3-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮

根據一般方法14自1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙烷-1-酮來合成1-[3-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮(10.5 g, 87%)。LC-MS t_R = 1.21 min, $[M+H]^+$ =197；^1H NMR (250 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.62 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

77.2　3-[3-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-[3-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮來合成3-[3-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯。使用利用存於庚烷中之0-65%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(9.7 g, 54%)。LC-MS t_R = 1.23 min, $[M+H]^+$ =255；^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ

7.61 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.45 (m, 3H)。

77.3　3-[3-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

向存於乙醇(40 mL)中之硫酸甲基肼(4.8 g, 33.9 mmol)之懸浮液中逐滴添加三乙胺(4.73 mL, 33.9 mmol)。添加3-[3-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯(9.7 g, 28.23 mmol)並將反應混合物在80℃下加熱6小時。將反應混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。使用利用存於乙酸乙酯中之0-30%甲醇洗脫之矽膠層析純化產物(3.18 g, 30%)。LC-MS t_R = 1.12 min, $[M+H]^+$ =251；^1H NMR (250 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.29 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.39 (m, 4H)。

77.4　5-羥基-3-[3-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自3-[3-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-5-醇來合成5-羥基-3-[3-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(2.71 g, 85%)。LC-MS t_R = 1.06 min, $[M+H]^+$ =279；^1H NMR (250 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.74 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

77.5　3-[3-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-3-[3-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛來合成3-[3-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-醇(1.86 g, 91%)。LC-MS t_R = 1.04 min, $[M+H]^+$ =265；^1H NMR (250 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.15 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

77.6　4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-[3-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-1H-

吡唑-5-醇來合成4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(2.02 g, 99%)。LC-MS t_R =1.06 min, $[M+H]^+$=359。

77.7 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(2.65 g, 57%)。LC-MS t_R = 1.33 min, $[M+H]^+$ = 512。

77.8 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。使用利用存於庚烷中之30-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(0.73 g, 36%)。LC-MS t_R = 1.37 min, $[M+Na]^+$ = 550；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.05 - 7.83 (m, 2H), 7.73 - 7.46 (m, 1H), 4.04 - 4.02 (m, 3H), 3.36 - 3.35 (m, 3H), 3.29 - 3.21 (m, 3H), 1.59 - 1.46 (m, 9H), 1.42 - 1.34 (m, 3H), 1.28 - 1.20 (m, 9H)。

77.9 4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二

甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。使用酸性製備型HPLC純化產物(0.10 g, 24%)。LC-MS t_R = 0.91 min, $[M+H]^+$ = 328；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 6.62 - 6.57 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例78：化合物78 [4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

78.1　1-[4-(丙烷-2-基硫基)苯基]乙烷-1-酮

經20分鐘使用冰水冷卻，向存於DMF (60 mL)中之1-(4-氯苯基)乙烷-1-酮(7 g, 45.28 mmol)之溶液中添加丙烷-2-硫醇鈉(4.89 g, 49.81 mmol)。將反應混合物進一步攪拌17小時，然後添加去離子水(100 mL)。將產物萃取至二乙醚(3 × 150 mL)中，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供橙色油狀物形式之標題化合物(8.57 g, 94%)。LC-MS t_R = 1.37 min, $[M+H]^+$ = 195；^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-d) δ 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 3.55 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

78.2　3-側氧基-3-[4-(丙烷-2-基硫基)苯基]丙酸甲酯

根據一般方法1自1-[4-(丙烷-2-基硫基)苯基]乙烷-1-酮來合成3-側氧基-3-[4-(丙烷-2-基硫基)苯基]丙酸甲酯且使用在存於庚烷中之0-75%乙酸乙酯中洗脫之矽膠層析純化以提供褐色油狀物形式之標題化合物(9.88 g, 87%)。LC-MS t_R = 1.36 min, $[M+H]^+$ = 252.95；^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-d) δ 7.90 - 7.76 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

78.3　1-甲基-3-[4-(丙烷-2-基硫基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自3-側氧基-3-[4-(丙烷-2-基硫基)苯基]丙酸甲酯來合成1-甲基-3-[4-(丙烷-2-基硫基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮以提

供灰棕色固體形式之標題化合物(7.02 g, 71%)。LC-MS t_R = 1.21 min, $[M+H]^+$ = 248.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.04 (s, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.45 (tt, J = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

78.4　5-羥基-1-甲基-3-[4-(丙烷-2-基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自1-甲基-3-[4-(丙烷-2-基硫基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成5-羥基-1-甲基-3-[4-(丙烷-2-基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醛。在添加去離子水之後17小時，添加二乙醚(40 mL)並將懸浮液在室溫下攪拌10分鐘。藉由過濾收集所得微黃色固體。分離二乙醚層並使用二乙醚(2 × 40 mL)將水層再萃取兩次。合併有機層並使用水(3 × 40 mL)洗滌。將固體添加至有機溶液以及30 mL乙酸乙酯中。藉由硫酸鎂乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮以提供橙色固體形式之標題化合物(7.14 g, 85%)。LC-MS t_R = 1.23 min, $[M+H]^+$ = 276.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.71 (s, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (hept, J = 2.2 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

78.5　1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-1-甲基-3-[4-(丙烷-2-基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醛來合成1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-基硫基)苯基]-1H-吡唑-5-醇以提供黃色固體形式之標題化合物(7.73 g, 99%)。LC-MS t_R = 1.18 min, $[M+H]^+$ = 262.95；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.48 - 3.44 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

78.6　4-溴-1,4-二甲基-3-[3-(丙烷-2-亞磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-基硫基)苯基]-1H-吡唑

-5-醇來合成4-溴-1,4-二甲基-3-[3-(丙烷-2-亞磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並直接用於合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-亞磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。LC-MS t_R = 1.37 min, $[M+H]^+$ = 357/359。

78.7 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-亞磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1,4-二甲基-3-[3-(丙烷-2-亞磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-亞磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮以提供黏性黃色固體形式之標題化合物(12.3 g, 80%)。LC-MS t_R =1.37 min, $[M+H]^+$=510。

78.8 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-亞磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並使用利用10-80%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠層析純化以得到黃色固體形式之標題化合物(5.93 g, 42%)。LC-MS t_R =1.45 min, $[M+H]^+$=548。

78.9 4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。向粗製橙色油狀物中添加庚烷(50 mL)並在減壓下去除溶劑，藉此形成橙色固體。添加乙酸乙酯(5 mL)及庚烷(10

mL)以得到橙色固體，在30℃下於乙酸乙酯:庚烷(20 mL；1:1 v:v)中攪拌1小時。藉由過濾收集所得淺橙色固體並在減壓下乾燥以提供橙色固體形式之標題化合物(2.21 g, 60%)。LC-MS t_R = 3.08 min, [M+H]+ = 326；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.33 - 8.24 (m, 2H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.46 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21 - 1.17 (m, 6H)。

實例79：化合物79 [4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

79.1 1-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮

根據一般方法14自1-(4-氟-3,5-二甲基苯基)乙烷-1-酮來合成1-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮(5.30 g, 82%)。LC-MS t_R = 1.40 min, $[M+H]^+$ = 195；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.65 (s, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 9H), 2.25 (s, 3H)。

79.2 3-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸酯

根據一般方法1自1-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]乙烷-1-酮來合成3-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸酯(6.35 g, 87%)。LC-MS t_R = 1.39 min, $[M+H]^+$ = 253；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.70 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.54 (s, 6H), 2.26 (s, 3H)。

79.3 3-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自3-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸酯來合成3-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。在減壓下濃縮反應混合物。添加1 N HCl (50 mL)且過濾所得固體並使用水(25 mL)洗滌(9.20 g, 96%)。LC-MS t_R = 1.20 min, $[M-H]^-$ = 246.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.48 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.21 (s, 3H)。

79.4　3-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自3-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(6.10 g, 70%)。LC-MS t_R = 1.27 min, $[M+H]^+$ = 277；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.71 (s, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 2H), 3.60 - 3.59 (m, 3H), 2.53 (s, 6H), 2.41 (s, 1H), 2.24 (s, 3H)。

79.5　3-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛來合成3-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-醇。使用利用存於乙酸乙酯中之0-30%甲醇洗脫之矽膠層析純化產物(1.25 g, 32%)。LC-MS t_R = 1.18 min, $[M+H]^+$ = 263；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.36 (s, 2H), 3.62 - 3.44 (m, 3H), 2.54 - 2.51 (m, 6H), 2.23 - 2.20 (m, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 3H), 1.91 (s, 1H)。

79.6　4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-[3,5-二甲基-4-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(4.14 g, 99%)。LC-MS t_R = 1.11 min, $[M+H]^+$ = 358.

79.7　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(4-甲烷亞磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。使用利用存於庚烷中之0-100%乙酸乙

酯洗脫之矽膠層析純化產物(0.27 g, 21%)。LC-MS t_R = 1.35 min, $[M+H]^+$ = 510；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.02 - 7.82 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.57 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.61 - 1.51 (m, 9H), 1.35 - 1.19 (m, 9H)。

79.8 *N*-羥基-*N*-[3-(4-甲烷磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基]胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-甲烷亞磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成N-羥基-N-[3-(4-甲烷磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.29 g, 76%)。LC-MS t_R = 1.16 min, $[M+Na]^+$ =448；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.72 - 7.61 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 4H), 2.68 - 2.66 (m, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.27 - 1.21 (m, 9H)。

79.9 4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自N-羥基-N-[3-(4-甲烷磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]胺基甲酸第三丁基酯來合成4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。使用酸性製備型HPLC純化產物以得到目標化合物(0.06 g, 49%)。LC-MS t_R = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 326；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.87 (s, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 6.61 - 6.51 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.68 (s, 6H), 1.22 (s, 3H)。

實例80：化合物80 [4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

80.1 1-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]乙烷-1-酮

在0℃下，向存於DCM (35 mL)中之4-乙醯基苯-1-磺醯氯(7.5 g,

34.30 mmol)之溶液中添加嗎啉(3.3 mL, 38.26 mmol)及吡啶(2.8 mL, 34.69 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全轉化為止。使用飽和碳酸氫鈉(25 mL)將反應混合物驟冷並將產物萃取至DCM (2 × 30 mL)中。使用2 M HCl (25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌合併之有機層並藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮(7.68 g, 79%)。LC-MS t_R = 1.04 min, $[M+H]^+$ = 270；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.28 - 8.14 (m, 2H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 4H), 2.97 - 2.83 (m, 4H), 2.50 (s, 3H)。

80.2　3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]乙烷-1-酮來合成3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯。使用利用存於庚烷中之0-70%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(4.98 g, 51%)。LC-MS t_R = 1.08 min, $[M+H]^+$ = 328；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.30 - 8.06 (m, 2H), 7.93 - 7.78 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 3H), 3.65 - 3.60 (m, 4H), 2.94 - 2.90 (m, 4H)。

80.3　1-甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯來合成1-甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-1H-吡唑-5-醇(3.31 g, 78%)。LC-MS t_R = 0.99 min, $[M+H]^+$ = 324；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 - 7.89 (m, 2H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.96 - 2.78 (m, 4H)。

80.4　5-羥基-1-甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自1-甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-1H-吡唑-5-醇來合成5-羥基-1-甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醛。將產物萃取至DCM (3 × 40 mL)中，使用鹽水(30 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮(2.09 g, 64%)。LC-MS t_R = 0.97 min,

$[M+H]^+$ = 352；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.75 (s, 1H), 8.23 - 8.03 (m, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.64 - 3.63 (m, 3H), 2.90 (m, 6H), 2.07 (s, 2H)。

80.5　1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-1-甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醛來合成1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-1H-吡唑-5-醇(0.93 g, 97%)。LC-MS t_R = 0.97 min, $[M+H]^+$ = 338；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.97 - 7.56 (m, 4H), 3.74 - 3.57 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 2.93 - 2.77 (m, 4H), 1.82 (s, 3H)。

80.6　4-溴-1,4-二甲基-3-[4(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-1H-吡唑-5-醇來合成4-溴-1,4-二甲基-3-[4(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(1.74 g, 93%)。LC-MS t_R = 1.23 min, $[M+H]^+$ = 417.

80.7 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1,4-二甲基-3-[4(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.70 g, 18%)。LC-MS t_R = 1.44 min, $[M+Na]^+$ = 591。

80.8　4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3- [4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3- [4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。使用酸性製備型HPLC純化產物以得到目標化合物

(0.09 g, 60%)。LC-MS t_R = 3.08 min, $[M+H]^+$ = 369；^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.35 - 8.23 (m, 2H), 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 6.67 - 6.54 (m, 1H), 3.72 - 3.54 (m, 4H), 2.97 - 2.82 (m, 4H), 1.26 (s, 3H)。

實例81：化合物81 [4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

81.1 4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯

根據一般方法1自4-乙醯基苯甲酸甲酯來合成4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯，使用利用存於庚烷中之0-35%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(10.45 g, 57%)。LC-MS t_R = 1.16 min, $[M+H]^+$ = 236.90；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

81.2 4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

向存於乙醇(50 mL)中之4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯(10.44 g, 35.36 mmol)之溶液中添加硫酸甲基肼(5.61 g, 38.89 mmol)及*N,N*-二乙基乙胺(5.43 mL, 38.89 mmol)且將所得反應混合物加熱至80 ℃直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LC-MS所監測。在減壓下濃縮反應混合物且將所得固體溶於乙酸乙酯(60 mL)中，使用1M HCl (3 × 30 mL)、水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。藉由硫酸鎂乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮以得到褐色固體形式之標題化合物(7.82 g, 69%)。LC-MS t_R =1.04 min, $[M+H]^+$=232.90。

81.3 4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法4自4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(5.88 g, 84%)。LC-MS t_R = 1.09 min, $[M+H]^+$ = 260.95；^1H

NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)。

81.4　4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法5自4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(7.7 g, 97%)。LC-MS t_R = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 246.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

81.5　4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法6自4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯且根據一般方法8直接用於置換反應(5.56 g, 100%)。

81.6　4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法8自4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯並使用利用存於庚烷中之10-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(2.4 g, 27%)。LC-MS t_R =1.48 min, $[M+H]^+$=499.95。

81.7　4-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸

向存於水(60 mL)中之氫氧化鋰(361.1 mg, 15.08 mmol)之溶液中添加存於THF (60 mL)中之4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(2.4 g, 5.03 mmol)之溶液且在室溫下攪拌反應混合物直至觀察

到起始材料已耗盡為止，如藉由LC-MS所監測。在減壓下濃縮反應混合物以去除過量THF並使用乙酸乙酯(200 mL)稀釋溶液。添加HCl (20 mL)且萃取有機層並使用鹽水(20 mL)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。使用矽膠層析(使用存於庚烷中之40-100%乙酸乙酯)純化粗製材料以得到灰白色固體形式之標題化合物(0.5 g, 25%)。LC-MS t_R =1.06 min, $[M+H]^+$=386.15。

81.8 N-{1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基}-*N*-羥基胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法15自4-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸及嗎啉來合成N-{1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}-N-羥基胺基甲酸第三丁基酯(252 mg, 99%)。LC-MS t_R =1.04 min, $[M+H]^+$=455.15。

81.9 4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自N-{1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}-N-羥基胺基甲酸第三丁基酯來合成4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用酸性製備型層析純化產物(60 mg, 31%)。LC-MS t_R = 0.93 min, $[M+H]^+$ = 332.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.14 - 8.08 (m, 2H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 6.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.59 (s,4H), 3.34 (s,4H), 3.30 (s, 4H), 1.22 (s, 3H)。

實例82：化合物82 [4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(嗎啉-4-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

82.1 N-羥基-N-{3-[4-甲烷磺醯基-3-(嗎啉-4-基)苯基]-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基}胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法16自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成*N*-羥基-*N*-{3-[4-甲烷磺醯基-3-(嗎啉-4-基)苯基]-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}胺基甲酸第三丁基酯以提供黃色油狀物形式之標題化合物(116 mg, 112%)。LC-MS t_R =1.14 min, $[M+H]^+$=483。

82.2 4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(嗎啉-4-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自N-羥基-N-{3-[4-甲烷磺醯基-3-(嗎啉-4-基)苯基]-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}胺基甲酸第三丁基酯來合成4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(嗎啉-4-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用酸性製備型HPLC純化以提供白色固體形式之標題化合物(50 mg, 29%)。LC-MS t_R = 1.02 min, $[M+H]^+$ = 383；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.03 (h, J = 7.0 Hz, 4H), 1.23 (s, 3H)。

實例83：化合物83 [4-(羥基胺基)-3-{4-甲烷磺醯基-3-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

83.1 N-羥基-N-(3-{4-甲烷磺醯基-3-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]苯基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基)胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法16自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成*N*-羥基-N-(3-{4-甲烷磺醯基-3-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]苯基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基)胺基甲酸第三

丁基酯且使用在12-100%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析純化以提供淺黃色油狀物形式之標題化合物(200 mg, 57%)。LC-MS t_R = 1.18 min, $[M+H]^+$ = 485；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 10.42 (s, 1H), 8.04 - 7.90 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.26 - 3.10 (m, 5H), 2.74 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.19 (d, J = 4.7 Hz, 9H)。

83.2　4-(羥基胺基)-3-{4-甲烷磺醯基-3-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自*N*-羥基-N-(3-{4-甲烷磺醯基-3-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]苯基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基)胺基甲酸第三丁基酯來合成4-(羥基胺基)-3-{4-甲烷磺醯基-3-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用酸性製備型HPLC純化以提供白色固體形式之標題化合物(63 mg, 40%)。LC-MS t_R = 1.08 min, $[M+H]^+$ = 385；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 8.15 (s, 1H), 8.07 - 7.93 (m, 2H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

實例84：化合物84 [4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺]

84.1　4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯

根據一般方法1自4-乙醯基苯甲酸甲酯來合成4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯且使用利用存於庚烷中之0-35%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(10.45 g, 57%)。LC-MS t_R = 1.16 min, $[M+H]^+$ = 236.90；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

84.2　4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

向存於乙醇(50 mL)中之4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯(10.44 g, 35.36 mmol)之溶液中添加硫酸甲基肼(5.61 g, 38.89 mmol)及*N,N*-二乙基乙胺(5.43 mL, 38.89 mmol)且將所得反應混合物加熱至80℃直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LC-MS所監測。在減壓下濃縮反應混合物，將所得固體溶於乙酸乙酯(60 mL)中並使用1M HCl (3 × 30 mL)、水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。藉由硫酸鎂乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮以得到褐色固體形式之標題化合物(7.82 g, 69%)。LC-MS t_R =1.04 min, $[M+H]^+$=232.90。

84.3　4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法4自4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(5.88 g, 84%)。LC-MS t_R = 1.09 min, $[M+H]^+$ = 260.95；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)。

84.4　4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法5自4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(7.7 g, 97%)。LC-MS t_R = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 246.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

84.5　4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法6自4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯且根據一般方法8直接用於置換反應(5.56 g, 100%)。

84.6　4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法8自4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯並使用利用存於庚烷中之10-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(2.4 g, 27%)。LC-MS t_R =1.48 min, $[M+H]^+$=499.95。

84.7　4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸

向存於水(60 mL)中之氫氧化鋰(361.1 mg, 15.08 mmol)之溶液中添加存於THF (60 mL)中之4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(2.4 g, 5.03 mmol)之溶液且在室溫下攪拌反應混合物直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LC-MS所監測。在減壓下濃縮反應混合物以去除過量THF且使用乙酸乙酯(200 mL)稀釋溶液。添加HCl (20 mL)且萃取有機層並使用鹽水(20 mL)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。使用矽膠層析(使用存於庚烷中之40-100%乙酸乙酯)純化粗製材料以得到灰白色固體形式之標題化合物(1.17 g, 45%)。LC-MS t_R =1.32 min, $[M+H]^+$=486.15。

84.8　4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺

根據一般方法15自4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸及二甲胺來合成4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺(131 mg, 66%)。LC-MS t_R =1.35 min, $[M+H]^+$=513.05。

84.9　4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺

根據一般方法9自4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺來合成4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺且使用酸性製備型層析純化產物(21 mg, 34%)。LC-MS t_R = 0.93 min, $[M+H]^+$ = 291.00；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 6.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.96 (d, J = 31.2 Hz, 6H), 1.23 (s, 3H)。

實例85：化合物85 [3-[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

85.1　4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯

根據一般方法1自4-乙醯基苯甲酸甲酯來合成4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯且使用利用存於庚烷中之0-35%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(10.45 g, 57%)。LC-MS t_R = 1.16 min, $[M+H]^+$ = 236.90；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

85.2　4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

向存於乙醇(50 mL)中之4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯(10.44 g, 35.36 mmol)之溶液中添加硫酸甲基肼(5.61 g, 38.89 mmol)及*N*,*N*-二乙基乙胺(5.43 mL, 38.89 mmol)且將所得反應混合物加熱至80℃直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LC-MS所監測。在減壓下濃縮反應混合物且將所得固體溶於乙酸乙酯(60 mL)中並使用1M HCl (3 × 30 mL)、水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。使用硫酸鎂乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮以得到褐色固體形式之標題化合物(7.82

g, 69%)。LC-MS t_R =1.04 min, $[M+H]^+$=232.90。

85.3　4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法4自4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(5.88 g, 84%)。LC-MS t_R = 1.09 min, $[M+H]^+$ = 260.95；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)。

85.4　4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法5自4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(7.7 g, 97%)。LC-MS t_R = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 246.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

85.5　4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法6自4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯且根據一般方法8直接用於置換反應(5.56 g, 100%)。

85.6　4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法8自4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯並使用利用存於庚烷中之10-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(2.4 g, 27%)。LC-MS t_R =1.48 min, $[M+H]^+$=499.95。

85.7　4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸

向存於水(60 mL)中之氫氧化鋰(361.1 mg, 15.08 mmol)之溶液中添加存於THF (60 mL)中之4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(2.4 g, 5.03 mmol)之溶液且在室溫下攪拌反應混合物直至觀察到起始材料已耗盡為止，如藉由LC-MS所監測。在減壓下濃縮反應混合物以去除過量THF且使用乙酸乙酯(200 mL)稀釋溶液。添加HCl (20 mL)且萃取有機層並使用鹽水(20 mL)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。使用利用存於庚烷中之乙酸乙酯(40-100%)洗脫之矽膠層析純化粗製材料以得到灰白色固體形式之標題化合物(1.17 g, 45%)。LC-MS t_R =1.32 min, $[M+H]^+$=486.15。

85.8　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法15自4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸及4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.26 g, 85%)。LC-MS t_R =1.43 min, $[M+H]^+$=589.30。

85.9　3-[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並藉由使用存於庚烷中之40%

乙酸乙酯洗滌粗製物來純化產物(32 mg, 19%)。LC-MS t_R = 3.35 min, $[M+H]^+$ = 366.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.05 (s, 4H), 1.23 (s, 3H)。

實例86：化合物86 [3-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

86.1　1-[4-(乙基硫基)苯基]乙烷-1-酮

根據一般方法14自1-(4-氯苯基)乙烷-1-酮來合成1-[4-(乙基硫基)苯基]乙烷-1-酮以提供褐色油狀物形式之標題化合物(8.27 g, 78 %)。LC-MS t_R = 1.29 min, $[M+H]^+$ = 181；^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 3.02 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

86.2　3-[4-(乙基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-[4-(乙基硫基)苯基]乙烷-1-酮(8.27 g, 35.3 mmol)來合成3-[4-(乙基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯以提供褐色粉末形式之標題化合物(7.86 g, 90%)。LC-MS t_R = 1.29 min, $[M+H]^+$ = 239；^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

86.3　3-[4-(乙基硫基)苯基]-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-[4-(乙基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯(5.0 g, 19.5 mmol)來合成3-[4-(乙基硫基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-5-醇以提供灰白色粉末形式之標題化合物(2.76 g, 60%)。LC-MS t_R = 1.13 min, $[M+H]^+$ = 235；^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.98 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H),

1.34 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

86.4　3-[4-(乙基硫基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-[4-(乙基硫基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-5-醇(2.76 g, 11.8 mmol)來合成3-[4-(乙基硫基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛以提供橙色粉末形式之標題化合物(2.93 g, 95 %)。LC-MS t_R = 1.17 min, $[M+H]^+$ = 261；^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 9.77 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.00 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

86.5　3-[4-(乙基硫基)苯基]-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-[4-(乙基硫基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(2.96 g, 11.3 mmol)來合成3-[4-(乙基硫基)苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-醇以提供乳油粉形式之標題化合物(2.65 g, 95 %)。LC-MS t_R = 1.12 min, $[M+H]^+$ = 249；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 2.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.78 - 1.74 (m, 3H), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

86.6　4-溴-3-[4-(乙烷亞磺醯基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-[4-(乙基硫基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(2.29 g, 9.2 mmol)來合成4-溴-3-[4-(乙烷亞磺醯基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮以提供褐色油狀物形式之標題化合物(2.95 g, 93 %)。LC-MS t_R = 1.10 min, $[M+H]^+$ = 343/345；^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.02 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

86.7　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-[4-(乙基硫基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-[4-(乙烷亞磺醯基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(3.0 g, 7.4 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-[4-(乙基硫基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用存於庚烷中之25 - 100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化以提供褐色油狀物形式之標題化合物(1.69 g, 36%)。LC-MS t_R = 1.34 min, $[M+Na]^+$ = 518。

86.8 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-[4-(乙基硫基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(1.69 g, 2.4 mmol)來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用存於庚烷中之25 - 100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化以提供黃色油狀物形式之標題化合物(1.39 g, 90%)。LC-MS t_R = 1.43 min, $[M+Na]^+$ = 534。

86.9 3-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(1.3 g, 1.9 mmol)來合成3-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用存於庚烷中之0 - 100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化以提供白色固體形式之標題化合物(423 mg, 71%)。LC-MS t_R = 0.99 min, $[M+H]^+$ = 312；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.39 - 8.20 (m, 2H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 6.67 - 6.53 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 5H), 1.25 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

實例87：化合物87 [3-[3-(二甲基胺基)-4-甲烷磺醯基苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

87.1 *N*-{3-[3-(二甲基胺基)-4-甲烷磺醯基苯基]-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基}-N-羥基胺基甲酸第三丁基酯

向存於MeCN (2 mL)中之4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(300 mg, 0.58 mmol)之溶液中添加存於THF中之2M N-甲基甲胺(1.45 mL)且將反應混合物在80℃下攪拌20小時。添加存於THF中之額外2M N-甲基甲胺(1.45 mL)且在80℃下再繼續加熱20小時。添加存於THF中之額外2M N-甲基甲胺(1 mL)且使反應混合物返回80℃保持1小時。將反應混合物冷卻至室溫且添加乙酸乙酯(10 mL)。分離水層並使用額外乙酸乙酯(3 × 10 mL)再萃取。使用水(2 × 10 mL)洗滌合併之有機層，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。使用在10-100%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析純化以提供淺黃色油狀物形式之標題化合物(184 mg, 66%)。LC-MS t_R = 1.20 min, $[M+H]^+$ = 441；^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-d) δ 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 1.72 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

87.2 3-[3-(二甲基胺基)-4-甲烷磺醯基苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自*N*-{3-[3-(二甲基胺基)-4-甲烷磺醯基苯基]-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}-*N*-羥基胺基甲酸第三丁基酯來合成3-[3-(二甲基胺基)-4-甲烷磺醯基苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用酸性製備型HPLC純化以提供白色固體形式之標題化合物(37 mg, 26%)。LC-MS t_R = 3.24 min, $[M+H]^+$ = 341；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.02

(dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.75 (s, 6H), 1.23 (s, 3H)。

實例88：化合物88 [4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

88.1 *N*-羥基-*N*-{3-[4-甲烷磺醯基-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基}胺基甲酸第三丁基酯

向存於MeCN (2 mL)中之4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(300 mg, 0.58 mmol)之溶液中添加1-甲基六氫吡嗪(64.55 µl, 0.58 mmol)且將反應混合物在80℃下攪拌23小時。將反應混合物冷卻至室溫且添加額外之4當量1-甲基六氫吡嗪(258 µl)。再繼續加熱至80℃保持18小時，然後將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下去除乙腈。使用在12%甲醇: DCM中洗脫之矽膠層析實施純化以提供淺黃色油狀物形式之標題化合物(237 mg, 80%)。LC-MS t_R =0.96 min, $[M+H]^+$=496。

88.2 4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於DCM (2 mL)中之N-羥基-N-{3-[4-甲烷磺醯基-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}胺基甲酸第三丁基酯(237 mg, 0.48 mmol)之溶液中添加存於1,4-二噁烷中之4M HCl (1.2 mL)且將反應混合物在室溫下攪拌3小時。在減壓下去除溶劑以得到黏性黃色油狀物。使用酸性製備型HPLC實施純化以提供白色甲酸鹽形式之標題化合物(26 mg, 12%)。LC-MS t_R = 2.21 min, $[M+H]^+$ = 396；^{1}H NMR (500 MHz，氧化氘) δ 8.48 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.34 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H),

1.44 (s, 3H)。

實例89：化合物89 [3-[4-(苯磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

89.1 3-[4-(苯磺醯基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-[4-(苯磺醯基)苯基]乙烷-1-酮來合成3-[4-(苯磺醯基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯(7.4 g, 85%)。LC-MS t_R =1.22 min, $[M+H]^+$=319。

89.2 3-[4-(苯磺醯基)苯基]-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

向存於甲醇(20 mL)中之3-[4-(苯磺醯基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯(7.4 g, 23.25 mmol)之溶液中添加硫酸甲基肼(3.35 g, 23.25 mmol)及三乙胺(3.27 mL, 23.25 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LCMS所監測。然後使用2M HCl (30 mL)酸化反應混合物並使用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。使用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到褐色油狀物形式之標題化合物(6.75 g, 77%)。LC-MS t_R =1.11 min, $[M+H]^+$=314.95。

89.3 3-[4-(苯磺醯基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-[4-(苯磺醯基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-5-醇來合成3-[4-(苯磺醯基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(7.02 g, 84%)。LC-MS t_R =1.09 min, $[M+H]^+$=343.00。

89.4 3-[4-(苯磺醯基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-[4-(苯磺醯基)苯基]-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛來合成3-[4-(苯磺醯基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-醇(4.3 g, 59%)。LC-MS t_R =1.08 min, $[M+H]^+$=331.00。

89.5 3-[4-(苯磺醯基)苯基]-4-溴-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-[4-(苯磺醯基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-

吡唑-5-醇來合成3-[4-(苯磺醯基)苯基]-4-溴-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且根據一般方法8直接用於置換反應(5.33 g, 100%)。

89.6 3-[4-(苯磺醯基)苯基]-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自3-[4-(苯磺醯基)苯基]-4-溴-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-[4-(苯磺醯基)苯基]-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並使用利用存於庚烷中之20-75%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(1.4 g, 14%)。LC-MS t_R =1.57 min, $[M+H]^+$=581.95。

89.7 3-[4-(苯磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自3-[4-(苯磺醯基)苯基]-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-[4-(苯磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並使用利用存於庚烷中之20-65%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(0.51 g, 57%)。LC-MS t_R = 1.19 min, $[M+H]^+$ = 359.90；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.71 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)。

實例90：化合物90 [4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺]

90.1 4-乙醯基-*N*-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺

在0℃下，向存於DCM (25 mL)中之4-乙醯基苯-1-磺醯氯(7.5 g, 34.30 mmol)之溶液中添加(2-甲氧基乙基)(甲基)胺(3.41 g, 38.26 mmol)及吡啶(2.8 mL, 34.69 mmol)。將反應混合物升溫至室溫並繼續

攪拌直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全轉化為止。使用飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)將反應混合物驟冷且將產物萃取至DCM (30 mL)中，使用2 M HCl (25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌並藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮(7.58 g, 77%)。LC-MS t_R = 1.09 min, $[M+H]^+$ = 272；^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.24 - 8.07 (m, 2H), 8.01 - 7.80 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 5H), 2.75 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。

90.2　3-{4-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺磺醯基]苯基}-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自4-乙醯基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺來合成3-{4-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺磺醯基]苯基}-3-側氧基丙酸甲酯。使用利用存於庚烷中之0-55%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(4.11 g, 42%)。LC-MS t_R = 1.13 min, $[M+H]^+$ = 330；^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.19 - 8.04 (m, 2H), 7.97 - 7.83 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.83 - 3.63 (m, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 5H), 2.78 - 2.74 (m, 3H)。

90.3　4-(5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法2自3-{4-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺磺醯基]苯基}-3-側氧基丙酸甲酯來合成4-(5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺。在減壓下濃縮產物(3.91 g, 59%)。LC-MS t_R = 1.06 min, $[M+H]^+$ = 326；^1H NMR (250 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.97 - 7.84 (m, 2H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.22 - 3.20 (m, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 3H)。

90.4　4-(4-甲醯基-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法3自4-(5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺來合成4-(4-甲醯基-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-

基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺。將產物萃取至DCM (2 × 15 mL)中，使用鹽水(30 mL體積)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮(3.90 g, 67%)。LC-MS t_R = 1.02 min, $[M+H]^+$ = 354；^1H NMR (250 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.75 (s, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 3H), 3.46 - 3.45 (m, 3H), 3.26 - 3.23 (m, 2H), 3.18 - 3.16 (m, 3H), 2.76 - 2.74 (m, 3H)。

90.5　4-(5-羥基-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法5自4-(4-甲醯基-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺來合成4-(5-羥基-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺。使用利用存於乙酸乙酯中之0-30%甲醇洗脫之矽膠層析純化產物(1.10 g, 29%)。LC-MS t_R = 0.98 min, $[M+H]^+$ = 340；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.47 - 3.43 (m, 3H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 3.17 (m, 6H), 2.74 - 2.71 (m, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.91 (m, 1H)。

90.6　4-(4-溴1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法6自4-(5-羥基-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺來合成4-(4-溴1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺(1.05 g, 77%)。LC-MS t_R = 1.27 min, $[M+H]^+$ = 418.

90.7　4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法自4-(4-溴1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-

3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺來合成4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺8 (1.04 g, 36%)。LC-MS t_R = 1.49 min, $[M+Na]^+$ = 593。

90.8 4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-*N*-(2-甲氧基乙基)-*N*-甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法9自4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺來合成4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺。使用酸性製備型HPLC純化產物以得到目標化合物(0.045 g, 24%)。LC-MS t_R = 3.33 min, $[M+H]^+$ = 371；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.30 - 8.18 (m, 2H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 3H), 3.24 - 3.20 (m, 3H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 2.79 -2.70 (m, 3H), 1.24 (s, 3H)。

實例91：化合物91 [3-(4-第三丁基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

91.1 3-(4-第三丁基苯基)-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-(4-第三丁基苯基)乙烷-1-酮來合成3-(4-第三丁基苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(6.38 g, 89%)。LC-MS t_R = 1.41 min, $[M+H]^+$ = 235；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.96 - 7.83 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 3.67 - 3.61 (m, 3H), 1.31 - 1.29 (m, 9H)。

91.2 3-(4-第三丁基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-(4-第三丁基苯基)-3-側氧基丙酸甲酯來合成3-(4-第三丁基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-醇。使用利用存於庚烷中之20-

100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(4.51 g, 77%)。LC-MS t_R = 1.25 min, $[M+H]^+$ = 231；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.28 (s, 9H)。

91.3　3-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-(4-第三丁基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-醇來合成3-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛。將產物萃取至DCM (3 × 25 mL)中，使用鹽水(30 mL)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥過濾並在減壓下濃縮(5.02 g, 89%)。LC-MS t_R = 1.28 min, $[M+H]^+$ = 259；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.71 (s, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

91.4　3-(4-第三丁基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自3-(4-第三丁基苯基)-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛來合成3-(4-第三丁基苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-醇(8.30 g, 89%)。LC-MS t_R = 1.22 min, $[M+H]^+$ = 245；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

91.5　4-溴-3-(4-第三丁基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(4-第三丁基苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-(4-第三丁基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(5.42 g, 97%)。LC-MS t_R = 1.59 min, $[M+H]^+$ = 324.

91.6　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-第三丁基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(4-第三丁基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-第三丁基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。使用利用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(2.4

g, 32%)。LC-MS t_R = 1.80 min, $[M+Na]^+$ = 498；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.16 - 8.02 (m, 1H), 7.73 - 7.32 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 1.57 - 1.48 (m, 9H), 1.33 - 1.19 (m, 21H)。

91.7　3-(4-第三丁基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(4-第三丁基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-(4-第三丁基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。藉由在乙酸乙酯:庚烷(1:4, v:v)中研磨來純化產物以得到目標化合物(1.05 g, 80%)。LC-MS t_R = 1.30 min, $[M+H]^+$ = 276；^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 - 7.90 (m, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.23 (s, 3H)。

實例92：化合物92 [4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]苯甲醯胺]

92.1　4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯

根據一般方法1自4-乙醯基苯甲酸甲酯來合成4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯且使用利用存於庚烷中之0-35%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(10.45 g, 57%)。LC-MS t_R = 1.16 min, $[M+H]^+$ = 236.90；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

92.2　4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

向存於乙醇(50 mL)中之4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯(10.44 g, 35.36 mmol)之溶液中添加硫酸甲基肼(5.61 g, 38.89 mmol)及*N,N*-二乙基乙胺(5.43 mL, 38.89 mmol)且將所得反應混合物加熱至80℃直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LC-MS所監測。在減壓下濃縮反應混合物且將所得固體溶於乙酸乙酯(60 mL)中並使用1M

HCl (3 × 30 mL)、水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。藉由硫酸鎂乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮以得到褐色固體形式之標題化合物(7.82 g, 69%)。LC-MS t_R =1.04 min, $[M+H]^+$=232.90。

92.3　4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法4自4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(5.88 g, 84%)。LC-MS t_R = 1.09 min, $[M+H]^+$ = 260.95；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)。

92.4　4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法5自4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(7.7 g, 97%)。LC-MS t_R = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 246.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

92.5　4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法6自4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯且根據一般方法8直接用於置換反應(5.56 g, 100%)。

92.6　4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法8自4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

甲酯並使用利用存於庚烷中之10-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(2.4 g, 27%)。LC-MS t_R =1.48 min, $[M+H]^+$=499.95。

92.7 4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸

向存於水(60 mL)中之氫氧化鋰(361.1 mg, 15.08 mmol)之溶液中添加存於THF (60 mL)中之4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(2.4 g, 5.03 mmol)之溶液且在室溫下攪拌反應混合物直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LC-MS所監測。濃縮反應混合物以去除過量THF且使用乙酸乙酯(200 mL)稀釋溶液。添加HCl (20 mL)且萃取有機層並使用鹽水(20 mL)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。使用矽膠層析(使用存於庚烷中之40-100%乙酸乙酯)純化粗製材料以得到灰白色固體形式之標題化合物(1.17 g, 45%)。LC-MS t_R =1.32 min, $[M+H]^+$=486.15。

92.8 4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲醯胺

向存於DCM (10 mL)中之4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸(200 mg, 0.43 mmol)之經攪拌溶液中添加1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(0.11 mL, 0.86 mmol)。在30分鐘之後，添加存於二噁烷中之0.5 M氨(17.26 mL)且將反應混合物在室溫下攪拌1小時。在減壓下去除二噁烷且將粗製物溶於乙酸乙酯(10 mL)中，使用水(3 × 10 mL)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到無色油狀物形式之標題化合物(250 mg, 45%)。LC-MS t_R =1.34 min, $[M+H]^+$=486.05。

92.9 4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]苯甲醯胺

根據一般方法9自4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲醯胺來合成4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲醯胺且使用酸性製備型層析純化產物(15 mg, 26%)。LC-MS t_R = 2.78 min, $[M+H]^+$ = 264.00；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 6.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H)。

實例93：化合物93 [4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

93.1 4-[5-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-2-甲烷磺醯基苯基]六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯

根據一般方法16自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-[5-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)-2-甲烷磺醯基苯基]六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯且使用利用庚烷:乙酸乙酯梯度洗脫之矽膠層析純化，隨後使用酸性製備型HPLC純化(0.12 g, 27 %)。LC-MS t_R = 1.38 min, $[M+H]^+$ =582.3；^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 4H), 3.34 (s, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.63 (s, 9H), 1.48 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

93.2 4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於DCM (2 mL)中之4-[5-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)-2-甲烷磺醯基苯基]

六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.12 g, 0.16 mmol)之溶液中添加存於二噁烷中之4 M HCl (1.4 mL)且在室溫下攪拌反應混合物直至藉由LC-MS發現起始材料完全消耗為止。在減壓下去除溶劑並使用酸性製備型HPLC純化產物以得到甲酸鹽(31 mg, 46 %)。LC-MS t_R = 1.06 min, $[M+H]^+$ =381.5；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.01 (s, 8H), 1.23 (s, 3H)。

實例94：化合物94 [(2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)丙酸]

94.1　4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯

根據一般方法1自4-乙醯基苯甲酸甲酯來合成4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯且使用利用存於庚烷中之0-35%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(10.45 g, 57%)。LC-MS t_R = 1.16 min, $[M+H]^+$ = 236.90；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

94.2　4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

向存於乙醇(50 mL)中之4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯(10.44 g, 35.36 mmol)之溶液中添加硫酸甲基肼(5.61 g, 38.89 mmol)及*N,N*-二乙基乙胺(5.43 mL, 38.89 mmol)且將所得反應混合物加熱至80 ℃直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LC-MS所監測。在減壓下濃縮反應混合物且將所得固體溶於乙酸乙酯(60 mL)中，使用1M HCl (3 × 30 mL)、水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。藉由硫酸鎂乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮以得到褐色固體形式之標題化合物(7.82 g, 69%)。LC-MS t_R =1.04 min, $[M+H]^+$=232.90。

94.3　4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法4自4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(5.88 g, 84%)。LC-MS t_R = 1.09 min, $[M+H]^+$ = 260.95；^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)。

94.4　4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法5自4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(7.7 g, 97%)。LC-MS t_R = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 246.95；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

94.5　4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法6自4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯且根據一般方法8直接用於置換反應(5.56 g, 100%)。

94.6　4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法8自4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯並使用利用存於庚烷中之10-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(2.4 g, 27%)。LC-MS t_R =1.48 min, $[M+H]^+$=499.95。

94.7　4-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸

向存於水(60 mL)中之氫氧化鋰(361.1 mg, 15.08 mmol)之溶液中

添加存於THF (60 mL)中之4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(2.4 g, 5.03 mmol)之溶液且在室溫下攪拌反應混合物直至藉由LC-MS觀察到起始材料已耗盡為止。在減壓下濃縮反應混合物且使用乙酸乙酯(200 mL)稀釋所得溶液。添加HCl (20 mL)且萃取有機層並使用鹽水(20 mL)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。使用矽膠層析(使用40-100%乙酸乙酯:庚烷)純化粗製材料以得到灰白色固體形式之標題化合物(0.5 g, 25%)。LC-MS t_R =1.06 min, $[M+H]^+$=386.15。

94.8 2-{[4-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙酸第三丁基酯

根據一般方法15自4-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸及2-胺基丙酸第三丁基酯鹽酸鹽來合成2-{[4-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙酸第三丁基酯(205 mg, 71%)。LC-MS t_R =1.29 min, $[M+H]^+$=513.10。

94.9 2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)丙酸

根據一般方法9自2-{[4-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙酸第三丁基酯來合成2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)丙酸且使用酸性製備型層析純化產物(21 mg, 21%)。LC-MS t_R = 0.91 min, $[M+H]^+$ = 334.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.43 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.40 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H)。

實例95：化合物95 [2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)乙酸]

95.1　4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯

根據一般方法1自4-乙醯基苯甲酸甲酯來合成4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯，使用利用存於庚烷中之0-35%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(10.45 g, 57%)。LC-MS t_R = 1.16 min, $[M+H]^+$ = 236.90；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

95.2　4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

向存於乙醇(50 mL)中之4-(3-甲氧基-3-側氧基丙醯基)苯甲酸甲酯(10.44 g, 35.36 mmol)之溶液中添加硫酸甲基肼(5.61 g, 38.89 mmol)及*N,N*-二乙基乙胺(5.43 mL, 38.89 mmol)且將所得反應混合物加熱至80℃直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LC-MS所監測。在減壓下濃縮反應混合物且將所得固體溶於乙酸乙酯(60 mL)中，使用1M HCl (3 × 30 mL)、水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。藉由硫酸鎂乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮以得到褐色固體形式之標題化合物(7.82 g, 69%)。LC-MS t_R =1.04 min, $[M+H]^+$=232.90。

95.3　4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法4自4-(1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(5.88 g, 84%)。LC-MS t_R = 1.09 min, $[M+H]^+$ = 260.95；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 9.77 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)。

95.4　4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法5自4-(4-甲醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑

-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(7.7 g, 97%)。LC-MS t_R = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 246.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

95.5 4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法6自4-(1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯且根據一般方法8直接用於置換反應(5.56 g, 100%)。

95.6 4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法8自4-(4-溴-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯並使用利用存於庚烷中之10-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(2.4 g, 27%)。LC-MS t_R =1.48 min, $[M+H]^+$=499.95。

95.7 4-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸

向存於水(60 mL)中之氫氧化鋰(361.1 mg, 15.08 mmol)之溶液中添加存於THF (60 mL)中之4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(2.4 g, 5.03 mmol)之溶液且在室溫下攪拌反應混合物直至觀察到起始材料已耗盡為止，如藉由LC-MS所監測。濃縮反應混合物且使用乙酸乙酯(200 mL)稀釋所得溶液。添加HCl (20 mL)且使用鹽水(20 mL)洗滌有機層，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。使用矽膠層析(使用存於庚烷中之40-100%乙酸乙酯)純化粗製材料以得到灰白

色固體形式之標題化合物(0.5 g, 25%)。LC-MS t_R =1.06 min, $[M+H]^+$=386.15。

95.8 2-{[4-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯基]甲醯胺基}乙酸第三丁基酯

根據一般方法15自4-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸及2-胺基乙酸第三丁基酯鹽酸鹽來合成2-{[4-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯基]甲醯胺基}乙酸第三丁基酯(191 mg, 28%)。LC-MS t_R = 1.28 min, $[M+H]^+$ = 499.10

95.9 2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)乙酸

根據一般方法9自2-{[4-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯基]甲醯胺基}乙酸第三丁基酯來合成2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)乙酸且使用酸性製備型層析純化產物(10 mg, 36%)。LC-MS t_R = 0.85 min, $[M+H]^+$ = 320.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.64 - 6.46 (m, 1H), 3.94 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

實例96：化合物96 [4-(3-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

96.1 2-(3-氟苯基)-3-側氧基丁酸甲酯

根據一般方法13自2-(3-氟苯基)乙酸甲酯來合成2-(3-氟苯基)-3-側氧基丁酸甲酯(7.41 g, 77%)。LC-MS t_R = 1.21 min, $[M+H]^+$ = 209；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.21 - 2.14 (m,

3H)。

96.2　4-(3-氟苯基)-2,5-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮

根據一般方法2自2-(3-氟苯基)-3-側氧基丁酸甲酯來合成4-(3-氟苯基)-2,5-二甲基-2,3-二氫-1H-吡唑-3-酮。使用利用存於庚烷中之30-100%乙酸乙酯、隨後利用存於乙酸乙酯中之0-30%甲醇洗脫之矽膠層析純化產物(3.46 g, 62%)。LC-MS t_R = 0.97 min, $[M+H]^+$ = 207；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 - 7.36 (m, 3H), 7.20 - 6.97 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

96.3　4-溴-4-(3-氟苯基)-1.3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-(3-氟苯基)-2,5-二甲基-2,3-二氫-1H-吡唑-3-酮來合成4-溴-4-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(3.30 g, 81%)。LC-MS t_R = 1.29 min, $[M+H]^+$ = 286。

96.4　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(4.87 g, 67%)。LC-MS t_R = 1.54 min, $[M+Na]^+$ = 460；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.19 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 3.25 - 3.05 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.48 - 1.39 (m, 11H), 1.37 - 1.36 (m, 7H)。

96.5　4-(3-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(3-氟苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(3-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用酸性製備型HPLC純化所得產物(0.07 g, 4%)。LC-MS t_R = 0.98 min, $[M+H]^+$ = 238；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 - 7.83 (m, 1H),

7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。

實例97：化合物97 [4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

97.1 1-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]乙烷-1-酮

根據一般方法14自1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙烷-1-酮來合成1-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]乙烷-1-酮(12.25 g, 71%)。LC-MS t_R =1.33 min, $[M+H]^+$=234.90。

97.2 3-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法自1-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]乙烷-1-酮來合成3-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯並使用利用存於庚烷中之0-25%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(8.5 g, 46%)。LC-MS t_R = 1.34 min, $[M+H]^+$ = 292.90

97.3 1-甲基-3-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯來合成1-甲基-3-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-醇並使用利用存於DCM中之0-10%甲醇洗脫之矽膠層析純化產物(6.6 g, 70%)。LC-MS t_R = 1.22 min, $[M+H]^+$ = 288.95

97.4 5-羥基-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自1-甲基-3-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-醇來合成5-羥基-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醛(7.48 g, 97%)。LC-MS t_R = 1.25 min, $[M+H]^+$ = 316.90；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.80 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

97.5　1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-1-甲基-3-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醛來合成1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-醇(10.12 g, 79%)。LC-MS t_R =1.21 min, $[M+H]^+$=302.90。

97.6　4-溴-3-[4-甲烷亞磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)-3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-[4-甲烷亞磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，其根據一般方法8直接用於置換反應(6.71 g, 100%)。

97.7　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-[4-甲烷亞磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-[4-甲烷亞磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-[4-甲烷亞磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並使用利用存於庚烷中之20-70%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(1.36 g, 23%)。LC-MS t_R =1.44 min, $[M+H]^+$=550.2。

97.8　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-[4-甲烷磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於DCM (10 mL)中之4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-[4-甲烷亞磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(1.75 g, 2.9 mmol)之溶液中添加存於DCM (10 mL)中之*m*CPBA (70%, 2.86 g, 11.59 mmol)之溶液且在室溫下攪拌混合物直至觀察到起始材料完全消耗為止，如藉由LC-MS所監測。使用

1M NaOH (3 × 10 mL)洗滌混合物，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到橙色油狀物形式之標題化合物(1.76 g, 89%)。LC-MS t_R =1.51 min, $[M+H]^+$=587.95。

97.9 4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-[4-甲烷磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並使用利用存於庚烷中之35-90%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(0.25 g, 22%)。LC-MS t_R = 3.44 min, $[M+H]^+$ = 365.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。

實例98：化合物98 [4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

98.1 2-(3-甲基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯

根據一般方法13自2-(3-甲基苯基)乙酸甲酯來合成2-(3-甲基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯(6.92 g, 72%)。LC-MS t_R = 1.48 min, $[M+H]^+$ = 207；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

98.2 1,3,4-三甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自2-(3-甲基苯基)-3-側氧基丁酸甲酯來合成1,3,4-三甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。藉由使用甲醇: DCM (1:5, v:v)研磨來純化產物(1.79 g, 39%)。LC-MS t_R = 1.01 min, $[M+H]^+$

= 203；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.35 - 7.16 (m, 3H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

98.3　4-溴-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,3,4-三甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-溴-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(2.31 g, 88%)。LC-MS t_R = 1.32 min, $[M+H]^+$ = 282。

98.4　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(3.31 g, 72%)。LC-MS t_R = 1.52 min, $[M+Na]^+$ = 456。

98.5　4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。使用使用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物，隨後在乙酸乙酯:庚烷中研磨(1:5, v:v) (0.60 g, 49%)。LC-MS t_R = 1.04 min, $[M+H]^+$ = 234；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 - 7.75 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 6.92 - 6.76 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。

實例99：化合物99 [4-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

99.1　2-(3-氯苯基)-3-側氧基丁酸酯

根據一般方法13自2-(3-氯苯基)乙酸甲酯來合成2-(3-氯苯基)-3-

側氧基丁酸酯(6.45 g, 68%)。LC-MS t_R = 1.49 min, $[M+H]^+$ = 226；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.36 - 7.26 (m, 4H), 3.72 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

99.2　4-(3-氯苯基)-2,5-二甲基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-3-酮

根據一般方法2自2-(3-氯苯基)-3-側氧基丁酸甲酯來合成4-(3-氯苯基)-2,5-二甲基-2,3-二氫-1H-吡唑-3-酮。使用利用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯、然後利用存於乙酸乙酯中之0-30%甲醇洗脫之矽膠層析純化產物(2.70 g, 52%)。LC-MS t_R = 1.05 min, $[M+H]^+$ = 223；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.74 (s, 3H)。

99.3　4-溴-4-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-(3-氯苯基)-2,5-二甲基-2,3-二氫-1H-吡唑-3-酮來合成4-溴-4-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(2.99 g, 82%)。LC-MS t_R = 1.36 min, $[M+H]^+$ = 302。

99.4　4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。使用利用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(1.1 g, 28%)。LC-MS t_R = 1.60 min, $[M+Na]^+$ = 476；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.62 - 7.36 (m, 3H), 7.31 - 7.02 (m, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 3H), 1.40 - 1.21 (m, 18H)。

99.5　4-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-

(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。使用利用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物以得到目標化合物(0.30 g, 70%)。LC-MS t_R = 1.07 min, $[M+H]^+$ = 254；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.15 - 6.93 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。

實例100：化合物100 [4-(羥基胺基)-4-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

100.1 2-(3-甲氧基苯基)-3-側氧基丁酸酯

根據一般方法13自2-(3-甲氧基苯基)乙酸乙酯來合成2-(3-甲氧基苯基)-3-側氧基丁酸酯且使用利用存於庚烷中之0 -100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(1.95 g, 32 %)。LC-MS t_R = 1.27 min, $[M+H]^+$ = 237.0；^1H NMR (500 MHz，氯仿-d) δ 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 - 6.69 (m, 3H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.57 (s, 1H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

100.2 4-(3-甲氧基苯基)-2,5-二甲基吡唑-3-醇

根據一般方法2自2-(3-甲氧基苯基)-3-側氧基丁酸酯來合成4-(3-甲氧基苯基)-2,5-二甲基吡唑-3-醇且直接用於溴化反應(1.78 g, 93 %)。LC-MS t_R = 0.95 min, $[M+H]^+$ = 219.4；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

100.3 4-溴-3-(3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-(3-甲氧基苯基)-2,5-二甲基吡唑-3-醇來合成4-溴-3-(3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且根據一般方法8直接用於置換反應(2.42 g, 28%)。LC-MS t_R = 1.28 min, $[M+H]^+$ = 297/299。

100.4 4-(羥基胺基)-3-(3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-

5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-3-(3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(12 mg, 0.6%)；^{1}H NMR (250 MHz, DMF-d7) δ 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.81 (m, 3H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)。

實例101：化合物101 [4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-N-甲烷磺醯基苯甲醯胺]

101.1 4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*-甲烷磺醯基苯甲醯胺

向存於DCM (3 mL)中之4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸(0.30 g, 0.65 mmol)之溶液中添加EDCI (0.20 g, 1.30 mmol)及DMAP (0.16 g, 1.30 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全轉化為止。在減壓下濃縮反應混合物並直接用於下列反應(0.38 g, 43%)。LC-MS t_R = 1.36 min, $[M+Na]^+$ = 563。

101.2 4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-*N*-甲烷磺醯基苯甲醯胺

根據一般方法9自4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)-N-甲烷磺醯基苯甲醯胺來合成4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-*N*-甲烷磺醯基苯甲醯胺且藉由酸性製備型HPLC純化(32 mg, 34%)。LC-MS t_R = 0.89 min, $[M+H]^+$ =341；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.22 (s, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 2H), 8.06 - 7.94 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例102：化合物102 [4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)

乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

102.1 1-(5-羥基-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮

根據一般方法11自1,3-二甲基-1H-吡唑-5-醇來合成1-(5-羥基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮(3.02g, 44%)。LC-MS t_R =0.19 min, $[M+H]^+$=154.90。

102.2 1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法12自1-(5-羥基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮及O-苯基羥基胺鹽酸鹽來合成1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-1H-吡唑-5-醇(368 mg, 46%)。LC-MS t_R = 1.13 min, $[M+H]^+$ = 245.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

102.3 4-溴-1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-1H-吡唑-5-醇來合成4-溴-1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，其根據一般方法8直接用於置換反應(486 mg, 100%)。LC-MS t_R =1.49 min, $[M+H]^+$=323.80。

102.4 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4-[1- (苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用存於庚烷中之0-35%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(412 mg, 31%)。LC-MS t_R =1.69 min, $[M+H]^+$=499.05。

102.5 4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-

1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用酸性製備型層析(HPLC)純化(101 mg, 42%)。LC-MS t_R = 1.16 min, $[M+H]^+$ = 276.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

實例103：化合物103 [4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-(苄基氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

103.1 1-(5-羥基-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮

根據一般方法11自1,3-二甲基-1H-吡唑-5-醇來合成1-(5-羥基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮(3.02g, 44%)。LC-MS t_R =0.19 min, $[M+H]^+$=154.90。

103.2 4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法12自1-(5-羥基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮及O-苄基羥基胺來合成4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-醇(544 mg, 36%)。LC-MS t_R =1.19 min, $[M+H]^+$=260.45。

103.3 4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-4-溴-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6來合成4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-4-溴-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且根據一般方法8直接用於置換反應。LC-MS t_R = 1.51 min, $[M+H]^+$ = 339.85。

103.4 4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-4-溴-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用存於庚烷中之0-30%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(100 mg, 11%)。LC-MS t_R =1.69 min, $[M+H]^+$=513.10。

103.5 4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(39 mg, 63%)。LC-MS t_R = 1.17 min, $[M+H]^+$ = 290.95；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 5H), 6.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.09 - 4.95 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。

實例104：化合物104 [3-(3,4-二甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

104.1 *N*-羥基-*N*-{3-[4-甲烷磺醯基-3-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基}胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法16自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3-氟-4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成N-羥基-N-{3-[4-甲烷磺醯基-3-(甲基硫基)苯基]-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}胺基甲酸第三丁基酯(0.43 g, 71%)。LC-MS t_R =1.19 min, $[M+H]^+$=465.95。

104.2 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,4-二甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法10自N-羥基-N-{3-[4-甲烷磺醯基-3-(甲基硫基)苯

基]-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}胺基甲酸第三丁基酯來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,4-二甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.23 g, 32%)。LC-MS t_R =1.43 min, $[M+H]^+$=597.90。

104.3 3-(3,4-二甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-(3,4-二甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-(3,4-二甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(27 mg, 18%)。LC-MS t_R = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 375.90；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 4.3 Hz, 6H), 3.36 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。

實例105：化合物105 [4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

105.1 1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法12自1-(5-羥基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮及O-(2-甲基丙基)羥基胺鹽酸鹽來合成1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.80 g, 55%)。LC-MS t_R = 1.19 min, $[M+H]^+$ = 226；^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 3.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

105.2 4-溴-1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-溴-1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.82 g, 94%)。LC-MS t_R = 1.56 min, $[M+H]^+$ = 304。

105.3 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.90 g, 70%)。LC-MS t_R = 1.74 min, $[M+H]^+$ = 457；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 3.91 - 3.71 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.88 - 1.86 (m, 1H), 1.47 - 1.40 (m, 18H), 1.39 - 1.37 (m, 6H), 0.87 - 0.81 (m, 6H)。

105.4 4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(0.28 g, 57%)。LC-MS t_R = 1.17 min, $[M+H]^+$ = 257；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.77 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.92 - 1.79 (m, 4H), 0.90 - 0.77 (m, 6H)。

實例106：化合物106 [4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

106.1 1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡

唑-5-酮

使用1-(5-羥基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮及O-乙基羥基胺鹽酸鹽根據一般方法12來合成4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.65 g, 51%)。LC-MS t_R = 0.95 min, $[M+H]^+$ = 198；^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 4.10 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

106.2 4-溴-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-溴-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.91 g, 88%)。LC-MS t_R = 1.57 min, $[M+H]^+$ = 276。

106.3 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(1.3 g, 61%)。LC-MS t_R = 1.59 min, $[M+Na]^+$ = 451；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 4.15 - 3.96 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 3H), 2.21 - 1.75 (m, 6H), 1.50 - 1.31 (m, 18H), 1.20 - 1.11 (m, 3H)。

106.4 4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4 -[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(0.24 g, 63%)。LC-MS t_R = 0.97 min, $[M+H]^+$ = 229；^{1}H

NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.77 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.12 - 3.91 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.22 - 1.09 (m, 3H)。

實例107：化合物107 [4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

107.1 3-(4-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-(4-甲氧基苯基)乙烷-1-酮來合成3-(4-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(10.18 g, 87%)。LC-MS t_R =1.13 min, $[M+H]^+$=209。

107.2 3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自3-(4-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸甲酯來合成3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並使用利用存於庚烷中之60-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(9.5 g, 87%)。LC-MS t_R =0.95 min, $[M+H]^+$=205。

107.3 4-乙醯基-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法11自3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-乙醯基-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(5.73 g, 33%)。LC-MS t_R =1.09 min, $[M+H]^+$=247。

107.4 4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法12自4-乙醯基-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-醇並藉由使用存於庚烷中之30-80%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(2.62 g, 41%)。LC-MS t_R = 1.17 min, $[M+H]^+$ =276；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

107.5 4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-醇來合成4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(5.53 g, 99%)。LC-MS t_R =1.43 min, $[M+H]^+$=354。

107.6 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且藉由使用存於庚烷中之0-50%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(5.31 g, 57%)。LC-MS t_R = 1.60 min, $[M+Na]^+$ =529。

107.7 4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且藉由酸性製備型HPLC純化(0.23 g, 7%)。LC-MS t_R = 1.16 min, $[M+H]^+$ =307；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。

實例108：化合物108 [3-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫

-1*H*-吡唑-5-酮]

108.1 3-(4-溴苯基)-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-(4-溴苯基)乙烷-1-酮來合成3-(4-溴苯基)-3-側氧基丙酸甲酯(15.18 g, 88%)。LC-MS t_R = 1.27 min, $[M+H]^+$ = 257。

108.2 3-(4-溴苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法2自3-(4-溴苯基)-3-側氧基丙酸甲酯來合成3-(4-溴苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(10.4 g, 70%)。LC-MS t_R = 1.14 min, $[M+H]^+$ = 253；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.55 (s, 3H)。

108.3 3-(4-溴苯基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自3-(4-溴苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-(4-溴苯基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-甲醛(7.44 g, 82%)。LC-MS t_R = 1.14 min, $[M+H]^+$ = 281；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.71 (s, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 3.61 (s, 3H)。

108.4 3-(4-溴苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法5自3-(4-溴苯基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-甲醛來合成3-(4-溴苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(5.83 g, 61%)。LC-MS t_R = 1.11 min, $[M+H]^+$ = 267；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.63 - 7.42 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。

108.5 4-溴-3-(4-溴苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-(4-溴苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-溴-3-(4-溴苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.94 g, 64%)。LC-MS t_R = 1.46 min, $[M+H]^+$ = 347。

108.6 3-(4-溴苯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-(4-溴苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-(4-溴苯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用存於庚烷中之20-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(0.42 g, 30%)。LC-MS t_R = 1.70 min, $[M+Na]^+$ = 499；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.10 - 7.95 (m, 1H), 7.83 - 7.34 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.67 - 1.41 (m, 9H), 1.36 - 1.12 (m, 12H)。

108.7 3-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自3-(4-溴苯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用存於庚烷中之20-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(0.05 g, 29%)。LC-MS t_R = 1.14 min, $[M+H]^+$ = 300；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.06 - 7.90 (m, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。

實例109：化合物109 [4-(羥基胺基)-1-甲基-3,4-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

109.1 3-側氧基-2,3-二苯基丙酸甲酯

根據一般方法13自2-苯基乙酸甲酯及苯甲酸酐來合成3-側氧基-2,3-二苯基丙酸甲酯且藉由在0-100%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析純化以提供白色固體形式之標題化合物(8.5 g, 97%)。LC-MS t_R = 1.35 min, [M+H]+ = 255。^{1}H NMR (250 MHz，氯仿-d) δ 8.04 - 7.84 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.26 (m, 7H), 5.64 (s, 1H), 3.76 (s, 3H)。

109.2 1-甲基-3,4-二苯基-1*H*-吡唑-5-醇

向存於乙醇(30 mL)中之3-側氧基-2,3-二苯基丙酸甲酯(8.00 g,

31.46 mmol)之溶液中添加甲基肼(1.66 mL, 31.46 mmol)且將反應混合物加熱至70℃保持4小時，然後冷卻至室溫並靜置72小時。棄除所得白色固體且在減壓下濃縮濾液並再溶於乙醇(20 mL)中。添加甲基肼(1.5 mL)且將反應混合物再加熱至70℃保持4.5小時。將反應混合物冷卻至室溫且棄除所得白色固體。在減壓下濃縮濾液並使用在20-100%乙酸乙酯:庚烷、隨後0-20%甲醇:乙酸乙酯中洗脫之矽膠層析純化(3.61 g, 46%)。LC-MS t_R = 1.14 min, [M+H]+ = 251。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 - 7.12 (m, 10H), 3.62 (s, 3H)。

109.3 4-溴-1-甲基-3,4-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自1-甲基-3,4-二苯基-1H-吡唑-5-醇來合成4-溴-1-甲基-3,4-二苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並直接用於合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1-甲基-3,4-二苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。LC-MS t_R = 1.28 min, $[M+H]^+$ = 329/330。

109.4 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1-甲基-3,4-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於二甲基甲醯胺(10 mL)中之[(第三丁氧基羰基)氧基]胺基甲酸第三丁基酯(1.49 g, 6.38 mmol)之溶液中添加氫化鈉(60%, 0.26 g, 6.38 mmol)。將反應混合物攪拌45分鐘，然後添加存於DMF (10 mL)中之4-溴-1-甲基-3,4-二苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(2.1 g, 6.4 mmol)之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌20小時，然後添加鈉[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})鈉負離子(sodiumuide)(自存於二甲基甲醯胺(10 mL)中之[(第三丁氧基羰基)氧基]胺基甲酸第三丁基酯(1.49 g, 6.38 mmol)及氫化鈉(60%, 0.26 g, 6.38 mmol)之溶液製得，其係藉由在室溫下攪拌45分鐘來預形成)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，然後使用飽和氯化銨溶液(20 mL)驟冷。將有機物萃取至二乙醚(30 mL)中且使用二乙醚(2 × 20 mL)再萃取水層。合併醚層，使用

水(3 × 30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。使用在0-50%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析純化以提供灰白色固體形式之標題化合物(1.34 g, 31%)。LC-MS t_R = 1.44 min, $[M+Na]^+$ = 504。

109.5 4-(羥基胺基)-1-甲基-3,4-二苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1-甲基-3,4-二苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-1-甲基-3,4-二苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並使用在0-50%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析純化以提供白色固體形式之標題化合物(170 mg, 30%)。LC-MS t_R = 3.64 min, $[M+H]^+$ = 282。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 6H), 7.22 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 3H), 3.35 (s, 3H)。

實例110：化合物110 [3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

110.1 1-苯基吡唑啶-3,5-二酮

向存於THF (10 mL)中之苯基肼(0.7 mL, 7.09 mmol)之溶液中添加存於THF (10 mL)中之丙二醯氯(0.69 mL, 7.09 mmol)之溶液且將所得溶液在室溫下攪拌1小時。在減壓下濃縮所得懸浮液並添加至飽和碳酸氫鈉溶液中直至鹼性為止(20 mL)。將鹼性水溶液萃取至二乙醚(2 × 20 mL)中且棄除此部分。使用6N HCl再酸化水溶液並萃取至乙酸乙酯(2 × 30 mL)中，然後藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到橙色固體形式之粗製材料，使用利用0-10% DCM:MeOH梯度洗脫之矽膠層析純化以得到黃色固體形式之標題化合物(0.39 g, 31%)。LC-MS t_R = 0.66 min, $[M+H]^+$ = 176.9；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.63 (s, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H)

110.2 3-乙氧基-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇

向存於乙醇(30 mL)中之1-苯基吡唑啶-3,5-二酮(1.6 g, 9.08 mmol)之溶液中添加催化量之濃硫酸且經由填充有4A分子篩之索克斯雷特濃縮器(soxlet condenser)將反應混合物加熱至回流保持12小時。在減壓下濃縮所得溶液並使用利用庚烷：乙酸乙酯(30%)洗脫之矽膠層析純化以得到黃色固體形式之標題化合物(0.8 g, 43%)。LC-MS t_R = 1.10 min, $[M+H]^+$ = 205；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

110.3 1-(3-乙氧基-5-羥基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮

根據一般方法11自3-乙氧基-1-苯基-1H-吡唑-5-醇來合成1-(3-乙氧基-5-羥基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮且直接用於合成相應肟(0.67 g, 70%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

110.4 3-乙氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法12自1-(3-乙氧基-5-羥基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮來合成3-乙氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-1H-吡唑-5-醇且使用利用庚烷:乙酸乙酯(100-80%)洗脫之矽膠層析純化以得到黃色固體形式之標題化合物(0.58 g, 77%)。LC-MS t_R = 1.51 min, $[M+H]^+$ = 276.4；^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-d) δ 7.87 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

110.5 4-溴-3-乙氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-乙氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-1H-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-乙氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-

二氫-1H-吡唑-5-酮且直接用於合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-乙氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(假設產率為100%) (亦含有4-溴-1-(4-溴苯基)-3-乙氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮)。LC-MS t_R =1.41 min, $[M+H]^+$=355.85。

110.6 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-乙氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-乙氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-乙氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用20%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠層析純化以得到呈含有相應溴化物之1:1混合物形式之標題化合物(參見實例113) (0.35 g，分離為1:1混合物，28%)。LC-MS t_R = 1.52 min, $[M+Na]^+$ = 529.05。

110.7 3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-乙氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用低pH HPLC純化(47 mg, 11 %)。LC-MS t_R = 3.96 min, $[M+H]^+$ = 307；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例111：化合物111 [1-(4-溴苯基)-3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

111.1 1-(4-溴苯基)-3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

自3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮之酸性製備型HPLC純化分離1-(4-溴苯基)-3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮以得到白色固體形式之標題化合物(0.04 g, 7%)。LC-MS t_R = 4.41 min, $[M+H]^+$ = 385/387。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.53 - 4.28 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例112：化合物112 [3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

112.1 3-第三丁基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自4,4-二甲基-3-側氧基戊酸甲酯來合成3-第三丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-醇(5.10 g, 84%)。LC-MS t_R = 0.73 min, $[M+H]^+$ = 155；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 5.15 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.14 (s, 9H)。

112.2 1-(3-第三丁基-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮

根據一般方法11自3-第三丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-醇來合成1-(3-第三丁基-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮且使用利用存於庚烷中之20-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(2.62 g, 38%)。LC-MS t_R = 0.82 min, $[M+H]^+$ = 197；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 4.05 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.21 (s, 3H)。

112.3 4-[(1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於甲醇(10 mL)中之1-(3-第三丁基-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮(650 mg, 5.96 mmol)之溶液中添加O-乙基羥基胺鹽酸鹽

(0.58 g, 2.98 mmol)及碳酸氫鈉(0.25 g, 2.98 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全轉化為止。在減壓下濃縮反應混合物並吸收於DCM (40 mL)中，使用1 M HCl (20 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮(0.53 g, 59%)。LC-MS t_R = 0.93 min, $[M+H]^+$ = 240；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.44 - 3.40 (m, 6H), 1.26 - 1.17 (m, 12H)。

112.4 4-溴-3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-溴-3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.67 g, 83%)。LC-MS t_R =1.51 min, $[M+H]^+$=493。

112.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用存於庚烷中之0-40%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(0.62 g, 75%)。LC-MS t_R = 1.51 min, $[M+Na]^+$ = 493。

112.6 3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用存於庚烷中之0-70%乙酸乙

酯洗脫之矽膠層析純化(84 mg, 28%)。LC-MS t_R = 1.04 min, $[M+H]^+$ =271；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 - 7.55 (m, 1H), 6.29 - 6.22 (m, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.20 - 1.14 (m, 3H)。

實例113：化合物113 [3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

113.1 4,4-二甲基-3-側氧基-2-苯基戊酸甲酯

根據一般方法13自2-苯基乙酸甲酯及新戊酸酐來合成4,4-二甲基-3-側氧基-2-苯基戊酸甲酯並使用在0-30%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析純化以提供無色油狀物形式之標題化合物(7.3 g, 94%)。LC-MS t_R = 1.20 min, $[M+H]^+$ = 235。^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-d) δ 7.40 - 7.27 (m, 5H), 5.21 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.15 (s, 9H)。

113.2 3-第三丁基-1-甲基-4-苯基-1*H*-吡唑-5-醇

向存於乙醇(30 mL)中之4,4-二甲基-3-側氧基-2-苯基戊酸甲酯(7.3 g, 31.16 mmol)之溶液中添加甲基肼(1.64 mL, 31.16 mmol)且將反應混合物加熱至80℃保持24小時。在冷卻後，在減壓下去除溶劑且將殘餘物再溶於乙醇(20 mL)中並添加額外當量之甲基肼(1.6 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌5天且藉由過濾去除所得白色固體以提供藉由LC-MS展示類似特徵之白色固體及黃色濾液，且隨後再合併，在減壓下濃縮並使用在0-100%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析純化(2.73 g, 38%)。LC-MS t_R = 3.31 min, $[M+H]^+$ = 231。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

113.3 4-溴-3-第三丁基-1-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於DCM (10 mL):水(10 mL)中之3-第三丁基-1-甲基-4-苯基-1H-吡唑-5-醇(2 g, 8.68 mmol)中添加飽和碳酸氫鈉溶液(0.88 g, 10.42

mmol)。劇烈攪拌雙相反應混合物，同時添加溴(0.45 mL, 8.68 mmol)。繼續攪拌90分鐘，然後將反應混合物轉移至分液漏斗中並振盪直至得到澄清、無色水層為止。去除有機層；使用DCM (2 × 10 mL)再萃取水層並與有機層合併。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機物，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色油狀固體形式之標題化合物，其直接用於合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-1-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(假設產率為100%)。LC-MS t_R = 1.27 min, $[M+H]^+$ = 309/311

113.4 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-1-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於二甲基甲醯胺(10 mL)中之[(第三丁氧基羰基)氧基]胺基甲酸第三丁基酯(3.04 g, 13.03 mmol)之溶液中添加氫化鈉(60%, 0.52 g, 13.03 mmol)。將反應混合物靜置60分鐘，然後添加存於DMF (10 mL)中之4-溴-3-第三丁基-1-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(2.69 g, 8.68 mmol)之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌20小時，然後添加[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})氮烷化鈉(自存於二甲基甲醯胺(8 mL)中之[(第三丁氧基羰基)氧基]胺基甲酸第三丁基酯(3.04 g, 13.03 mmol)及氫化鈉(60%, 0.52 g, 13.03 mmol)之溶液製得，其係藉由在室溫下攪拌30分鐘來預形成)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，隨後在40℃下加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫並繼續攪拌18小時，然後使用飽和氯化銨溶液(20 mL)驟冷。將產物萃取至二乙醚(30 mL)中且將水層再萃取至二乙醚(2 × 20 mL)中，合併醚層並使用水(3 × 30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。使用在0-30%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析實施純化以提供白色發泡體形式之標題化合物(970 mg, 18 %)。LC-MS t_R = 1.46 min, $[M+Na]^+$ = 462。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.38 - 7.30

(m, 5H), 3.09 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 1.20 (s, 9H)。

113.5 3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於DCM (5 mL)中之4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-1-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.97 g, 2.1 mmol)之溶液中添加TFA (1.61 mL, 21.02 mmol)且將反應混合物劇烈攪拌4小時。在減壓下去除溶劑且使用在0-50%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析純化粗製殘餘物，隨後使用二乙醚研磨。(352 mg, 83 %)。LC-MS t_R = 3.63 min, $[M+Na]^+$ = 262。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (s, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.03 (s, 9H)。

實例114：化合物114 [3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

114.1 1-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}乙烷-1-酮

在0℃下，向存於DCM (25 mL)中之4-乙醯基苯-1-磺醯氯(6.75 g, 30.87 mmol)之溶液中添加(2-甲氧基乙基)(甲基)胺(5.00 g, 31.73 mmol)及吡啶(2.3 mL, 27.99 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全轉化為止。使用飽和碳酸氫鈉(25 mL)將反應混合物驟冷並將產物萃取至DCM (2 × 30 mL)中。使用2 M HCl (25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌合併之有機層且藉由硫酸鈉乾燥有機部分，過濾並在減壓下濃縮(7.95 g, 83%)。LC-MS t_R = 1.09 min, $[M+H]^+$ = 304；1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.21 - 8.15 (m, 2H), 7.93 - 7.92 (m, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 4H)。

114.2 3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-3-側氧基丙酸甲酯

根據一般方法1自1-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}乙

烷-1-酮來合成3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-3-側氧基丙酸甲酯且使用利用存於庚烷中之0-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(4.04 g, 39%)。LC-MS t_R = 1.11 min, $[M+H]^+$ = 362；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.24 - 8.11 (m, 2H), 7.96 - 7.93 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.17 - 3.10 (m, 4H), 2.12 - 2.01 (m, 4H)。

114.3 3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法2自3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-3-側氧基丙酸甲酯來合成3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-1-甲基-1H-吡唑-5-醇且使用利用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(1.32 g, 33%)。LC-MS t_R = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 358；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.76 - 7.73 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.12 - 3.07 (m, 4H), 2.17 - 1.95 (m, 4H)。

114.4 3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法4自3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-1-甲基-1H-吡唑-5-醇來合成3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(1.22 g, 86%)。LC-MS t_R = 1.00 min, $[M+H]^+$ = 386；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.74 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.14 - 3.04 (m, 4H), 2.19 - 1.92 (m, 4H)。

114.5 3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法5自3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛來合成3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(1.03 g, 80%)。LC-MS

t_R = 0.98 min, $[M+H]^+$ = 372；1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.11 - 3.07 (m, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 7H)。

114.6 4-溴-3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-溴-3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(1.13 g, 76%)。LC-MS t_R = 1.21 min, $[M+H]^+$ = 451。

114.7 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用存於庚烷中之0-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(0.81 g, 51%)。LC-MS t_R = 1.36 min, $[M+Na]^+$ = 625；1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.41 - 8.29 (m, 1H), 8.01 - 7.82 (m, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 3H), 3.14 - 3.06 (m, 4H), 2.10 - 2.00 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 3H), 1.55 - 1.43 (m, 9H), 1.23 - 1.14 (m, 9H)。

114.8 3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-4-(羥基胺基) -1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]

苯基}-4-(羥基胺基) -1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用存於庚烷中之0-80%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(0.04 g, 10%)。LC-MS t_R = 3.63 min, $[M+H]^+$ = 403；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.33 - 8.24 (m, 2H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 6.61 - 6.58 (m, 1H), 3.12 (s, 4H), 2.13 - 2.02 (m, 4H), 1.25 (s, 3H)。

實例115：化合物115 [4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

115.1 4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於甲醇(10 mL)中之1-(3-第三丁基-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮(300 mg, 1.38 mmol)之溶液中添加O-苄基羥基胺鹽酸鹽(0.34 g, 2.75 mmol)及碳酸氫鈉(0.12 g, 1.38 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全轉化為止。在減壓下濃縮反應混合物並再溶於DCM (40 mL)中。使用1 M HCl (20 mL)、鹽水(30 mL)洗滌產物並藉由硫酸鈉乾燥。過濾產物並在減壓下濃縮(0.90 g, 82%)。LC-MS t_R = 1.06 min, $[M+H]^+$ = 302；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.44 - 7.22 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 3H), 1.11 (s, 9H)。

115.2 4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-4-溴-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-4-溴-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.15 g, 78%)。LC-MS t_R =1.41 min, $[M+H]^+$=380。

115.3 4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-4-溴-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.18 g, 22%)。LC-MS t_R = 1.58 min, $[M+Na]^+$ = 555。

115.4 4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮。使用酸性製備型HPLC純化產物(6 mg, 27%)。LC-MS t_R = 1.17 min, $[M+H]^+$ = 333；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 - 7.58 (m, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.33 (m, 2H), 6.29 - 6.12 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.14 (s, 9H)。

實例116：化合物116 [4-(羥基胺基)-3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

分離3-甲氧基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮作為在1-(3-乙氧基-5-羥基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮之形成中之不期望副產物

116.1 1-(5-羥基-3-甲氧基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮

根據一般方法11自3-甲氧基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成1-(5-羥基-3-甲氧基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮(0.49 g, 90%), LC-MS t_R = 1.23 min, $[M+H]^+$ = 233.05；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 - 7.89 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)。

116.2 3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法12自1-(5-羥基-3-甲氧基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮來合成3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-1H-吡唑-5-醇且使用利用庚烷:乙酸乙酯(100 - 80%)洗脫之矽膠層析純化以得到褐色固體形式之標題化合物(0.56 g, 47%)。LC-MS t_R = 1.23 min, $[M+H]^+$ = 262.4；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

116.3 4-溴-3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-1H-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且直接用於合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.45 g, 98%)。LC-MS t_R = 1.31 min, $[M+H]^+$ = 341/343

116.4 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用庚烷:乙酸乙酯(100 - 80%)洗脫之矽膠層析純化以得到無色油狀物形式之標題化合物(0.4 g, 61%), LC-MS t_R = 1.48 min, $[M+Na]^+$ = 515。

116.5 4-(羥基胺基)-3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧

基})胺基}-3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用低pH製備型HPLC純化(0.09g, 41%)。LC-MS t_R = 3.75 min, $[M+H]^+$ = 293；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

實例117：化合物117 [4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

117.1 4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於甲醇(10 mL)中之1-(3-第三丁基-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮(500 mg, 2.29 mmol)之溶液中添加O-第三丁基羥基胺鹽酸鹽(0.58 g, 4.59 mmol)及碳酸氫鈉(0.19 g, 2.29 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全轉化為止。在減壓下濃縮反應混合物並吸收於DCM (30 mL)中，使用1 M HCl (20 mL)、鹽水(30 mL)洗滌並藉由硫酸鈉乾燥。過濾產物並在減壓下濃縮(0.64 g, 89%)。LC-MS t_R = 1.06 min, $[M+H]^+$ = 268；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 5.74 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.24 (s, 9H)。

117.2 4-溴-4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-溴-4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.72 g, 85%)。LC-MS t_R =1.48 min, $[M+H]^+$=346。

117.3 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用利用存於庚烷中之0-50%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(0.92 g, 49%)。LC-MS t_R = 1.61 min, $[M+Na]^+$ = 521；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.20 - 3.08 (m, 3H), 1.50 - 1.48 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.26 - 1.15 (m, 18H)。

117.4 4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基) -1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9藉由4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基) -1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用酸性製備型HPLC純化(26 mg, 10%)。LC-MS t_R = 1.16 min, $[M+H]^+$ = 299；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.56 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.23 - 1.18 (m, 18H)。

實例118：化合物118 [4-[1-[(4-溴苯氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

118.1 4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於甲醇(10 mL)中之1-(3-第三丁基-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮(500 mg, 2.29 mmol)之溶液中添加O-苯基羥基胺鹽酸鹽(0.67 g, 4.59 mmol)及碳酸氫鈉(0.19 g, 2.29 mmol)。在80℃下攪拌反

應混合物直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全轉化為止且在減壓下濃縮反應混合物，吸收於DCM (40 mL)中，使用1 M HCl (25 mL)、鹽水(30 mL)洗滌並藉由硫酸鈉乾燥。過濾產物並在減壓下濃縮(0.90 g, 82%)。LC-MS t_R = 1.06 min, [M+H] + = 288；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.28 (s, 9H)。

118.2 4-溴-4-[1-[(4-溴苯氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-第三丁基-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-1H-吡唑-5-醇來合成4-溴-4-[1-[(4-溴苯氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.93 g, 33%)。LC-MS t_R =1.53 min, $[M+H]^+$=445。

118.3 4-[1-[(4-溴苯氧基)亞胺基]乙基]-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-[1-[(4-溴苯氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-[1-[(4-溴苯氧基)亞胺基]乙基]-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且藉由使用存於庚烷中之0-50%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(0.73 g, 42%)。LC-MS t_R = 1.66 min, $[M+Na]^+$ = 619。

118.4 4-[1-[(4-溴苯氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-[1-[(4-溴苯氧基)亞胺基]乙基]-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-[1-[(4-溴苯氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-

4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且藉由酸性製備型HPLC純化(39 mg, 30%)。LC-MS t_R = 1.26 min, $[M+H]^+$ = 398；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)。

實例119：化合物119 [3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

119.1 4-溴-3-第三丁基-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自3-第三丁基-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-1H-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-第三丁基-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.93 g, 41%)。LC-MS t_R =1.43 min, $[M+H]^+$=366。

119.2 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-3-第三丁基-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且藉由使用存於庚烷中之0-50%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(0.73 g, 89%)。LC-MS t_R = 1.58 min, $[M+Na]^+$ = 532。

119.3 3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-3-第三丁基-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺

基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且藉由酸性製備型HPLC純化(5 mg, 5%)。LC-MS t_R = 1.17 min, $[M+H]^+$ = 319；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)。

實例120：化合物120 [4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(側氧基)丙烷-2-基-λ^6-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

120.1 *N*-{[4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯基](側氧基)丙烷-2-基-λλ-亞硫基}-2,2,2-三氟乙醯胺

向存於DCM (20 ml)中之4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-亞磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(3.43 g, 6.19 mmol)、氧化鎂(278.85 µl, 0.02 mol)、四(乙酸根基-κO)二銠(Rh-Rh) (0.07 g, 0.15 mmol)及2,2,2-三氟乙醯胺(1.4 g, 12.38 mmol)之懸浮液中添加雙(乙醯基氧基)(苯基)-λ~3~-碘烷(2.99 g, 9.29 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌4小時。藉由過濾去除沈澱物並棄除且在減壓下濃縮濾液以得到褐色油狀物，藉由在0-70%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析純化。分離淺黃色固體形式之期望化合物(2.82 g, 62%)。LC-MS t_R = 1.39 min, $[M+Na]^+$ = 643。

120.2 *N*-羥基-*N*-(3-{4-[亞胺基(側氧基)丙烷-2-基-λλ-硫基]苯基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基)胺基甲酸第三丁基酯

向存於MeOH (14 ml)中之N-{[4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯基](側氧基)丙烷-2-基-λλ-亞硫基}-2,2,2-三氟乙醯胺(2.82 g, 3.82 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(2.64 g, 19.08 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘，然後在減壓下濃縮反應混合物並使用水(30 ml)稀

釋。將產物萃取至乙酸乙酯(3 × 60 mL)中，使用鹽水(30 mL)洗滌，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供白色結晶固體形式之標題化合物(2.27 g，定量)。LC-MS t_R = 0.94 min, $[M+Na]^+$ = 425。

120.3 4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(側氧基)丙烷-2-基-λλ-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自N-{[4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯基](側氧基)丙烷-2-基-λλ-亞硫基}-2,2,2-三氟乙醯胺來合成4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(側氧基)丙烷-2-基-λλ-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且藉由在0-100%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析純化，隨後自乙酸乙酯:庚烷重結晶。凍乾以提供淺橙色固體形式之標題化合物(705 mg, 50%)。LC-MS t_R = 0.94 min, $[M+Na]^+$ = 425；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例121：化合物121 [4-[4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺]

121.1 4-(4-乙醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法11自4-(5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺來合成4-(4-乙醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(0.78 g, 37%)。LC-MS t_R =0.98 min, $[M+H]^+$=324。

121.2 4-{4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基}-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法12自4-(4-乙醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡

唑-3-基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺來合成4-{4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺且使用利用存於庚烷中之0-50%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(0.10 g, 20%)。LC-MS t_R = 1.05 min, $[M+H]^+$ =353；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.77 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.73 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.61 (s, 6H)。

121.3 4-{4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基}-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法6自4-{4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺來合成4-{4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(0.09 g, 71%)。LC-MS t_R =1.22 min, $[M+H]^+$=431。

121.4 4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法8自4-{4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺來合成4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺且使用利用存於庚烷中之10-80%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(0.08 g, 47%)。LC-MS t_R = 1.35 min, $[M+Na]^+$ =606；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.08 - 7.74 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.69 - 2.53 (m, 6H), 1.50 - 1.40 (m, 12H), 1.28 - 1.12 (m, 9H)。

121.5 4-[4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法9自4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]

氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺來合成4-[4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺且使用利用存於庚烷中之10-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(12 mg, 38%)。LC-MS t_R = 1.02 min, $[M+H]^+$ =384；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 - 8.09 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 1.74 (s, 3H)。

實例122：化合物122 [4-[3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基]-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺]

122.1 4-溴-3-第三丁基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法6自3-第三丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-醇來合成4-溴-3-第三丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-醇以提供黃色油狀物形式之標題化合物(0.439 g, 61 %)。LC-MS t_R = 0.87 min, $[M+H]^+$ = 233/235。^{1}H NMR (250 MHz，氯仿-d) δ 4.66 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。

122.2 苯甲酸4-溴-3-第三丁基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基酯

向存於DCM (5 mL)中之苯甲醯氯(196.9 µl, 1.69 mmol)及三乙胺(236.24 µl, 1.69 mmol)之溶液中添加存於DCM (5 mL)中之4-溴-3-第三丁基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.44 g, 1.88 mmol)之溶液且將反應混合物在環境溫度下攪拌1.5小時。藉由添加1M HCl (10mL)來終止反應且使用飽和碳酸氫鈉水溶液(10mL)洗滌有機物，藉由硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮以提供黃色油狀物形式之粗產物。藉由在0-40%乙酸乙酯/庚烷中洗脫之矽膠層析實施純化以提供黃色油狀物形式之標題化合物(379 mg, 57 %)。LC-MS t_R = 1.42 min, $[M+H]^+$ = 337/339；^{1}H NMR (250 MHz，氯仿-d) δ 8.30 - 8.07 (m, 2H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

122.3 4-(3-第三丁基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基)-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺

使用氮吹掃存於1,4-二噁烷(8 mL)及水(1 mL)中之苯甲酸4-溴-3-第三丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基酯(345 mg, 1.023 mmol)、N,N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯磺醯胺(323 mg, 1.037 mmol)及碳酸氫鈉(326 mg, 3.078 mmol)之溶液並使用四(三苯基膦)鈀(0) (60.29 mg, 0.052 mmol)處理。將反應混合物在130℃下於Biotage Initiator +微波中加熱45分鐘(75 W)。藉由玻璃纖維濾紙過濾粗製反應混合物以去除觸媒殘餘物且分別使用乙酸乙酯(3 × 20 mL)及2:1氯仿:IPA (3 × 30 mL)萃取水層。藉由硫酸鎂乾燥合併之有機層，過濾並在減壓下濃縮。使用乙酸乙酯洗滌所得固體以提供橙色固體形式之標題化合物(64 mg, 12 %)。LC-MS t_R =0.96 min, $[M+H]^+$=338。

122.4 4-[3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基]-*N*,*N*-二甲基苯-1-磺醯胺

在室溫下，向存於乙醇(2 mL)中之4-(3-第三丁基-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺(64 mg, 0.19 mmol)之溶液中添加N-羥基-2-甲烷磺醯基苯-1-磺醯胺(52.42 mg, 0.21 mmol)且將所得渾濁懸浮液在室溫下攪拌5分鐘，然後將反應混合物冷卻至-5℃且經5分鐘逐滴添加存於水(2 mL)中之碳酸鉀(34.08 mg, 0.25 mmol)及*N*,*N*-雙{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}甘胺酸(22.38 mg, 0.06 mmol)之水溶液。繼續攪拌90分鐘，然後添加額外N-羥基-2-甲烷磺醯基苯-1-磺醯胺(52.42 mg, 0.21 mmol)並進一步繼續攪拌90分鐘。經5分鐘再逐滴添加存於水(2 mL)中之碳酸鉀(34.08 mg, 0.25 mmol)及*N*,*N*-雙{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}甘胺酸(22.38 mg, 0.06 mmol)之水溶液並在室溫下繼續攪拌2小時。使用乙酸乙酯(10 mL)及水(5 mL)稀釋粗製反應混合物且分離有機層。使用乙酸乙酯(2 × 10 mL)再萃取水層且使用鹽水(10

mL)洗滌合併之有機層，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供橙色油狀物形式之粗產物。藉由酸性製備型HPLC實施純化以提供白色固體形式之標題化合物(21.9 mg，產率為46%)。LC-MS t_R = 3.57 min, $[M+H]^+$ =369；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.58 (s, 6H), 1.03 (s, 9H)。

實例123：化合物123 [4-[4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺]

123.1 4-(4-乙醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法11自4-(5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-(4-乙醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(8.20 g, 51%)。LC-MS t_R = 1.01 min, $[M+H]^+$ =275；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 3.88 - 3.86 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.26 (s, 1H)。

123.2 4-{4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基}苯甲酸甲酯

根據一般方法12自4-(4-乙醯基-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯來合成4-{4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}苯甲酸甲酯且使用利用存於庚烷中之0-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(3.50 g, 58%)。LC-MS t_R = 1.08 min, $[M+H]^+$ =304；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.70 - 7.55 (m, 2H), 3.86 - 3.84 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.63 - 3.59 (m, 3H), 3.51 (s, 3H)。

123.3 4-{4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基}苯甲酸甲酯

根據一般方法6自4-{4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}苯甲酸甲酯來合成4-{4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}苯甲酸甲酯(3.88 g, 78%)。LC-MS t_R =1.28 min, $[M+H]^+$=382。

123.4 4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

根據一般方法8自4-{4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}苯甲酸甲酯來合成4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯且使用存於庚烷中之0-60%乙酸乙酯利用洗脫之矽膠層析純化(4.2 g, 87%)。LC-MS t_R = 1.42 min, $[M+Na]^+$ =557；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.83 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.40 - 0.98 (m, 12H)。

123.5 4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酸

向存於THF (30 mL)中之4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(4.20 g, 7.07 mmol)之溶液中添加存於水(30 mL)中之氫氧化鋰(0.51 g, 21.21 mmol)之溶液且在室溫下攪拌反應混合物直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全消耗為止。在減壓下濃縮產物以去除有機溶劑且使用6 M HCl (30 mL)酸化所得溶液。將產物萃取至乙酸乙酯(50 mL)中並使用鹽水(30 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮(3.54 g, 87%)。LC-MS t_R = 1.25 min,

$[M+Na]^+$ =543；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.07 - 7.41 (m, 4H), 3.73 - 3.66 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.39 - 1.10 (m, 9H)。

123.6 4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺

向存於DCM (3 mL)中之4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)苯甲酸(0.25 g, 0.46 mmol)之溶液中添加EDCI (0.18 g, 0.91 mmol)及DMAP (0.11 g, 0.91 mmol)。室溫下攪拌反應混合物在直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全消耗為止。在減壓下濃縮反應混合物並藉由使用存於庚烷中之20-80%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(0.20 g, 73%)。LC-MS t_R = 1.27 min, $[M+Na]^+$ =570。

123.7 4-[4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺

向存於DCM (5 mL)中之4-(4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺(0.22 g, 0.37 mmol)之溶液中添加存於二噁烷中之4 M氯化氫溶液(1 mL)且在室溫下攪拌反應混合物直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全消耗為止。在減壓下濃縮反應混合物並藉由酸性製備型HPLC純化(65 mg, 50%)。LC-MS t_R = 0.92 min, $[M+H]^+$ =348；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 6.67 - 6.64 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.02 - 2.88 (m, 6H), 1.67 (s, 3H)。

實例124：化合物124 [4-[3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基]-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺]

124.1 4-(3-第三丁基-5-羥基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺

使用氮吹掃存於1,4-二噁烷(6 mL)及水(0.75 mL)中之苯甲酸4-溴-3-第三丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基酯(316 mg, 0.94 mmol)、[4-(二甲基胺甲醯基)苯基]硼酸(183.4 mg, 0.95 mmol)及碳酸氫鈉(299 mg, 2.82 mmol)之溶液並使用四(三苯基膦)鈀(0) (55.23 mg, 0.05 mmol)處理。將反應混合物在130℃下於Biotage Initiator +微波中攪拌15分鐘(75 W)。藉由玻璃纖維濾紙過濾粗製反應混合物且使用乙酸乙酯(3 × 20 mL)及2:1氯仿: IPA (3 × 30 mL)萃取水層。棄除乙酸乙酯萃取物且藉由硫酸鎂乾燥IPA:氯仿萃取物，過濾並在減壓下濃縮。使用乙酸乙酯洗滌所得固體以提供橙色固體形式之標題化合物(138 mg, 28 %)。LC-MS t_R = 0.88 min, $[M+H]^+$ = 302；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.98 (s, 6H), 1.11 (s, 9H)。

124.2 4-[3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基]-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺

在室溫下，向存於乙醇(4 mL)中之4-(3-第三丁基-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺(135 mg, 0.3 mmol)之溶液中添加N-羥基-2-甲烷磺醯基苯-1-磺醯胺(81.72 mg, 0.33 mmol)且將所得渾濁懸浮液在室溫下攪拌5分鐘，然後將反應混合物冷卻至-5℃且添加存於水(4 mL)中之碳酸鉀(53.12 mg, 0.38 mmol)及*N*,*N*-雙{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}甘胺酸(34.89 mg, 0.09 mmol)之水溶液。將反應混合物升溫至室溫並進一步繼續攪拌60分鐘，然後LC-MS分析展示殘餘顯著起始材料且將反應混合物再冷卻至-5℃並使用N-羥基-2-甲烷磺醯基苯-1-磺醯胺(81.72 mg, 0.33 mmol)再處理且攪拌1小時，然後額外添加存於水(0.5 mL)中之碳酸鉀(24 mg, 1.8 mmol)之溶液。將反應混合物

攪拌3小時，然後添加額外之N-羥基-2-甲烷磺醯基苯-1-磺醯胺(163.4 mg, 0.66 mmol)及碳酸鉀(40 mg, 0.3 mmol)且繼續攪拌17小時。使用乙酸乙酯(10 mL)及水(5 mL)稀釋粗製反應混合物且分離有機層。使用乙酸乙酯(2 × 10 mL)再萃取水層且使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，藉由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供粗產物。藉由酸性製備型HPLC實施純化以在凍乾之後提供白色固體形式之標題化合物(12 mg，產率為12%)。LC-MS t_R = 3.16 min, $[M+H]^+$ =333；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.04 (s, 9H)。

實例125：化合物125 [4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-乙氧基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

125.1 1-甲基吡唑啶-3,5-二酮

在室溫下，向存於THF (15 ml)中之丙二醯氯(3.5 mL, 35.47 mmol)之溶液中添加存於THF (15 mL)中之甲基肼(1.5 mL, 35.47 mmol)之溶液並繼續攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物以形成橙色固體(3.66 g, 54%)；^1H NMR (500 MHz，甲醇-d4) δ 3.55 (s, 1H), 2.80 (s, 3H)。

125.2 3-乙氧基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

經由填充有4A分子篩之索克斯雷特濃縮器，將存於乙醇(40 ml)及硫酸(45 ul, 0.80 mmol)中之1-甲基吡唑啶-3,5-二酮(3.66 g, 16.04 mmol)之溶液加熱至回流保持15小時。添加額外硫酸(45 ul, 0.80 mmol)並將反應混合物再加熱至回流保持6小時。在減壓下濃縮所得溶液以形成黃色油狀產物(2.56 g, 56%)；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 4.14 - 4.09 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.24 - 1.14 (m, 3H)。

125.3 4-乙醯基-3-乙氧基-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

將3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-醇(1.98 g, 6.96 mmol)吸收於1,1,1-三甲氧基乙烷(20 mL, 0.16 mol)中且將所得溶液加熱至75℃保持18小時。在減壓下濃縮溶液且將所得產物溶於水中並在5℃下保持6小時。產物保持為油狀物，由此自水溶液使用DCM (2 × 40 mL)萃取，使用鹽水(30 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以形成褐色油狀物形式之粗產物。使用SCX柱純化產物且使用甲醇釋放(1.86 g, 58%)。LC-MS t_R = 0.94 min, $[M+H]^+$ =185；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.34 - 2.17 (m, 3H), 1.42 - 1.24 (m, 3H)。

125.4 4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-乙氧基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

向存於甲醇(25 mL)中之4-乙醯基-3-乙氧基-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(1 g, 1.63 mmol)之懸浮液中添加O-苄基羥胺HCl (0.26 g, 1.63 mmol)及碳酸氫鈉(0.14 g, 1.63 mmol)。將反應混合物加熱至回流保持2小時，冷卻至室溫並在減壓下濃縮。藉由使用0-30%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠層析純化粗產物以得到黃色油狀物形式之標題化合物(335 mg, 46%)。LC-MS t_R = 1.29 min, $[M+H]^+$ =290；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.28 - 7.26 (m, 5H), 5.74 (s, 2H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

125.5 4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-乙氧基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

在室溫下，向存於乙醇(3 mL)中之4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-醇(285 mg, 0.64 mmol)之溶液中添加N-羥基-2-甲烷磺醯基苯-1-磺醯胺(354 mg, 1.41 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，然後將反應混合物冷卻至-5℃且經5分鐘逐滴添加存於水(2 mL)中之碳酸鉀(460.14 mg, 3.33 mmol)及*N,N*-雙{2-[雙(羧

基甲基)胺基]乙基}甘胺酸(75.55 mg, 0.19 mmol)之水溶液。繼續攪拌1小時，然後添加額外之N-羥基-2-甲烷磺醯基苯-1-磺醯胺(354 mg, 1.41 mmol)及碳酸鉀(230 mg, 1.67 mmol)並進一步繼續攪拌2小時。將粗製反應混合物萃取至乙酸乙酯(2 × 25 mL)中，合併並使用鹽水(30 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色油狀物形式之粗產物。藉由酸性製備型HPLC實施純化以提供油狀物形式之標題化合物(62 mg，產率為30%)。LC-MS t_R = 1.06 min, $[M+H]^+$ =321；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 5H), 6.52 - 6.47 (m, 1H), 5.06 - 4.95 (m, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例126：化合物126 [3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

126.1 3-乙氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-1*H*-吡唑-5-醇

向存於甲醇(20 mL)中之1-(3-乙氧基-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮(854 mg, 1.39 mmol)之懸浮液中添加O-甲基羥基胺HCl (0.17 g, 2.09 mmol)及碳酸氫鈉(0.12 g, 1.39 mmol)且將反應混合物加熱至回流保持2小時。將反應混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮並藉由使用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(110 mg, 22%)。LC-MS t_R = 0.98 min, $[M+H]^+$ =214；^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 4.23 - 4.10 (m, 2H), 3.82 - 3.76 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

126.2 3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

在室溫下，向存於乙醇(3 mL)中之3-乙氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-1H-吡唑-5-醇(110 mg, 0.31 mmol)之溶液中添加N-羥基-2-甲烷磺醯基苯-1-磺醯胺(171 mg, 0.68 mmol)且將反應混合物在室溫

下攪拌5分鐘，然後將反應混合物冷卻至-5℃且經5分鐘逐滴添加存於水(2 mL)中之碳酸鉀(112 mg, 0.81 mmol)及*N,N*-雙{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}甘胺酸(37 mg, 0.09 mmol)之水溶液。繼續攪拌1小時，然後添加額外之N-羥基-2-甲烷磺醯基苯-1-磺醯胺(100 mg, 0.4 mmol)並攪拌繼續2小時。將粗製反應混合物萃取至乙酸乙酯(3 × 30 mL)中，合併並使用鹽水(40 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供黃色油狀物形式之粗產物。藉由使用存於庚烷中之0-75%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析實施純化並凍乾以得到灰白色固體形式之標題化合物(21 mg, 27 %)。LC-MS t_R = 0.85 min, $[M+H]^+$ =245；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 - 7.89 (m, 1H), 6.49 - 6.47 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例127：化合物127 [3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

127.1 2-甲基丙二醯氯

向存於DCM (20 mL)中且冷卻至0℃之2-甲基丙二酸(3.0 g, 25.40 mmol)之溶液中依序添加DMF (0.01 mL)及草醯氯(6.5 mL, 76.21 mmol)。將反應混合物升溫至約25℃之溫度並攪拌直至藉由TLC觀察到起始材料完全消耗為止。在減壓下濃縮反應混合物以形成標題產物(3.15 g，產率為60%)。1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 4.54 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

127.2 4-甲基-1-苯基吡唑啶-3,5-二酮

經10分鐘，向存於THF (20 mL)中且冷卻至-40℃之2-甲基丙二醯氯(3.15 g, 15.24 mmol)之溶液中添加存於THF (20 mL)中之苯基肼(1.5 mL, 15.24 mmol)之溶液。然後將反應混合物升溫至約25℃之溫度並攪拌直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全消耗為止。在減壓下濃縮反應

混合物並藉由析使用存於庚烷中之0-80%乙酸乙酯洗脫之矽膠層純化產物(1.72 g，產率為39%)。LC-MS t_R = 0.78 min, $[M+H]^+$ = 191, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.51 - 7.16 (m, 5H), 3.65 - 3.64 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 3H)。

127.3 3-乙氧基-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於乙醇(35 mL)中之4-甲基-1-苯基吡唑啶-3,5-二酮(1.72 g, 5.88 mmol)之溶液中添加硫酸(16 μL)且將反應混合物加熱至80℃直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全消耗為止。在減壓下濃縮反應混合物並藉由使用存於庚烷中之0-20%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(0.16 g，產率為9%)。LC-MS t_R = 1.18 min, $[M+H]^+$ = 219, ^1H NMR (250 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 4.20 - 4.00 (m, 2H), 3.67 - 3.41 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 3H), 1.22 - 1.14 (m, 3H)。

127.4 3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

向存於乙醇(2 mL)中且冷卻至0℃之3-乙氧基-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.16 g, 0.55 mmol)之溶液中添加N-羥基-2-甲烷磺醯基苯-1-磺醯胺(0.30 g, 1.20 mmol)且將反應混合物攪拌5分鐘，然後經5分鐘添加存於水(2 mL)中之碳酸鉀(0.20 g, 1.42 mmol)及*N,N*-雙{2-[雙(羧基甲基)胺基]乙基}甘胺酸(0.06 g, 0.16 mmol)之水溶液。將反應混合物升溫至約25℃之溫度並攪拌直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全消耗為止。使用水(10 mL)稀釋反應混合物並萃取至乙酸乙酯(2 × 20 mL)中。合併有機層，使用鹽水(20 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮且使用酸性製備型HPLC純化產物(15 mg，產率為11%)。LC-MS t_R = 1.09 min, $[M+H]^+$ = 250, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.91 - 7.77 (m, 3H), 7.48 - 7.33 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.48 - 6.36 (m, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H),

1.21 (s, 3H)。

實例128：化合物128 [4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

128.1 1-苯基-3-(苯基硫基)-1*H*-吡唑-5-醇

將3-乙氧基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(1.45 g, 4.97 mmol)添加至甲烷磺酸(1.9 mL 19.88 mmol)及苯硫酚(0.77 mL, 7.45 mmol)中且將反應混合物在130℃下加熱6小時。將反應混合物冷卻至25℃且添加DCM (30 mL)。使用鹽水(30 mL)洗滌有機物，藉由硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮並使用利用存於庚烷中之0-80%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(0.74 g，產率為46%)。LC-MS t_R = 1.20 min, $[M+H]^+$ = 269, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.12 (m, 6H), 5.57 (s, 1H)。

128.2 1-[5-羥基-1-苯基-3-(苯基硫基)-1*H*-吡唑-4-基]乙烷-1-酮

根據一般方法11自1-苯基-3-(苯基硫基)-1H-吡唑-5-醇來合成1-[5-羥基-1-苯基-3-(苯基硫基)-1H-吡唑-4-基]乙烷-1-酮(0.65 g，產率為32%)。LC-MS t_R = 1.35 min, $[M+H]^+$ = 311, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.17 (m, 6H), 3.20 - 3.10 (m, 3H)。

128.3 4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法12自1-[5-羥基-1-苯基-3-(苯基硫基)-1H-吡唑-4-基]乙烷-1-酮來合成4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並藉由使用存於庚烷中之0-40%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(0.14 g，產率為65%)。LC-MS t_R = 1.46 min, $[M+H]^+$ = 340, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.89 - 7.69 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

128.4 4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法6自4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(0.07 g，產率為41%)。LC-MS t_R =1.52 min, $[M+H]^+$=418。

128.5 4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自4-溴-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並藉由使用存於庚烷中之0-20%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(0.08 g，產率為91%)。LC-MS t_R = 1.58 min, $[M+Na]^+$ = 593。

128.6 4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並藉由酸性製備型HPLC純化產物(2 mg，產率為7%)。LC-MS t_R = 1.25 min, $[M+H]^+$ = 371, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

實例129：化合物129 [3-(苯磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

129.1 3-(苯磺醯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-(苯磺醯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(399 mg，產率為35%)。LC-MS t_R = 1.46 min, $[M+Na]^+$ = 626。

129.2 3-(苯磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自3-(苯磺醯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-(苯磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並藉由酸性製備型HPLC純化產物(8 mg，產率為8%)。LC-MS t_R = 1.25 min, $[M+H]^+$ = 403, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.39 - 8.29 (m, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 2H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 3.65 (s,3H), 1.87 (s, 3H)。

實例130：化合物130 [3-(苯亞磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

130.1 3-(苯亞磺醯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法10自4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-(苯亞磺醯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三

丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮(399 mg，產率為36%)。LC-MS t_R = 1.41 min, $[M+Na]^+$ = 609。

130.2 3-(苯亞磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自3-(苯亞磺醯基)-4-{[(第三丁氧基)羰基]({[(第三丁氧基)羰基]氧基})胺基}-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮來合成3-(苯亞磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並藉由酸性製備型HPLC純化產物(26 mg，產率為25%)。LC-MS t_R = 1.13 min, $[M+H]^+$ = 387, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.30 - 8.25 (m, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.69 - 7.56 (m, 5H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 3.75 - 3.72 (m, 3H), 1.83 (s, 3H)。

實例131：化合物131 [3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

131.1 3-第三丁基-1*H*-吡唑-5-醇

向存於乙醇(40 mL)中之4,4-二甲基-3-側氧基戊酸乙酯(10 g, 58.06 mmol)之溶液中添加水合肼溶液(2.91 mL)且將反應混合物加熱至70℃直至藉由LC-MS觀察到起始材料完全消耗為止。將反應混合物冷卻至約25℃並在減壓下濃縮(6.40 g，產率為72%)。LC-MS t_R = 0.66 min, $[M+H]^+$ = 141, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 5.22 (s, 1H), 1.20 (s, 9H)。

131.2 1-(3-第三丁基-5-羥基-1*H*-吡唑-4-基)乙烷-1-酮

根據一般方法11自3-第三丁基-1H-吡唑-5-醇來合成1-(3-第三丁基-5-羥基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮並藉由使用存於庚烷中之20-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(6.52 g，產率為68%)。LC-MS t_R =

0.82 min, $[M+H]^+$ = 183, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 4.03 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

131.3 3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法12自1-(3-第三丁基-5-羥基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮來合成3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1H-吡唑-5-醇並藉由存於庚烷中之20-80%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(444 mg，產率為92%)。LC-MS t_R = 0.82 min, $[M+H]^+$ = 212, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 3.80 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.27 (s, 9H)。

131.4 *N*-{3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基}-*N*-羥基胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法17自3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1H-吡唑-5-醇來合成N-{3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}-N-羥基胺基甲酸第三丁基酯且藉由使用存於庚烷中之10-70%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(533 mg，產率為29%)。LC-MS t_R = 1.09 min, $[M+Na]^+$ = 365。

131.5 3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自N-{3-第三丁基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}-N-羥基胺基甲酸第三丁基酯來合成3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並藉由酸性製備型HPLC純化產物(13 mg，產率為11%)。LC-MS t_R = 0.92 min, $[M+H]^+$ = 243, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.62 - 7.52 (m, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.21 (s, 9H)。

實例132：化合物132 [4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

132.1 *N'*-羥基-5-甲氧基-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-甲脒

將5-甲氧基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲腈(0.74 g, 4.92 mmol)、鹽酸羥胺(0.68 g, 9.84 mmol)及碳酸鉀(0.85 g, 6.15 mmol)溶於乙醇(10 mL)中且將反應混合物加熱至80℃保持48小時。將反應混合物冷卻至約25℃並過濾以去除無機鹽。在減壓下濃縮所得濾液以提供0.652 g灰棕色固體，將其溶於甲醇中並裝載於10 g SCX柱上。使用甲醇(20 mL)及存於甲醇中之2 M氨(20 mL)沖洗柱。在減壓下濃縮後者以得到標題化合物。(270 mg，產率為30%)。LC-MS t_R =0.16 min, $[M+H]^+$=185。

132.2 苯甲酸[胺基(5-甲氧基-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)亞甲基]胺基酯

向存於無水DMF (4 mL)中之苯甲酸(149.17 µl, 1.61 mmol)之溶液中添加HATU (613.09 mg, 1.61 mmol)及DIPEA (280.85 µl, 1.61 mmol)且將反應混合物在約25℃及氮氣氛下攪拌0.5小時。添加N'-羥基-5-甲氧基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲脒(270 mg, 1.47 mmol)且將反應混合物攪拌17小時。在減壓下去除DMF且將殘餘物溶於DCM (20 mL)中，使用1M碳酸氫鈉(20 mL)、水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。藉由硫酸鈉乾燥所得有機層，過濾並在二氧化矽上濃縮。藉由使用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析實施純化(308 mg，產率為71%)。LC-MS t_R =0.98 min, $[M+H]^+$=289。

132.3 3-(5-甲氧基-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-5-苯基-1,2,4-噁二唑

在壓力器皿中，向存於1,4-二噁烷(3 mL)中之苯甲酸[胺基(5-甲氧基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)亞甲基]胺基酯(225 mg, 0.78 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(216 mg, 1.56 mmol)且將反應混合物加熱至120℃保持60分鐘。將反應混合物冷卻至約25℃，過濾並使用1,4-二噁烷洗滌且在減壓下濃縮所得橙色濾液並藉由使用存於庚烷中之0-80%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(20 mg，產率為8%)。LC-MS t_R =1.16 min,

$[M+H]^+$=271。

132.4 1,3-二甲基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1*H*-吡唑-5-醇

向存於無水DCM (1.5 mL)中且冷卻至0℃之3-(5-甲氧基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-5-苯基-1,2,4-噁二唑(20 mg, 0.07 mmol)之溶液中逐滴添加存於DCM中之1M BBr_3 (296 µl, 0.296 mmol)。將反應混合物升溫至約25℃且在2小時之後使用存於DCM中之1M BBr_3 (296 µl, 0.296mmol)再處理並在17小時之後再次再處理(100 µl, 0.1mmol)。將反應混合物在約25℃下再攪拌2小時，然後向反應混合物中添加冰-水(5 mL)及DCM (15 mL)且分離各層。使用DCM (3 × 10 mL)再萃取水層且合併DCM層。藉由硫酸鎂乾燥合併之有機層，過濾並在減壓下濃縮(24 mg，產率為100 %)。LC-MS t_R =0.97 min, $[M+H]^+$=257。

132.5 *N*-[1,3-二甲基-5-側氧基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-羥基胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法17自1,3-二甲基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1H-吡唑-5-醇來合成N-[1,3-二甲基-5-側氧基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]-N-羥基胺基甲酸第三丁基酯(40.4 mg，產率為89%)。LC-MS t_R = 1.13 min, $[M+Na]^+$ = 410。

132.6 4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法8自N-[1,3-二甲基-5-側氧基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]-N-羥基胺基甲酸第三丁基酯來合成4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用酸性製備型HPLC純化(4.9 mg，產率為21%)。LC-MS t_R = 0.97 min, $[M+H]^+$ = 288。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

實例133：化合物133 [4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮]

133.1 3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

向存於乙醇(100 mL)中之3-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯(10 g, 44.59 mmol)之溶液中添加水合肼(2.68 mL, 53.51 mmol)且將反應混合物在70℃下攪拌4小時。將反應混合物冷卻至約25℃且藉由過濾分離所得固體並使用庚烷(20 mL)洗滌。LC-MS t_R = 0.94 min, $[M+H]^+$ = 207, ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 - 7.51 (m, 2H), 7.37 - 7.17 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 2.49 (s, 3H)。

133.2 5-羥基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-4-甲醛

根據一般方法3自3-[4-(甲基硫基)苯基]-1H-吡唑-5-醇來合成5-羥基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醛且未經額外純化即直接使用(3.5 g, 80%)。LC-MS t_R = 0.93 min, $[M+H]^+$ = 235, ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 9.75 (s, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 2.53 (s, 3H)。

133.3 4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-甲醛來合成4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1H-吡唑-5-醇且藉由使用甲醇研磨來純化(3.8 g, 95%)。LC-MS t_R = 1.72 min, $[M+H]^+$ = 221, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.69 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.94 (s, 6H)。

133.4 *N*-羥基-*N*-{4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基}胺基甲酸酯

根據一般方法17自4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1H-吡唑-5-醇來合成N-羥基-N-{4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}胺基甲酸酯且藉由使用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫

之矽膠層析純化(413 mg, 59 %)。LC-MS t_R = 1.05 min, $[M-H]^-$ = 350, ^{1}H NMR (500 MHz，甲醇-d_4) δ 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.28 (s, 9H)。

133.5 *N*-羥基-*N*-[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基]胺基甲酸第三丁基酯

在0℃下，將存於水(10體積)中之O-(氫過氧基磺醯基)氧醇鉀(oxidanidolate)(5.56 g, 9.06 mmol)逐滴添加至存於1,4-二噁烷(10體積)中之N-羥基-N-{4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}胺基甲酸酯(1.59 g, 4.53 mmol) (1當量)之溶液中。將反應混合物約25℃下攪拌1小時，然後過濾反應混合物。使用乙酸乙酯(10體積)稀釋濾液且將水層再萃取至乙酸乙酯(2 × 10體積)中。使用鹽水(10體積)洗滌合併之有機層，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。粗產物未經額外純化即直接使用(1.7 g, 79 %)。LC-MS t_R = 0.88 min, $[M-H]^-$ = 382, ^{1}H NMR (500 MHz，甲醇-d_4) δ 8.20 - 8.14 (m, 2H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

133.6 4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9 (使用50當量TFA)自N-羥基-N-[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]胺基甲酸第三丁基酯來合成4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且藉由使用存於庚烷中之0-70%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(836 mg, 76 %)。LC-MS t_R = 0.77 min, $[M-H]^-$ = 282, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

實例134：化合物134 [3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基

胺基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

134.1 3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法12自1-(3-第三丁基-5-羥基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮來合成3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1H-吡唑-5-醇並藉由使用存於庚烷中之20-80%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(0.38 g，產率為78%)。LC-MS t_R = 1.01 min, $[M+H]^+$ = 226, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 4.11 – 4.01 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.30 – 1.17 (m, 12H)。

134.2 *N*-{3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基}-N-羥基胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法17自3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-1H-吡唑-5-醇來合成N-{3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}-N-羥基胺基甲酸第三丁基酯。藉由使用存於庚烷中之10-70%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析實施純化(0.53 g，產率為39%)。LC-MS t_R = 1.13 min, $[M+Na]^+$ = 379, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 - 8.40 (m, 1H), 4.10 - 3.90 (m, 2H), 2.15 - 1.81 (m, 3H), 1.41 - 1.35 (m, 12H), 1.24 - 1.13 (m, 9H)。

134.2 3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自N-{3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}-N-羥基胺基甲酸第三丁基酯來合成3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮並藉由酸性製備型HPLC純化產物(7 mg，產率為6%)。LC-MS t_R = 2.43 min, $[M+H]^+$ = 257, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.19 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

134.3 3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-4,5-二氫-

1*H*-吡唑-5-酮

實例135：化合物135 [4-[4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺]

135.1 3-[4-(二甲基胺磺醯基)苯基]-2-甲基-3-側氧基丙酸甲酯

向存於DMF (5 mL)中之3-[4-(二甲基胺磺醯基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯(0.69 g, 2.42 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(0.33 g, 2.42 mmol)及碘甲烷(0.17 mL, 2.66 mmol)。將所得反應混合物在約25℃下攪拌3小時，然後添加水(10 mL)且使用二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取所得溶液。使用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機萃取物，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供在靜置後固化之無色油狀物(0.7 g, 75%)。LC-MS t_R = 1.06 min, $[M+H]^+$ = 300, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 4.81(q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.66 (s, 6H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

135.2 4-(5-羥基-4-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-*N,N*-二甲基苯-1-磺醯胺

向存於乙醇(10 mL)中之3-[4-(二甲基胺磺醯基)苯基]-2-甲基-3-側氧基丙酸甲酯(0.7 g, 2.34 mmol)之溶液中添加水合肼(0.08 mL, 2.81 mmol)且將所得懸浮液加熱至70℃保持4小時。將反應混合物冷卻至約25℃並在減壓下去除溶劑。藉由過濾收集所得固體並使用甲醇(20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液以得到第二批標題化合物(0.53 g，總共81%)。LC-MS t_R = 0.91 min, $[M+H]^+$ = 282, ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (s, 4H), 2.64 (s, 6H), 2.04 (s, 3H)。

135.3 *N*-{3-[4-(二甲基胺磺醯基)苯基]-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基}-*N*-羥基胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法17自4-(5-羥基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺來合成N-{3-[4-(二甲基胺磺醯基)苯基]-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}-N-羥基胺基甲酸第三丁基酯(0.4 g, 81 %)。

LC-MS t_R = 0.98 min, $[M-H]^-$ = 411, ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 11.76 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.21 (s, 9H)。

135.4 4-[4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-*1*H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法9自N-{3-[4-(二甲基胺磺醯基)苯基]-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}-N-羥基胺基甲酸第三丁基酯來合成4-[4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺且藉由使用二乙醚研磨來純化(0.22 g, 73 %)。LC-MS t_R = 2.87 min, $[M+H]^+$ = 313, ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 11.65 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.65 (s, 6H), 1.23 (s, 3H)。

實例136：化合物136 [4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

136.1 3-[4-(甲基硫基)苯基]-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇

向存於乙醇(100 mL)中之3-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯(10 g, 44.59 mmol)之溶液中添加苯基肼(5.26 mL, 53.51 mmol)且將反應混合物加熱至70℃保持4小時，然後經17小時將反應混合物冷卻至約25℃。在減壓下去除溶劑且經由使用存於庚烷中之0-60%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化粗產物以得到褐色固體形式之標題化合物(10.6 g, 76 %)。LC-MS t_R = 1.24 min, $[M+H]^+$ = 283, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.81 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 2H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 7.8, 3.5 Hz, 3H), 5.99 (s, 1H)。

136.2 5-羥基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1-苯基-1*H*-吡唑-4-甲醛

經兩分鐘向存於DMF (10 mL)中之3-[4-(甲基硫基)苯基]-1-苯基-

1H-吡唑-5-醇(1 g, 3.54 mmol)之溶液中添加磷醯氯(0.23 mL, 2.48 mmol)。然後將反應混合物加熱至65℃保持2.5小時，然後LC-MS展示形成期望中間體。然後使用6N HCl (15 mL)稀釋反應混合物並劇烈攪拌17小時。將所得黏性固體超音波處理1.5小時以得到粒狀固體，藉由過濾分離且藉由使用20-100%庚烷:乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化褐色固體。分離白色固體形式之期望化合物(0.25 g, 18%)。LC-MS t_R =1.22 min, $[M+H]^+$=311。

136.3 4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1-苯基-1*H*-吡唑-5-醇

根據一般方法5自5-羥基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛來合成4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1-苯基-1H-吡唑-5-醇且直接用於繼續合成。(0.23 g, 76 %), LC-MS t_R = 1.20 min, $[M+H]^+$ = 297。

136.4 *N*-羥基-*N*-{4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基}胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法17自4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1-苯基-1H-吡唑-5-醇來合成N-羥基-N-{4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}胺基甲酸第三丁基酯且藉由使用0-40%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠層析純化(0.1 g, 15%)。LC-MS t_R = 1.34 min, $[M+Na+H]^+$ = 450, ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 10.41 (s, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 4H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。

136.5 *N*-羥基-*N*-[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基]胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法10自N-羥基-N-{4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}胺基甲酸第三丁基酯來合成N-羥基-N-[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡

唑-4-基]胺基甲酸第三丁基酯(0.1 g, 78 %)。LC-MS t_R = 1.16 min, [M-BOC+H]$^+$ = 360, ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.62 - 7.46 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.15 (s, 3H)。

136.6 4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自N-羥基-N-[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-5-側氧基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]胺基甲酸第三丁基酯來合成4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且藉由酸性反相HPLC純化(0.012g, 15%)。LC-MS t_R = 3.76 min, [M+H]+ = 360, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

實例137：化合物137 [4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

137.1 3-甲基-4-苯基-1H-吡唑-5-醇

向存於乙醇(20 mL)中之3-側氧基-2-苯基丁酸甲酯(1 g, 5.2 mmol)之溶液中添加水合肼(0.26 mL, 5.2 mmol)且將反應混合物加熱至回流保持4小時。將反應混合物冷卻至約25℃，在減壓下濃縮且將粗產物懸浮於50 mL庚烷:乙酸乙酯(1:2, v:v)中，實施超音波處理，過濾並在減壓下乾燥以得到白色固體形式之標題化合物(500 mg, 55%)。LC-MS t_R = 0.88 min, [M+H]$^+$ = 175, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.46 (br.s, 1H), 9.84 (br.s, 1H), 7.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H)。

137.2 *N*-羥基-*N*-{4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基}胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法17自3-甲基-4-苯基-1H-吡唑-5-醇來合成N-羥基-N-{4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}胺基甲酸第三丁基酯並藉由使用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化產物(799 mg，產率為87%)。LC-MS t_R = 3.17 min, $[M+Na]^+$ = 328, ^{1}H NMR (500 MHz，甲醇-d_4) δ 7.45 - 7.35 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

137.3 4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9 (使用50當量TFA)自N-羥基-N-{4-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基}胺基甲酸第三丁基酯來合成4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且藉由使用存於庚烷中之0-100%乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(375 mg, 73 %)。LC-MS t_R = 1.38 min, $[M+H]^+$ = 206, ^{1}H NMR (500 MHz，甲醇-d4) δ 7.45 - 7.35 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

實例138：化合物138 [4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-(吡嗪-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮]

138.1 2-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯

向存於DMF (5 mL)中之3-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯(3 g, 13.38 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(1.85 g, 13.38 mmol)及碘甲烷(916 μL, 14.71 mmol)。將所得反應混合物在約25℃下攪拌過夜。然後添加水且液使用DCM (3 × 50 mL)萃取所得溶。使用鹽水(25 mL)洗滌合併之有機層，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以提供暗褐色油狀物。藉由使用10-50%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠層析純化粗製油狀物以得到黃色油狀物形式之標題化合物(2.0 g, 63 %)。LC-MS t_R = 1.14 min, $[M+H]^+$ = 239, ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 (d, J = 8.7

Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.70 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.32 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

138.2 3-(4-甲烷磺醯基苯基)-2-甲基-3-側氧基丙酸甲酯

向存於1,4-二噁烷及水中之2-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯(2.0 g, 8.39 mmol)之溶液中添加O-(氫過氧基磺醯基)氧醇鉀(2.55 g, 16.79 mmol)且將反應混合物在約25℃下攪拌過夜，然後藉由過濾去除固體。將額外O-(氫過氧基磺醯基)氧醇鉀(2.55 g, 16.79 mmol)添加至反應混合物中且將反應混合物在約25℃下再攪拌24小時。過濾反應混合物且將溶液萃取至乙酸乙酯(2 × 20 mL)中，藉由硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以得到黃色油狀物形式之標題化合物(2.0 g, 88 %)。LC-MS t_R = 0.96 min, $[M-H]^-$ = 269, ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 - 8.18 (m, 2H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 4.82 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 1.35 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 3H)。

138.3 3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-(吡嗪-2-基)-1*H*-吡唑-5-醇

將存於乙醇(15 mL)中之3-(4-甲烷磺醯基苯基)-2-甲基-3-側氧基丙酸甲酯(1 g, 3.7 mmol)及2-肼基吡嗪(0.41 g, 3.7 mmol)之溶液在70℃下於壓力管中加熱2小時，隨後在約25℃下加熱72小時並在70℃下加熱24小時。將反應混合物冷卻至約25℃並在減壓下去除溶劑以提供褐色油狀物。藉由在0-30%甲醇:乙酸乙酯中洗脫之矽膠層析，隨後使用在甲醇中洗脫之SCX-2柱純化粗製油狀物以得到黃色固體形式之標題化合物(40 mg, 3 %)。LC-MS t_R = 0.95 min, $[M+H]^+$ = 331, ^{1}H NMR (500 MHz，甲醇-d4) δ 9.56 (s, 1H), 8.59 - 8.50 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

138.4 *N*-羥基-N-[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-5-側氧基-1-(吡嗪-2-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基]胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法17自3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-(吡嗪-2-基)-

1H-吡唑-5-醇來合成N-羥基-N-[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-5-側氧基-1-(吡嗪-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]胺基甲酸第三丁基酯並藉由在0-80%乙酸乙酯:庚烷中洗脫之矽膠層析純化以提供無色油狀物形式之標題化合物(27 mg , 38 %)。LC-MS t_R =0.98 min, $[M+H]^+$=462。

138.5 4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-酮

根據一般方法9自N-羥基-N-[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-5-側氧基-1-(吡嗪-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]胺基甲酸第三丁基酯來合成4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮且使用酸性製備型HPLC純化(14 mg, 66 %)。LC-MS t_R = 2.86 min, $[M+H]^+$ = 362, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.24 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 1H), 8.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)。

實例139：化合物139 [乙酸[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基]胺基酯]

139.1 3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-醇

在室溫下，向存於二噁烷:水(100 mL, 1:1 v:v)中之1,4-二甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-1H-吡唑-5-醇(16 g, 34.14 mmol)之溶液中逐份添加O-(氫過氧基磺醯基)氧醇鉀(12.47 g, 81.94 mmol)並繼續攪拌18小時。在真空中濃縮反應混合物且將水溶液稀釋至乙酸乙酯(200 mL)中並使用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。藉由硫酸鎂乾燥有機部分且在真空中去除溶劑以獲得黃色油狀物形式之粗產物，藉由使用二氯甲烷:甲醇(9:1, v:v)洗脫之矽膠層析純化以得到白色固體形式之標題化合物(1.1 g，產率為12%)。LC-MS t_R = 0.83 min, $[M+Na]^+$ = 266, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 - 7.84 (m,

2H), 3.63 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

139.2 *N*-羥基-N-[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基]胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法17自3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-醇來合成N-羥基-N-[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]胺基甲酸第三丁基酯且藉由使用庚烷:乙酸乙酯(0-90%)洗脫之矽膠層析純化以得到橙色固體形式之標題化合物(80 mg，產率為4%)。^{1}H NMR (500 MHz，甲醇-d4) δ 8.32 - 8.26 (m, 2H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。

139.3 [(第三丁氧基)羰基][3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基]胺基乙酸酯

向存於DCM (1.5 mL)中且冷卻至0℃之N-羥基-N-[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]胺基甲酸第三丁基酯(80 mg, 0.14 mmol)之溶液中添加三乙胺(21 μL, 0.15 mmol)及乙醯氯(10 μL, 0.14 mmol)，且經90分鐘將反應混合物升溫至室溫。在90分鐘之後，使用乙醯氯(20 μL, 0.27 mmol)及三乙胺(42 μL, 0.3 mmol)再處理反應混合物並在室溫下再繼續攪拌2小時。在2小時之後，使用乙醯氯(20 μL, 0.27 mmol)及三乙胺(42 μL, 0.3 mmol)再處理反應混合物並在室溫下繼續攪拌18小時。使用DCM (20 mL)稀釋反應混合物且藉由添加水(20 mL)來終止反應。分離有機層並使用DCM (2 × 20 mL)再萃取水層。合併有機層，使用鹽水(20 mL)洗滌，然後藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到橙色油狀物形式之粗產物，藉由使用0-50%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠層析純化以得到橙色油狀物形式之標題化合物(39 mg，產率為39%), LC-MS t_R = 1.13 min, $[M\text{-}BOC+H]^+$ = 340。

139.4 乙酸[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-

吡唑-4-基]胺基酯

向存於DCM (1 mL)中之[(第三丁氧基)羰基][3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]胺基乙酸酯(66 mg, 0.07 mmol)之溶液中添加三氟乙酸(267.2 µl, 3.5 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後在真空中濃縮反應混合物並使用DCM (5 mL)、隨後庚烷(5 mL)共沸以得到橙色油狀物形式之粗製化合物，藉由酸性反相HPLC純化以得到白色固體形式之標題化合物(18 mg，產率為75%), LC-MS t_R = 2.84 min, $[M+H]^+$ = 340, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.90 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。

實例140：化合物140 [乙酸(1,4-二甲基-5-側氧基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基)胺基酯]

140.1 *N*-(1,4-二甲基-5-側氧基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-羥基胺基甲酸酯

根據一般方法17自1,4-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-醇來合成N-(1,4-二甲基-5-側氧基-3-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基)-N-羥基胺基甲酸酯且藉由使用0-50%庚烷:乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化以得到黃色固體形式之標題化合物(0.18 g，產率為59%), LC-MS t_R = 1.08 min, $[M+Na]^+$ = 342, ^{1}H NMR (500 MHz，甲醇-d4) δ 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)。

140.2 乙酸[(第三丁氧基)羰基](1,4-二甲基-5-側氧基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基)胺基酯

向存於DCM (3.3 mL)中且冷卻至0℃之N-(1,4-二甲基-5-側氧基-3-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基)-N-羥基胺基甲酸酯(182 mg, 0.48 mmol)之溶液中添加三乙胺(74 µL, 0.53 mmol)及乙醯氯(35 µL, 0.48 mmol)，且將反應混合物升溫至室溫過夜。然後使用乙醯氯(18 µL,

0.24 mmol)及三乙胺(37 μL, 0.27 mmol)再處理反應混合物並在室溫下再繼續攪拌90分鐘。在90分鐘之後，使用乙醯氯(18 μL, 0.24 mmol)及三乙胺(37 μL, 0.27 mmol)再處理反應混合物並在室溫下繼續攪拌45分鐘。使用DCM (20 mL)稀釋反應混合物且藉由添加水(20 mL)來終止反應。分離有機層且使用DCM (2 × 20 mL)再萃取水層，合併有機層，使用鹽水(20 mL)洗滌，藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到橙色油狀物形式之粗產物，藉由使用0-50%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠層析純化(156 mg，產率為72%)。LC-MS t_R = 1.18 min, $[M-tBu+H]^+$ = 306。

140.3 乙酸(1,4-二甲基-5-側氧基-3-苯基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基)胺基酯

向存於DCM (6 mL)中之乙酸[(第三丁氧基)羰基](1,4-二甲基-5-側氧基-3-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基)胺基酯(156 mg, 0.35 mmol)之溶液中添加三氟乙酸(1.34 ml, 17.5 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，然後在真空中濃縮反應混合物並使用DCM (5 mL)、隨後庚烷(5 mL)共沸且藉由使用0-60%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠層析純化以得到白色粉末形式之標題化合物(65 mg，產率為71%), LC-MS t_R = 3.62 min, $[M+H]^+$ = 262, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)。

實例141：化合物141 [4-[4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-N-甲氧基-N-甲基苯-1-磺醯胺]

141.1 4-乙醯基-*N*-甲氧基-*N*-甲基苯-1-磺醯胺

向存於DCM (40 mL)中且冷卻至0℃之4-乙醯基苯-1-磺醯氯(5 g, 0.02 mol)之溶液中添加吡啶(1.85 mL, 0.02 mol)及甲氧基(甲基)胺(1.54 g, 0.03 mol)。將反應混合物升溫至室溫並繼續攪拌18小時，然後藉由

添加飽和碳酸氫鈉溶液(60 mL)來終止反應且分離有機層並使用2M HCl (50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，然後藉由硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到黃色固體形式之標題化合物。(4.8 g，產率為86%)，^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 - 8.17 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。

141.2 3-{4-[甲氧基(甲基)胺磺醯基]苯基}-3-側氧基丙酸酯

根據一般方法1自4-乙醯基-N-甲氧基-N-甲基苯-1-磺醯胺來合成3-{4-[甲氧基(甲基)胺磺醯基]苯基}-3-側氧基丙酸酯且藉由使用0-60%庚烷:乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(1.0 g，產率為17%)，^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)。

141.3 3-{4-[甲氧基(甲基)胺磺醯基]苯基}-2-甲基-3-側氧基丙酸酯

向存於DMF (5 mL)中之3-{4-[甲氧基(甲基)胺磺醯基]苯基}-3-側氧基丙酸甲酯(1 g, 3.32 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(0.46 g, 3.32 mmol)及碘甲烷(0.23 mL, 3.65 mmol))。將所得反應混合物在室溫下攪拌3小時，然後添加水(25 mL)且使用二氯甲烷(3 × 50 mL)萃取所得溶液。使用鹽水(25 mL)洗滌合併之有機萃取物，然後藉由硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮以提供黃色油狀物(1 g, 74%)。LC-MS t_R = 1.13 min, $[M+H]^+$ = 316, ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 8.29 - 8.21 (m, 2H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 4.82 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.74 (2, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

141.4 4-(5-羥基-4-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基苯-1-磺醯胺

向存於乙醇(10 mL)中之3-{4-[甲氧基(甲基)胺磺醯基]苯基}-2-甲基-3-側氧基丙酸甲酯(1 g, 3.17 mmol)之溶液中添加水合肼(0.17 mL, 3.81 mmol)且將所得懸浮液加熱至70℃保持4小時。將反應混合物冷卻至室溫並在真空中去除溶劑。藉由過濾收集所得固體並使用庚烷:

乙酸乙酯(1:1, v:v, 20 mL)洗滌(0.68 g，產率為72%)。LC-MS t_R = 0.98 min, $[M+H]^+$ = 298, ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 7.92 - 7.81 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

141.5 *N*-羥基-*N*-(3-{4-[甲氧基(甲基)胺磺醯基]苯基}-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基)胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法17自4-(5-羥基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-甲氧基-N-甲基苯-1-磺醯胺來合成N-羥基-N-(3-{4-[甲氧基(甲基)胺磺醯基]苯基}-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基)胺基甲酸第三丁基酯且藉由使用庚烷:乙酸乙酯洗脫之矽膠層析純化(0.2 g，產率為89%)。LC-MS t_R = 1.05 min, $[M-H]^-$ = 427, ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 11.82 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)。

141.6 4-[4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基]-*N*-甲氧基-*N*-甲基苯-1-磺醯胺

根據一般方法9自N-羥基-N-(3-{4-[甲氧基(甲基)胺磺醯基]苯基}-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基)胺基甲酸第三丁基酯來合成4-[4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N-甲氧基-N-甲基苯-1-磺醯胺且藉由自二乙醚研磨來純化(0.13 g，產率為82%)。LC-MS t_R = 3.24 min, $[M+H]^+$ = 329, ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 11.70 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例142：化合物142 [乙基-3-[4-(羥基胺基)-3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4yl]丙酸酯]

142.1 3-(5-羥基-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)丙酸酯

使用水合肼(0.24 mL, 5.21 mmol)處理存於乙醇(5 mL)中之2-乙醯基戊二酸1,5-二乙基酯(1 g, 4.34 mmol)之溶液且將所得反應混合物加

熱至70℃保持4小時。然後在真空下去除溶劑且藉由使用0-10% MeOH:DCM洗脫之矽膠層析純化粗製物以得到白色固體形式之標題化合物(0.8 g，產率為93%)。LC-MS t_R = 0.76 min, $[M+H]^+$ = 199, ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (q, J = 4.7 Hz, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

142.2 3-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基)丙酸酯

根據一般方法17自3-(5-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)丙酸酯來合成3-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基)丙酸酯且藉由使用40-80%乙酸乙酯:庚烷洗脫之矽膠層析純化(94 mg，產率為57%)。LC-MS t_R = 0.92 min, $[M+Na]^+$ =352, ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 10.93 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.36 (s, 8H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

142.3 乙基-3-[4-(羥基胺基)-3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-4-基]丙酸酯

根據一般方法9自3-(4-{[(第三丁氧基)羰基](羥基)胺基}-3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基)丙酸酯來合成乙基-3-[4-(羥基胺基)-3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]丙酸酯且藉由使用0-10% MeOH:DCM洗脫之矽膠層析純化(15 mg，產率為24%)。LC-MS t_R = 0.64 min, $[M+H]^+$ =230, ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 10.86 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10 (td, J = 7.7, 7.3, 4.7 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.70 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例143：化合物143 [3a-(羥基胺基)-3-甲基-3a*H*,4*H*,5*H*,6*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡唑-6-酮]

143.1 3a-(羥基胺基)-3-甲基-3aH,4H,5H,6H-吡喃并[2,3-c]吡唑-6-酮

在藉由使用DCM:MeOH洗脫之矽膠層析純化期間，自乙基-3-[4-(羥基胺基)-3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]丙酸酯分離3a-(羥基胺基)-3-甲基-3aH,4H,5H,6H-吡喃并[2,3-c]吡唑-6-酮(33 mg，產率為66%)。LC-MS t_R = 0.87 min, $[M+H]^+$ =184, ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 11.18 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.21 - 2.00 (m, 2H), 1.98 (s, 3H)。

實例144：化合物144 [3a-(羥基胺基)-3,3a,4,5,6,7-六氫-2*H*-吲唑-3-酮]

144.1 *N*-羥基-*N*-(3-側氧基-3,3a,4,5,6,7-六氫-2*H*-吲唑-3a-基)胺基甲酸第三丁基酯

根據一般方法17自4,5,6,7-四氫-2H-吲唑-3-醇來合成N-羥基-N-(3-側氧基-3,3a,4,5,6,7-六氫-2H-吲唑-3a-基)胺基甲酸第三丁基酯且藉由使用0-10% DCM:MeOH洗脫之矽膠層析純化(0.5 g，產率為34%)，LC-MS t_R = 1.05 min, $[M-H]^-$ =427, ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 11.82 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)。

144.2 3a-(羥基胺基)-3,3a,4,5,6,7-六氫-2H-吲唑-3-酮

根據一般方法9自N-羥基-N-(3-側氧基-3,3a,4,5,6,7-六氫-2H-吲唑-3a-基)胺基甲酸第三丁基酯來合成3a-(羥基胺基)-3,3a,4,5,6,7-六氫-2H-吲唑-3-酮且藉由自乙酸乙酯研磨來純化(212 mg，產率為67%)。LC-MS t_R = 1.44 min, $[M+H]^+$ =170, ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) δ 10.82 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.60 (m, 2H), 1.56 - 1.41 (m, 1H), 1.40 - 1.12 (m, 2H)。

4.2 實例145：自吡唑啉酮衍生物化合物之硝醯基產生，如經由N_2O量化在頂部空間方案中所測定

氧化亞氮(N_2O)係經由HNO之二聚合及去水產生，且係用於硝醯

基產生之最常見標記物(Fukuto等人， *Chem. Res. Toxicol.* 18:790-801 (2005))。然而，硝醯基亦可部分地由氧淬滅以提供並不產生N_2O之產物(參見Mincione等人，*J. Enzyme Inhibition* 13:267-284 (1998)；及Scozzafava等人，*J. Med. Chem.* 43:3677-3687 (2000))。使用氧化亞氮氣體或安傑利鹽(「AS」)作為標準，經由氣相層析(「GC」)頂部空間分析來檢驗自本揭示內容之化合物釋放之N_2O之相對量。

用於測定自本揭示內容之化合物釋放之N_2O之相對量的程序如下。在Agilent氣相層析上實施GC，該Agilent氣相層析配備有分流注射器(10:1分流)、微電子捕獲檢測器及HP-MOLSIV 30 m × 0.32 mm × 25 μm分子篩毛細管柱。使用氦作為載劑(4 mL/min)氣體且使用氮作為補充(20 mL/min)氣體。將注射器烘箱及檢測器烘箱分別保持於200℃及325℃。使用保持於200℃之恆定溫度下之管柱烘箱實施所有氧化亞氮分析。

使用自動化頂部空間分析儀進行所有氣體注射。小瓶加壓為15 psi。將分析儀之試樣烘箱、取樣閥門及轉移管線分別保持於40℃、45℃及50℃。烘箱穩定、小瓶加壓、迴路填充、迴路平衡及試樣注射時間分別為1.00 min.、0.20 min.、0.20 min.、0.05 min.及1.00 min.。

所有測定皆使用標稱20 mL頂部空間小瓶批次且出於試樣均勻性對體積進行預量測(實際小瓶體積變化≤ 2.0%相對標準偏差(n=6))。藉由以下方式自6個隨機選擇小瓶測定批次之平均小瓶體積：使用去離子水之已知密度計算加蓋且密封空(亦即空氣填充)小瓶與加蓋且密封去離子水填充小瓶之間之重量差，然後平均化。藉由以下方式來製備空白試樣：密封且加蓋2個小瓶，然後各自使用輕微氬流吹掃20秒。藉由以下方式來製備硝醯基標準：密封且密封4個小瓶，然後各自自貯氣瓶使用3000 ppm硝醯基標準之輕微流吹掃1分鐘。

藉由一式兩份精確地稱取10±0.5 mg式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、

(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)或(Ii)之化合物並精確添加至每一4 mL小瓶中來製備「標準」。使用自動吸管，將1 mL氬吹掃無水DMF (Sigma-Aldrich)添加至每一4 mL小瓶中以形成用於每一試樣之儲備溶液，且將小瓶加蓋並振盪及/或超音波處理以確保在目測觀察時完全溶解。使用自動吸管，向20 mL小瓶中裝填5 mL PBS (在使用之前使用氬吹掃至少30 min.)，使用氬吹掃至少20 sec.，且使用橡膠隔片密封。使用50 μL注射器，將50μL儲備溶液注射至每一含有PBS之20 mL小瓶中。

如下所述來製備試樣。一式兩份，將18 ± 1 mg每一試樣準確稱量至每一4 mL小瓶中。使用自動吸管，將1 mL氬吹掃無水DMF添加至每一4 mL小瓶中以形成用於每一試樣之試樣儲備溶液，且將小瓶加蓋並振盪及/或超音波處理以確保在目測觀察時試樣完全溶解。使用自動吸管，向20 mL小瓶中裝填5 mL PBS (在使用之前使用氬吹掃至少30 min.)，使用氬吹掃至少20 sec.，且使用橡膠隔片密封。將小瓶在37℃下於乾塊加熱器中平衡至少10 min。然後，使用50 μL注射器，將50 μL試樣儲備溶液注射至每一含有PBS至20 mL小瓶中。然後將小瓶在37℃下於乾塊加熱器中保持一定時間段，從而在乾塊加熱器中消耗之時間加上在試樣注射之前於自動化頂部空間分析儀烘箱中消耗之時間之總和等於期望培育時間。

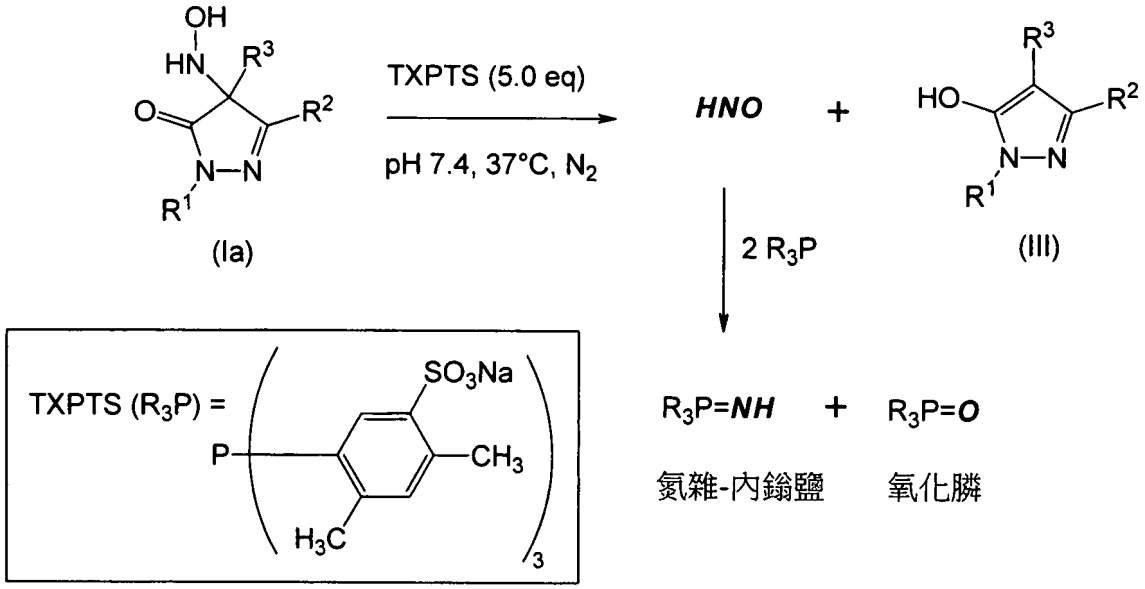
用於測定自本揭示內容之化合物釋放之N_2O之相對量的另一程序如下。在配備有1041人工注射器、電子捕獲檢測器及25 m 5Å分子篩毛細管柱之Varian CP-3800儀器上實施GC。使用5.0級氮作為載劑(8 mL/min)及補充(22 mL/min)氣體。將注射器烘箱及檢測器烘箱分別保持於200℃及300℃。使用保持於150℃之恆定溫度之管柱烘箱實施所有氧化亞氮分析。使用具有試樣鎖之100 μL氣密性注射器進行所有氣體注射。在15 mL琥珀色頂部空間小瓶中製備試樣且出於試樣均勻性

對體積進行預量測(實際小瓶體積介於15.19 mL至15.20 mL之間)。向小瓶中裝填5 mL含有二伸乙基三胺五乙酸酐(「DTPAN」)之PBS，使用氬吹掃，且使用橡膠隔片密封。將小瓶在37℃下於乾塊加熱器中平衡至少10分鐘。在10 mM氫氧化鈉中製備AS之10 mM儲備溶液，且在乙腈或甲醇中製備硝醯基予體之溶液且在製備之後立即使用。自該等儲備溶液，使用具有試樣鎖之100 μL氣密性注射器將50 μL引入個別熱平衡頂部空間小瓶中以提供0.1 mM之最終基質濃度。然後將基質培育90分鐘或360分鐘。然後自頂部空間(60 μL)取樣且使用具有試樣鎖之氣密性注射器連續5次注射至GC裝置中。對於每一予體而言，重複此程序2個或更多個小瓶。

4.3 實例146：自吡唑啉酮衍生物化合物之硝醯基產生，如經由^{1}H NMR方案使用TXPTS所測定

所用^{1}H NMR程序係基於由S.Bruce King及合作者研發之HPLC方案(Reisz等人，*Org. Lett.* 11:2719-2721 (2009)；Reisz等人，*J. Am. Chem. Soc.* 133:11675-11685 (2011)及Guthrie等人，*J. Org. Chem.* 80:1338-1348 (2015))。根據此程序，藉由使吡唑啉酮衍生物化合物與三芳基膦TXPTS進行反應且監測所得氮雜-內鎓鹽形成來測定自該化合物釋放之HNO量。反應圖1展示式(Ia)化合物至其相應吡唑-5-醇(III)及HNO (捕獲為一個氮雜-內鎓鹽分子及一個氧化膦分子)之轉化。

反應圖1：



用於測定自表1之某些化合物釋放之HNO量之程序如下所述。

參(4,6-二甲基-3-磺酸根基苯基)膦三鈉鹽(TXPTS)係試劑級且未經進一步純化即使用。經由TXPTS醯胺化使用存於水中之羥基胺*O*-磺酸來獲得合成TXPTS氮雜-內鎓鹽(Armstrong等人，*Org. Lett.* 7:713-716 (2005))。所有其他材料皆係試劑級且未經進一步純化即使用。

在Bruker Avance 250 MHz FT-NMR光譜儀上於pH調節至7.4且含有0.25 M磷酸鹽緩衝液、0.2 mM金屬螯合劑二乙烯三胺五乙酸(「DTPAC」)及10% D_2O之溶液中使用1秒預飽和脈衝以阻抑水信號來獲得所有^1H NMR光譜。向含有TXPTS (3.3 mg, 5 mM)之氮吹掃NMR溶液(1.00 mL)中添加吡唑啉酮衍生物化合物(10 μL，100 mM，存於甲醇-d_4中)以得到1 mM作為吡唑啉酮衍生物化合物之初始濃度。短暫混合溶液，將約0.5 mL轉移至氮吹掃NMR管中且獲得初始^1H NMR光譜(時間= 0)。然後，在37℃下於內部培育試樣且以規則間隔經8小時收集^1H NMR光譜。

繪製供予HNO之吡唑啉酮衍生物化合物、副產物(例如反應圖1中之(III))及TXPTS氮雜-內鎓鹽之濃度(自在8小時內獲取之NMR光譜測得)隨時間之圖線，且將每一數據組擬合至單指數函數。自各別圖線測定供予HNO之吡唑啉酮衍生物化合物之消失及副產物與TXPTS氮雜

-內鎓鹽之出現的NMR半衰期。供予HNO之吡唑啉酮衍生物化合物定量轉化成副產物及HNO；發現TXPTS氮雜-內鎓鹽之產率為71%。針對6種吡唑啉酮衍生物化合物測得之NMR半衰期提供於表2中。亦評估對照化合物(WO 2013/059194中所揭示之化合物7)。

表2：吡唑啉酮衍生物化合物NMR半衰期($T_{½}$)

化合物編號	化合物名稱	NMR-$T_{½}$ (分鐘)
1	5-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	780
2	5-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	50
3	5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	237
6	4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-4-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	34
14	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	379
15	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	1005
對照	WO 2013/059194中所揭示之化合物7	11

4.4 實例147：吡唑啉酮衍生物化合物在血漿中之活體外血漿穩定性

測試來自表1之某些化合物在血漿中之穩定性。分析系統包括來自大鼠、狗或人類(至少3個予體，雄性，彙集)且pH為7.4之血漿及(ii)抗凝血劑(肝素鈉或檸檬酸鈉)。在血漿中於37℃及振盪下在THERMOMIXER®上培育每一測試化合物(5 μM)。在以下7個採樣時間點中之每一者處獲取三種試樣(n=3)：0、10、30、60、90、180及360分鐘。將試樣立即與3體積(亦即3倍血漿體積)含有1%甲酸之乙腈及內

部標準組合以終止反應。在不使用標準曲線下實施測試化合物之AB SCIEX API 3000 LC-MS/MS分析。使用峰面積反應比自剩餘百分比值之圖形來測定測試化合物之血漿半衰期($T_{1/2}$)。所測定之血漿半衰期提供於表3中。

表3.吡唑啉酮衍生物化合物血漿半衰期($T_{½}$)

化合物編號	化合物名稱	$T_{½}$ (分鐘) 狗	$T_{½}$ (分鐘) 大鼠	$T_{½}$ (分鐘) 人類
1	5-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	148	80	84
2	5-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	72	61	52
3	5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	28	37	32
4	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	69	38	31
5	5-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	172	78	108
6	4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-4-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	12	N/A	38
7	5-(3,5-二甲基苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	117	34	104
8	5-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	170	N/A	N/A
9	5-(3,5-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	59	17	43

化合物編號	化合物名稱	$T_{½}$ (分鐘) 狗	$T_{½}$ (分鐘) 大鼠	$T_{½}$ (分鐘) 人類
10	5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	40	21	12
11	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	39	88	65
12	5-(2-氯-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	28	20	18
13	4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-5-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	N/A	N/A	N/A
14	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	66	40	49
15	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	100	67	80
16	4-(羥基胺基)-5-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	8	N/A	N/A
17	2-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-5-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	<1	N/A	N/A
18	5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	13	17	26
19	5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	95	90	163

化合物編號	化合物名稱	$T_{½}$ (分鐘) 狗	$T_{½}$ (分鐘) 大鼠	$T_{½}$ (分鐘) 人類
20	5-環丙基-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	20	N/A	N/A
21	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(2-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	24	36	41
22	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	114	44	55
23	5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	120	136	104
24	4-(羥基胺基)-5-甲基-2,4-二苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	16	10	11
25	4-(羥基胺基)-4-甲基-2,5-二苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	N/A	N/A	N/A
26	5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	65	42	45
27	4-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	23	19	21
28	5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	87	N/A	N/A
29	5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	58	N/A	N/A
30	4-(羥基胺基)-1-異丙基-3-甲基-4-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	84	32	22
31	4-乙基-5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	201	66	59

化合物編號	化合物名稱	$T_{½}$ (分鐘) 狗	$T_{½}$ (分鐘) 大鼠	$T_{½}$ (分鐘) 人類
32	4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	148	64	100
33	4-(羥基胺基)-4,5-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	100	175	130
34	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-((三氟甲基)磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	25	28	36
35	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-((三氟甲基)亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	44	79	76
36	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲硫基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	133	300	152
37	4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-4-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	3	5	8
38	5-(3-氟-4-(甲基亞磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	33	54	46
39	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-甲基-4-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	59	134	60
40	5-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	48	39	39

化合物編號	化合物名稱	$T_{½}$ (分鐘) 狗	$T_{½}$ (分鐘) 大鼠	$T_{½}$ (分鐘) 人類
41	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-甲基-4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	38	64	54
42	4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	5	9	6
43	4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	23	25	35
44	1-(4-溴苯基)-3-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	26	N/A	N/A
45	5-(3,5-二氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	31	25	40
46	4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-5-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	12	9	11
47	1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	11	N/A	N/A
48	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	49	53	49
49	4-(4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺	39	70	52
50	1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	356	N/A	N/A
51	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(鄰甲苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	N/A	N/A	N/A

化合物編號	化合物名稱	$T_{½}$ (分鐘) 狗	$T_{½}$ (分鐘) 大鼠	$T_{½}$ (分鐘) 人類
52	4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	8	N/A	N/A
53	4-(羥基胺基)-3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	256	350	480
54	3-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	159	N/A	N/A
55	4-(羥基胺基)-3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	116	N/A	N/A
56	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	69	N/A	N/A
57	3-(2,3-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	15	N/A	N/A
58	3-(2,4-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	19	N/A	N/A
59	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	150	80	77
60	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	49	N/A	N/A
61	4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	>360	N/A	N/A
62	3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	44	114	N/A
63	4-(羥基胺基)-3-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	>360	N/A	N/A

化合物編號	化合物名稱	$T_{½}$ (分鐘) 狗	$T_{½}$ (分鐘) 大鼠	$T_{½}$ (分鐘) 人類
64	3-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	16	6	8
65	4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-1H-吡唑-5(4H)-酮	8	N/A	N/A
66	4-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	7	7	10
67	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	78	106	59
68	4-(3-溴-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	N/A	N/A	N/A
69	1-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-3,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	172	162	208
70	3-(3-氯-4-甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	27	43	31
71	4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯	71	3	58
72	2,2,2-三氟-N-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基)乙醯胺	12	9	13
73	4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	13	18	14

化合物編號	化合物名稱	$T_{½}$ (分鐘) 狗	$T_{½}$ (分鐘) 大鼠	$T_{½}$ (分鐘) 人類
74	4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲酸	175	243	183
75	4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(甲基)側氧基-λ^6-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	47	113	49
76	4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	21	N/A	N/A
77	4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	37	62	40
78	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	42	75	43
79	4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	49	85	49
80	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	49	80	46
81	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	84	148	76
82	4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(嗎啉-4-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	56	69	46

化合物編號	化合物名稱	$T_{½}$ (分鐘) 狗	$T_{½}$ (分鐘) 大鼠	$T_{½}$ (分鐘) 人類
83	4-(羥基胺基)-3-{4-甲烷磺醯基-3-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	66	89	51
84	4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺	100	161	89
85	3-[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	86	125	105
86	3-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	39	61	47
87	3-[3-(二甲基胺基)-4-甲烷磺醯基苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	42	63	47
88	4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	42	65	49
89	3-[4-(苯磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	29	36	57
90	4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺	37	72	49
91	3-(4-第三丁基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	226	N/A	N/A

化合物編號	化合物名稱	$T_{½}$ (分鐘) 狗	$T_{½}$ (分鐘) 大鼠	$T_{½}$ (分鐘) 人類
92	4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲醯胺	166	270	169
93	4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	32	66	35
94	(2S)-2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)丙酸	114	191	103
95	2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)乙酸	120	N/A	N/A
96	4-(3-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	6	N/A	N/A
97	4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	32	23	25
98	4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	16	11	12
99	4-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	4	N/A	N/A
100	4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N-甲烷磺醯基苯甲醯胺	118	256	220

化合物編號	化合物名稱	$T_{½}$ (分鐘) 狗	$T_{½}$ (分鐘) 大鼠	$T_{½}$ (分鐘) 人類
102	4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	<1	N/A	N/A
103	4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-(苄基氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	3	N/A	N/A
104	3-(3,4-二甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	33	59	28
105	4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	4	4	6
106	4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	8	7	6
107	4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	10	49	18
108	3-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	136	89	61
109	4-(羥基胺基)-1-甲基-3,4-二苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	11	8	10
110	3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	12	62	11
111	1-(4-溴苯基)-3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	24	23	29

化合物編號	化合物名稱	$T_{½}$ (分鐘) 狗	$T_{½}$ (分鐘) 大鼠	$T_{½}$ (分鐘) 人類
112	3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	21	19	10
113	3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	75	53	30
114	3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	42	49	25
115	4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	27	32	14
116	4-(羥基胺基)-3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	18	48	9
117	4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	34	36	16
118	4-[1-[(4-溴苯氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	24	22	5
119	3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	118	91	12
120	4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(側氧基)丙烷-2-基-λ^6-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	31	56	32

化合物編號	化合物名稱	$T_{½}$ (分鐘) 狗	$T_{½}$ (分鐘) 大鼠	$T_{½}$ (分鐘) 人類
121	4-[4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺	4	8	2
122	4-[3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺	35	34	31
123	4-[4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺	6	11	6
124	4-[3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺	45	44	31
125	4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-乙氧基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	13	15	10
126	3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	30	18	18
127	3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	>480	>480	>480
128	4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	3	7	N/A
129	3-(苯磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	N/A	N/A	N/A

化合物編號	化合物名稱	$T_{½}$ (分鐘) 狗	$T_{½}$ (分鐘) 大鼠	$T_{½}$ (分鐘) 人類
130	3-(苯亞磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫1H-吡唑-5-酮	<1	<1	<1
131	3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	7	24	15
132	4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	<1	<1	<1
133	4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	126	116	110
134	3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	26	20	17
135	4-[4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺	N/A	N/A	N/A
136	4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	N/A	N/A	N/A
137	4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	N/A	N/A	N/A
138	4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-(吡嗪-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	N/A	N/A	N/A

4.4 實例148：吡唑啉酮衍生物化合物之熔點

在METTLER TOLEDO 50儀器上以5℃/min之速率利用80℃之起

始溫度至300℃之終點溫度測定來自表1之某些化合物之熔點。所獲得結果提供於表4中。「油」表示因化合物並非固體而係油狀物，故熔點不可測。「分解」表示在化合物發生熔化之溫度下化合物亦表現為分解或表現為開始分解。

表4：吡唑啉酮衍生物化合物熔點

化合物編號	化合物名稱	熔點(℃)
1	5-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	164
2	5-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	125
3	5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	102
4	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	167
5	5-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	189
6	4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-4-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	153
7	5-(3,5-二甲基苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	151
8	5-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	114
9	5-(3,5-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	152
10	5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	油
11	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	163

化合物編號	化合物名稱	熔點(℃)
12	5-(2-氯-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	159
13	4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-5-甲基-2,4-二氫-3H-吡唑-3-酮	N/A
14	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	172
15	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	146
16	4-(羥基胺基)-5-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	油
17	2-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-5-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	116
18	5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	134
19	5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	171
20	5-環丙基-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	油
21	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(2-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3H-吡唑-3-酮	151
22	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	141
23	5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-2-苯基-2,4-二氫-3H-吡唑-3-酮	96
24	4-(羥基胺基)-5-甲基-2,4-二苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	146
25	4-(羥基胺基)-4-甲基-2,5-二苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	150
26	5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	126

化合物編號	化合物名稱	熔點(℃)
27	4-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	140
28	5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	油
29	5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	98
30	4-(羥基胺基)-1-異丙基-3-甲基-4-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	130
31	4-乙基-5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	127
32	4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	160
33	4-(羥基胺基)-4,5-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	170
34	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-((三氟甲基)磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	153
35	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-((三氟甲基)亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	< 80
36	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲硫基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	156
37	4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-4-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	147
38	5-(3-氟-4-(甲基亞磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	157
39	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-甲基-4-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	162
40	5-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	163
41	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-甲基-4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	213

化合物編號	化合物名稱	熔點(℃)
42	4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	147
43	4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	106
44	1-(4-溴苯基)-3-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	129
45	5-(3,5-二氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮	159
46	4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-5-苯基-2,4-二氫-3H-吡唑-3-酮	109
47	1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	171
48	4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3H-吡唑-3-酮	150
49	4-(4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺	166
50	1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	174
51	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(鄰甲苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	120
52	4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	104
53	4-(羥基胺基)-3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	159
54	3-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	137
55	4-(羥基胺基)-3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	97
56	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	118

化合物編號	化合物名稱	熔點(℃)
57	3-(2,3-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	137
58	3-(2,4-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	165 (分解)
59	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	140
60	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5(4H)-酮	N/A
61	4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	107
62	3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	122
63	4-(羥基胺基)-3-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	油
64	3-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	109
65	4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-1H-吡唑-5(4H)-酮	N/A
66	4-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	141
67	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	126
68	4-(3-溴-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮	146
69	1-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-3,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	145
70	3-(3-氯-4-甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	195
71	4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯	150

化合物編號	化合物名稱	熔點(℃)
72	2,2,2-三氟-N-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基)乙醯胺	87
73	4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	116
74	4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲酸	195
75	4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(甲基)側氧基-λ^6-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	84
76	4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	176
77	4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	179
78	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	167
79	4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	169
80	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	113
81	4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	172
82	4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(嗎啉-4-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	198
83	4-(羥基胺基)-3-{4-甲烷磺醯基-3-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	132
84	4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺	172
85	3-[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	172

化合物編號	化合物名稱	熔點(℃)
86	3-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	168
87	3-[3-(二甲基胺基)-4-甲烷磺醯基苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	180
88	4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	146
89	3-[4-(苯磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	166
90	4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺	117
91	3-(4-第三丁基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	108
92	4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲醯胺	190
93	4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	140
94	(2S)-2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)丙酸	133
95	2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)乙酸	138
96	4-(3-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	131
97	4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	146
99	4-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	109
100	4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	48
106	4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	107

化合物編號	化合物名稱	熔點(℃)
107	3-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	178
109	4-(羥基胺基)-1-甲基-3,4-二苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	160
110	3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	69
113	3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	180
114	3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	173
115	4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	118
118	4-[1-[(4-溴苯氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	61
119	3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	44
120	4-[3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺	55
123	4-[4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺	84
124	4-[3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺	N/A
125	4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-乙氧基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	N/A
126	3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	83
127	3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	107

化合物編號	化合物名稱	熔點(℃)
128	4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	43
129	3-(苯磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	49
130	3-(苯亞磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫1H-吡唑-5-酮	45
131	3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	96
132	4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	171
133	4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	176 (分解)
134	3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	119
135	4-[4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺	176 (分解)
136	4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	N/A
137	4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	140
138	4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-(吡嗪-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮	198

4.5 實例149：吡唑啉酮衍生物化合物之固態穩定性

將來自表1之某些化合物之固體、粉末狀試樣密封於雙聚乙烯袋中並儲存於40℃、75%相對濕度(「RH」)下最長3個月。亦測試對照化合物(WO 2013/059194中所揭示之化合物7)。在初始時及在儲存1個月、2個月及3個月之後，分析試樣之純度，如藉由高效液相層析(「HPLC」)所測定。另外，將來自表1之某些化合物以50重量%之含量與下列賦形劑中之一者在穩定性測試之前混合：乳糖、微晶纖維素

或交聯羧甲基纖維素鈉。亦如上所述來儲存所得混合物，然後分析吡唑啉酮衍生物組份之純度，如藉由HPLC所測定。HPLC裝置包括四元或二元幫浦、自動採樣儀、恒溫管柱室及UV/可見光檢測器。HPLC量測條件如下：

管柱： Zorbax Eclipse XDB-C18, 2.1 × 50 mm, 3.5 μm (Agilent Technologies, Santa Clara, CA)

注入體積： 2 μL

檢測波長： 220 nm

流動相A： 存於水中之0.1體積%甲酸(「FA」)

流動相B： 存於乙腈中之0.1體積% FA

稀釋劑： 約0.2 mg試樣/mL乙腈

梯度：

時間(min)	A%	B%
0	99	1
15	70	30
20	99	1
23	99	1

流速： 0.8 mL/min

管柱溫度： 25℃

所獲得結果提供於表5中。

表5：40℃及75% RH下之吡唑啉酮衍生物化合物固態穩定性

化合物編號	時間			
	0個月	1個月	2個月	3個月
1	100	99.2	99.8	99.8
2	91.2	< 10	< 10	< 10
6	99.8	< 10	N/A	N/A
14	99.3	97.0, 61.0	68.0	N/A

15	98.3	< 10	N/A	N/A
對照	99.5	< 10	< 10	< 10

4.6 實例150：吡唑啉酮衍生物化合物對映異構體之分離

每一吡唑啉酮衍生物化合物中並非鍵結至側氧基之吡唑啉酮環碳原子係光學活性；因此，該等化合物可尤其以對映異構體形式存在。可藉由(例如)對掌性製備型超臨界流體層析(「SFC」)使用下列程序來分離吡唑啉酮衍生物化合物之對映異構體。可使用利用25%甲醇(加二乙胺):75%二氧化碳洗脫之CHIRALPAK IA (250 mm × 20 mm × 5 μm) SFC半製備型管柱(Daicel公司，Osaka, Japan)。流速為50 mL/min。使用215 nm下之UV檢測。

在一實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係以外消旋混合物形式存在。在另一實施例中，本揭示內容之吡唑啉酮衍生物化合物係以實質上純對映異構體形式存在，例如在一實施例中約90%或更大對映異構體過量、在另一實施例中約92%或更大對映異構體過量、在另一實施例中約94%或更大對映異構體過量、在另一實施例中約95%或更大對映異構體過量、在另一實施例中約96%或更大對映異構體過量、在另一實施例中約97%或更大對映異構體過量、在另一實施例中約98%或更大對映異構體過量、在另一實施例中約99%或更大對映異構體過量、在另一實施例中約99.5%或更大對映異構體過量及在另一實施例中約99.8%或更大對映異構體過量。

4.7 實例151：吡唑啉酮衍生物化合物在狗中之藥效動力學活性

評估在單一口服劑量之後來自表1之某些化合物對自由移動遙測正常比格(beagle)狗(n=3)中之血壓的效應。以手術方式向動物植入配備有壓力轉換器之遙測發射機。將發射機總成固定於內部且將填充有流體之導管置入腹主動脈中以容許收集心血管數據。為評估心血管效應，以100 mg/mL之濃度及30 mg/kg之劑量向3隻狗給予單一口服劑量

之來自表1的化合物(在明膠膠囊中具有100% PEG300)。在投藥之前連續評估全身血壓及心率2 hr且在投藥之後評估24 hr (結果未展示)。為比較所有測試化合物之藥效動力學活性，測定相對於基線平均收縮血壓(SBP) (投藥前30-120 min)在投藥後前2 hr期間之SBP降低(表6)。

表6.在經口投與後狗中之收縮血壓降低

化合物編號	平均SBP降低(mmHg)
1	3
2	2
3	28
4	6
6	22
14	13
15	31
34	18
40	15
48	17
49	18
75	12
78	27
80	13
84	15
112	21
113	18

彼等熟習此項技術者應明瞭，所揭示標的物之具體實施例可涉及上文及下文所指示實施例中之一或多者之任一組合。

儘管已出於清晰理解之目的藉助闡釋及實例略微詳細地揭示本發明，但彼等熟習此項技術者應明瞭，可作出各種變化且可替代等效內容，此並不背離本發明之真實精神及範圍。因此，不應將說明及實例解釋為限制本發明範圍。

本文所揭示之所有參考文獻、出版物、專利及專利申請案之全部內容皆以引用方式併入本文中。

【符號說明】

無

201625552

發明摘要

※ 申請案號：104117089

※ 申請日： 104. 5. 27

※IPC 分類：

C07D 231/46 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

【發明名稱】

作為硝醯基予體之吡唑啉酮衍生物

PYRAZOLONE DERIVATIVES AS NITROXYL DONORS

【中文】

所揭示標的物提供吡唑啉酮衍生物化合物、包括該等化合物之醫藥組合物、包括該等化合物之套組及使用該等化合物或醫藥組合物之方法。特別地，所揭示標的物提供使用該等化合物或醫藥組合物治療心臟衰竭之方法。

【英文】

The disclosed subject matter provides pyrazolone derivative compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds, kits comprising such compounds, and methods of using such compounds or pharmaceutical compositions. In particular, the disclosed subject matter provides methods of using such compounds or pharmaceutical compositions for treating heart failure.

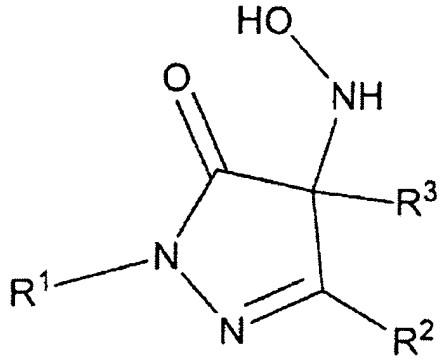
【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）

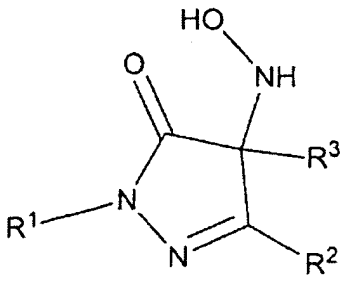
【本代表圖之符號簡單說明】：

無

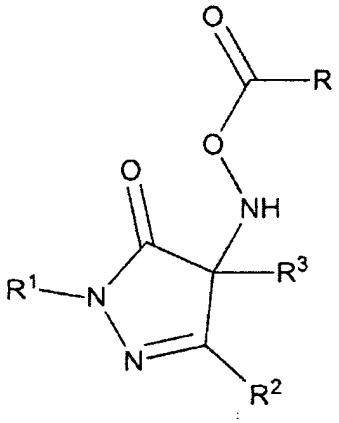
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



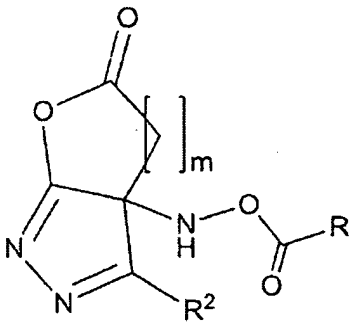
(Ia)



(Ih)



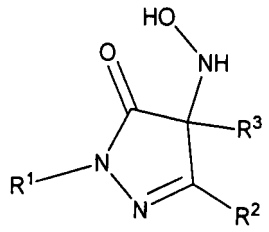
(IIa)



(IIb)

申請專利範圍

1. 一種式(Ia)化合物，



(Ia)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係(C_1-C_6)烷基、未經取代之(5或6員)雜芳基或未經取代之苯基，其中該烷基未經取代或經C(=O)OH取代；

R^2係苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基(sulfanyl)、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代；

R^4及R^6獨立地係H或(C_1-C_6)烷基；

R^5係H、$(C_1$-$C_6)$烷基或$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基，其中該烷基未經取代或經C(=O)OH取代或其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^7係H或$(C_1$-$C_6)$烷基，其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^8係H、-(C=O)$(C_1$-$C_6)$烷基或-(C=O)$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基；及

R^3係$(C_1$-$C_6)$烷基或-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}獨立地選自$(C_1$-$C_6)$烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中：

R^1係$(C_1$-$C_6)$烷基或未經取代之苯基；

R^2係苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷氧基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷氧基、$(C_1$-$C_6)$烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基硫基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基、$(C_3$-$C_6)$環烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、*N*-$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基及*N*,*N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基；及

R^3係$(C_1$-$C_6)$烷基或-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9及R^{10}獨立地選自$(C_1$-$C_6)$烷基。

3. 如請求項1或2之化合物，其中R^1係未經取代或經C(=O)OH取代之$(C_1$-$C_6)$烷基。

4. 如請求項1或2之化合物，其中R^1係未經取代之苯基。

5. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^2係未經取代之苯基。

6. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^2係經1、2或3個獨立地

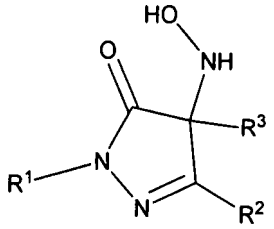
選自以下之取代基取代之苯基：鹵基、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷氧基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O$(C_1$-$C_6)$烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$(C_1$-$C_6)$烷基硫基、$(C_1$-$C_6)$烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_6)$烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-$(C_5$-$C_7)$雜環烷基、-S(=O)$(=NR^8)(C_1$-$C_6)$烷基、-NR^4R^5及*N,N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基，其中該$(C_5$-$C_7)$雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或$(C_1$-$C_6)$烷基之取代基取代。

7. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中R^3係$(C_1$-$C_6)$烷基。

8. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中R^3係-C(=NOR^9)R^{10}。

9. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^4及R^5各係甲基。

10. 一種式(Ib)化合物，



(Ib)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係$(C_1$-$C_6)$烷基或未經取代之苯基；

R^2係$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_4)$鹵烷基或$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基；

R^3係(5或6員)雜芳基或苯基，其中該等雜芳基及苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、苯基、-C(=O)NR^4R^5、$(C_1$-

C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基及*N*,*N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基；且

R^4及R^5獨立地係H或(C_1-C_6)烷基。

11. 如請求項10之化合物，其中：

R^1係(C_1-C_6)烷基或未經取代之苯基；

R^2係(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基或(C_1-C_4)全鹵烷基；及

R^3係苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基及(C_1-C_6)烷基磺醯基。

12. 如請求項10之化合物，其中R^1係(C_1-C_6)烷基。

13. 如請求項10之化合物，其中R^1係未經取代之苯基。

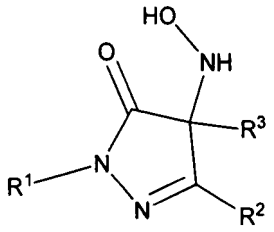
14. 如請求項10至13中任一項之化合物，其中R^2係甲基。

15. 如請求項10至14中任一項之化合物，其中R^3係未經取代之苯基。

16. 如請求項10至14中任一項之化合物，其中R^3係經鹵基取代之苯基。

17. 如請求項10至14中任一項之化合物，其中R^3係經(C_1-C_6)烷基磺醯基取代之苯基。

18. 一種式(Ic)化合物，



(Ic)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係(C_1-C_6)烷基或苯基，其中該苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自鹵基之取代基取代；

R^2係$(C_2\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、苯基硫基、苯基磺醯基、苯基亞磺醯基或$(C_3\text{-}C_6)$環烷基；及

R^3係$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}獨立地選自$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

19. 如請求項18之化合物，其中：

R^1係$(C_1\text{-}C_6)$烷基或苯基，其中該苯基未經取代或經1、2或3個獨立地選自鹵基之取代基取代；

R^2係$(C_2\text{-}C_6)$烷基或$(C_3\text{-}C_6)$環烷基；及

R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}獨立地選自$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

20. 如請求項18之化合物，其中R^1係$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

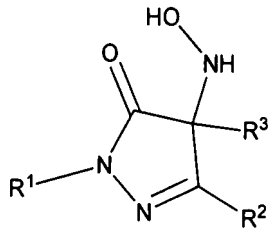
21. 如請求項18之化合物，其中R^1係未經取代之苯基。

22. 如請求項18之化合物，其中R^1係經1、2或3個獨立地選自鹵基之取代基取代之苯基。

23. 如請求項18至22中任一項之化合物，其中R^2係丙基、丁基或環丙基。

24. 如請求項18至23中任一項之化合物，其中R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}各係甲基。

25. 一種式(Id)化合物，



(Id)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

R^2係$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基；及

R^3係-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^{9}係苯基、經苯基取代之(C_1-C_6)烷基或(C_2-C_6)烷基且其中該苯基未經取代或獨立地經1或2個鹵基取代；且R^{10}係(C_1-C_6)烷基。

26. 如請求項25之化合物，其中R^{1}係甲基。

27. 如請求項25或26之化合物，其中R^{2}係(C_1-C_6)烷基。

28. 如請求項25或26之化合物，其中R^{2}係(C_1-C_6)烷氧基。

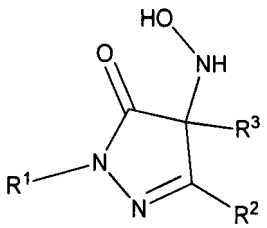
29. 如請求項25至28中任一項之化合物，其中R^{9}係苯基。

30. 如請求項25至28中任一項之化合物，其中R^{9}係苄基。

31. 如請求項25至28中任一項之化合物，其中R^{9}係(C_2-C_6)烷基。

32. 如請求項25至31中任一項之化合物，其中R^{10}係甲基。

33. 一種式(Ie)化合物，



(Ie)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^{1}係經1、2或3個獨立地選自(C_1-C_6)烷基磺醯基之取代基取代之苯基；

R^{2}係(C_1-C_6)烷基；及

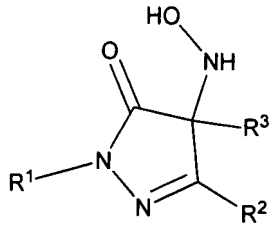
R^{3}係(C_1-C_6)烷基。

34. 如請求項33之化合物，其中R^{1}係經(C_1-C_6)烷基磺醯基單取代之苯基。

35. 如請求項33或34之化合物，其中R^{2}係甲基。

36. 如請求項33至35中任一項之化合物，其中R^{3}係甲基。

37. 一種式(If)化合物，



(If)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基；

R^2係苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基亞磺醯基及$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基；及

R^3係$(C_1\text{-}C_6)$烷基或$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}獨立地選自$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

38. 如請求項37之化合物，其中R^1係經鹵基單取代之苯基。

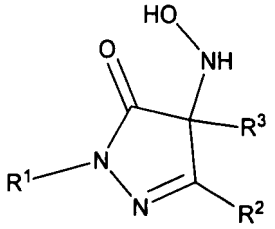
39. 如請求項37或38之化合物，其中R^2係未經取代之苯基或經鹵基單取代之苯基。

40. 如請求項37至39中任一項之化合物，其中R^3係$(C_1\text{-}C_4)$烷基。

41. 如請求項37至40中任一項之化合物，其中R^3係甲基。

42. 如請求項37至41中任一項之化合物，其中該鹵基係氯或溴。

43. 一種式(Ig)化合物，



(Ig)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係H；

R^2係(C_1-C_6)烷基、苯基或(5或6員)雜芳基，其中該苯基及該雜芳基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2NHOH$、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O) (=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代；

R^4及R^6獨立地係H或(C_1-C_6)烷基；

R^5係H、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)烷基磺醯基，其中該烷基未經取代或經C(=O)OH取代或其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^7係H或(C_1-C_6)烷基，其中該烷基之亞甲基視情況經氧原子代替；

R^8係H、-(C=O)(C_1-C_6)烷基或-(C=O)(C_1-C_4)全鹵烷基；

R^3係(5或6員)雜芳基、(C_6-C_{10})芳基、苯基或-C(=NOR^9)R^{10}，其中R^9係(C_1-C_6)烷基、苯基或經苯基取代之(C_1-C_6)烷基且R^{10}係(C_1-C_6)烷基，其中該等雜芳基、芳基及苯

基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2-NH_2$、$-S(O)_2NHOH$、$-S(O)_2-NR^6R^7$、$-S(O)_2-$苯基、$-S(O)_2-(C_5-C_7)$雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、$-NR^4R^5$、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代；或

R^2及R^3與其所連接之碳原子一起形成(C_3-C_6)環烷基。

44. 如請求項43之化合物，其中

R^1係H；

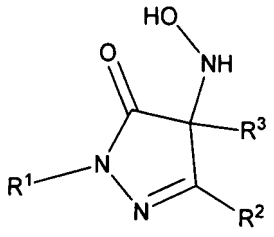
R^2係(C_1-C_6)烷基；及

R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}獨立地選自(C_1-C_6)烷基。

45. 如請求項43或44之化合物，其中R^2係甲基。

46. 如請求項43至45中任一項之化合物，其中R^3係$-C(=NOR^9)R^{10}$，其中R^9及R^{10}各係甲基。

47. 一種式(Ih)化合物，



(Ih)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係H；

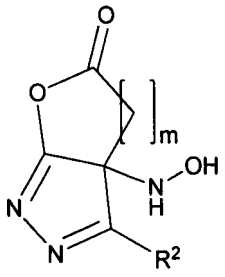
R^2係(C_1-C_6)烷基、苯基或(5或6員)雜芳基，其中該烷基經1、2或3個獨立地選自(C_1-C_6)烷氧基、-C(=O)OH或-C(=O)O(C_1-C_6)烷基之取代基取代且該苯基及該雜芳基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$NHOH、-$S(O)_2$N((C_1-C_6)烷基)(O(C_1-C_6)烷基))或*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基；及

R^3係(C_1-C_6)烷基。

48. 如請求項47之化合物，其中R^2係經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：(C_1-C_6)烷基磺醯基、-$S(O)_2$N((C_1-C_6)烷基)(O(C_1-C_6)烷基))或*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基。

49. 如請求項47或48之化合物，其中R^3係甲基。

50. 一種式(Ii)化合物，



(Ii)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^2係(C_1-C_6)烷基或苯基，其中該苯基未經取代或經1、2、3、4或5個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基、(C_1-

C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷基磺醯基、-$S(O)_2$-NH_2、-$S(O)_2$-NR^6R^7、-$S(O)_2$-苯基、-$S(O)_2$-(C_5-C_7)雜環烷基、-S(=O)(=NR^8)(C_1-C_6)烷基、-NR^4R^5、*N*-(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基及*N,N*-二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基，其中該(C_5-C_7)雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或(C_1-C_6)烷基之取代基取代；及

m為1、2或3。

51. 如請求項50之化合物，其中m為1。

52. 如請求項50之化合物，其中m為2。

53. 如請求項50之化合物，其中m為3。

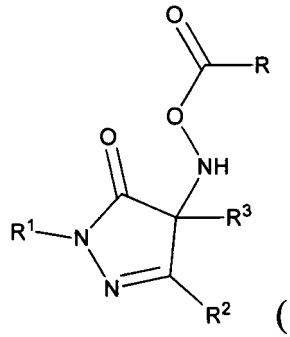
54. 如請求項50至53中任一項之化合物，其中R^2係(C_1-C_6)烷基。

55. 如請求項50至53中任一項之化合物，其中R^2係未經取代之苯基。

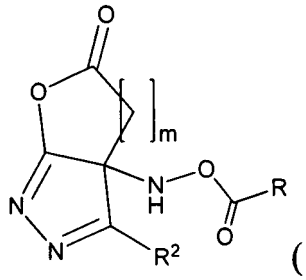
56. 如請求項50至53中任一項之化合物，其中R^2係經選自以下之取代基單取代之苯基：鹵基、氰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)全鹵烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、(C_1-C_4)全鹵烷氧基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、-C(=O)NR^4R^5、-C(=O)-(C_5-C_7)雜環烷基、(C_5-C_7)雜環烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)烷基硫基、(C_1-C_4)鹵烷基硫基、(C_1-C_4)全鹵烷基硫基、(C_1-C_6)烷基亞磺醯基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、(C_3-C_6)環烷基磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基亞磺醯基、(C_1-C_4)鹵烷基磺醯基、(C_1-C_4)全鹵烷

基亞磺醯基、$(C_1$-$C_4)$全鹵烷基磺醯基、$-S(O)_2-NH_2$、$-S(O)_2-NR^6R^7$、$-S(O)_2-$苯基、$-S(O)_2-(C_5$-$C_7)$雜環烷基、$-S(=O)(=NR^8)(C_1$-$C_6)$烷基、$-NR^4R^5$、*N*-$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基及*N,N*-二$(C_1$-$C_6)$烷基胺基磺醯基，其中該$(C_5$-$C_7)$雜環烷基未經取代或經1或2個獨立地選自鹵基或$(C_1$-$C_6)$烷基之取代基取代。

57. 一種式(IIa)或式(IIb)之化合物，



(IIa)　或



(IIb)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1、R^2、R^3及m如請求項1至56中任一項之式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)及(Ii)之各化合物所定義；及

R係氫、$-(C_1$-$C_6)$烷基、$-(C_2$-$C_4)$烯基、苯基、苄基、環戊基、環己基、$-(C_5$-$C_7)$雜環烷基、苄基氧基、$-O-(C_1$-$C_6)$烷基、$-NH_2$、$-NH-(C_1$-$C_4)$烷基或$-N((C_1$-$C_4)$烷基$)_2$，其中該$-(C_1$-$C_6)$烷基、$-(C_2$-$C_4)$烯基、苯基、苄基、環戊基、環己基、$-(C_5$-$C_7)$雜環烷基、苄基氧基、$-O-(C_1$-$C_6)$烷基、$-NH-(C_1$-$C_4)$烷基或$-N((C_1$-$C_4)$烷基$)_2$可未經取代或經1、2或3個選自以下之取代基取代：鹵基、$-(C_1$-$C_6)$烷基、$-(C_2$-$C_4)$烯基、$-(C_2$-$C_3)$炔基、-(5或6員)雜芳基、$-O-(C_1$-$C_6)$烷基、$-S-(C_1$-$C_6)$烷基、$-C($鹵基$)_3$、$-CH($鹵基$)_2$、$-CH_2($鹵基$)$、$-CN$、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NH-(C_1$-$C_4)$烷基、$-N(-(C_1$-$C_4)$烷基$)_2$、$-C(O)(C_1$-$C_4)$烷基、$-C(O)O(C_1$-$C_4)$烷基、$-OC(O)(C_1$-$C_4)$烷基、$-OC(O)NH_2$、$-S(O)(C_1$-$C_4)$烷基或-

$S(O)_2$ (C_1-C_4)烷基。

58. 如請求項57之化合物，其中R係甲基、乙基、苄基或苯基。

59. 如請求項57之化合物，其中R係甲基。

60. 一種化合物，其選自以下：

5-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-4-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(3,5-二甲基苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(3,5-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(2-氯-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-

3-酮，

4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-5-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-5-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

2-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-5-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-環丙基-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(2-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-5-甲基-2,4-二苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-4-甲基-2,5-二苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(第三丁基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-2-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-1-異丙基-3-甲基-4-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-乙基-5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-4,5-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-((三氟甲基)磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-((三氟甲基)亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲硫基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,5-二甲基-4-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(3-氟-4-(甲基亞磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-甲基-4-(甲基亞磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

5-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二

氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-甲基-4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺醯基)-苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

1-(4-溴苯基)-3-(2-氯苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

5-(3,5-二氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-2-甲基-5-苯基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(3-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮，

4-(4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基(oxo)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-*N*,*N*-二甲基苯磺醯胺，

1-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-3-苯基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(鄰甲苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

3-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-3-(2-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-

酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

3-(2,3-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

3-(2,4-二氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

3-(2-乙氧基-4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-3-異丙基-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

3-(4-氟苯基)-4-(羥基胺基)-4-(1-(甲氧基亞胺基)乙基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(4-(甲基亞磺醯基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

4-(3-溴-4-甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮，

3-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-

5(4*H*)-酮，

3-(3-氯-4-甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯，

2,2,2-三氟-N-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}(甲基)側氧基-λ^6-亞硫基)乙醯胺，

4-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲酸，

4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(甲基)側氧基-λ^6-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(丙烷-2-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基-3,5-二甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(嗎啉-4-基)苯基]-1,4-二甲基-

4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-{4-甲烷磺醯基-3-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺，

3-[4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-羰基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-[4-(乙烷磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-[3-(二甲基胺基)-4-甲烷磺醯基苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-[4-(苯磺醯基)苯基]-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯-1-磺醯胺，

3-(4-第三丁基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯甲醯胺，

4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(六氫吡嗪-1-基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]苯基}甲醯胺基)丙酸，

2-({4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-

基]苯基}甲醯胺基)乙酸，

4-(3-氟苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-[4-甲烷磺醯基-3-(三氟甲基)苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(3-甲基苯基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(3-氯苯基)-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-4-(3-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N-甲烷磺醯基苯甲醯胺，

4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-(苄基氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-(3,4-二甲烷磺醯基苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-[1-[(2-甲基丙氧基)亞胺基]乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-(4-溴苯基)-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-

酮，

4-(羥基胺基)-1-甲基-3,4-二苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

1-(4-溴苯基)-3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-{4-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)磺醯基]苯基}-4-(羥基胺基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-甲氧基-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[1-[(第三丁氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[1-[(4-溴苯氧基)亞胺基]乙基]-3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4-[1-(苯氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-{4-[亞胺基(側氧基)丙烷-2-基-λ^6-硫基]苯基}-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺，

4-[3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺，

4-[4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺，

4-[3-第三丁基-4-(羥基胺基)-1-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺，

4-[1-[(苄基氧基)亞胺基]乙基]-3-乙氧基-4-(羥基胺基)-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-乙氧基-4-(羥基胺基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-3-(苯基硫基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-(苯磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-(苯亞磺醯基)-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-1-苯基-4,5-二氫1H-吡唑-5-酮，

3-第三丁基-4-(羥基胺基)-4-[1-(甲氧基亞胺基)乙基]-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-1,3-二甲基-4-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

3-第三丁基-4-[1-(乙氧基亞胺基)乙基]-4-(羥基胺基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-[4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N,N-二甲基苯-1-磺醯胺，

4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

4-(羥基胺基)-3-甲基-4-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，及

4-(羥基胺基)-3-(4-甲烷磺醯基苯基)-4-甲基-1-(吡嗪-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-酮，

乙酸[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-1,4-二甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]胺基酯，

乙酸(1,4-二甲基-5-側氧基-3-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基)胺基酯，

4-[4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]-N-甲氧基-N-甲基苯-1-磺醯胺，

3-[4-(羥基胺基)-3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]丙酸乙酯，

3a-(羥基胺基)-3-甲基-3aH,4H,5H,6H-吡喃并[2,3-c]吡唑-6-酮，

3a-(羥基胺基)-3,3a,4,5,6,7-六氫-2H-吲唑-3-酮，

2-(4-(羥基胺基)-4-甲基-3-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基)乙酸，

4-(羥基胺基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-5(4H)-酮，

4-(4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)吡啶1-氧化物，

4-(羥基胺基)-4-甲基-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-5(4H)-酮，

N-羥基-5-(4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)噻吩-2-磺醯胺，

3-(呋喃-2-基)-4-(羥基胺基)-4-甲基-1H-吡唑-5(4H)-酮，及

N-羥基-5-(4-(羥基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)呋喃-2-磺醯胺，

3a-(羥基胺基)-3-苯基-4,5-二氫吡喃并[2,3-c]吡唑-6(3aH)-酮，

3a-(羥基胺基)-3-甲基-5,6-二氫-3aH-氧呼并[2,3-c]吡唑-7(4H)-酮，

3a-(羥基胺基)-3-甲基-3aH-呋喃并[2,3-c]吡唑-5(4H)-酮，及

3a-(羥基胺基)-3-苯基-3aH-呋喃并[2,3-c]吡唑-5(4H)-酮。

。

61. 如請求項60之化合物，其係5-(4-氯苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮。

62. 如請求項60之化合物，其係4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮。

63. 如請求項60之化合物，其係5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮。

64. 如請求項60之化合物，其係4-(羥基胺基)-2,4-二甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮。

65. 如請求項60之化合物，其係4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-5-(4-(甲基磺醯基)苯基)-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮。

66. 如請求項60之化合物，其係5-(2-氟苯基)-4-(羥基胺基)-2-異丙基-4-甲基-2,4-二氫-3*H*-吡唑-3-酮。

67. 如請求項60之化合物，其係3-[4-(羥基胺基)-3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-4-基]丙酸乙酯。

68. 如請求項60之化合物，其係3a-(羥基胺基)-3-甲基-3aH,4H,5H,6H-吡喃并[2,3-c]吡唑-6-酮。

69. 如請求項60之化合物，其係3a-(羥基胺基)-3,3a,4,5,6,7-六氫-2H-

吲唑-3-酮。

70. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至69中任一項之化合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

71. 如請求項70之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適於經口投與。

72. 如請求項70或71之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配以固體形式投與。

73. 如請求項70至72中任一項之醫藥組合物，其中該至少一種醫藥上可接受之賦形劑係選自乳糖、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素或其任何混合物。

74. 一種治療心血管疾病之方法，其包括向有需要之患者投與有效量之如請求項1至69中任一項之化合物或如請求項70至73中任一項之醫藥組合物。

75. 如請求項74之方法，其中該心血管疾病係心臟衰竭。

76. 如請求項74之方法，其中該心血管疾病係急性失代償性心臟衰竭。

77. 如請求項74至76中任一項之方法，其中經口投與該化合物或該醫藥組合物。

78. 一種如請求項1至69中任一項之化合物或如請求項70至73中任一項之醫藥組合物之用途，其用以製造可用於治療心血管疾病之醫藥。

79 一種如請求項1至69中任一項之化合物或如請求項70至73中任一項之醫藥組合物之用途，其用以製造可用於治療心臟衰竭之醫藥。

80. 一種如請求項1至69中任一項之化合物或如請求項70至73中任一項之醫藥組合物之用途，其用以製造可用於治療急性失代償性心臟衰竭之醫藥。

81. 如請求項78至80中任一項之用途，其中經口投與該化合物或該醫藥組合物。

82. 如請求項1至69中任一項之化合物或如請求項70至73中任一項之醫藥組合物，其用於治療心血管疾病。

83. 如請求項1至69中任一項之化合物或如請求項70至73中任一項之醫藥組合物，其用於治療心臟衰竭。

84. 如請求項1至69中任一項之化合物或如請求項70至73中任一項之醫藥組合物，其用於治療急性失代償性心臟衰竭。